



HAL
open science

Réactions de cycloisomérisation d'énynes en présence de complexes d'or, de platine et d'ions halogéniums - Approche combinatoire en présence de complexes de platine. Réactions d'acyloxylation par activation C-H d'aromatiques en présence de complexes d'or.

Alexandre Pradal

► **To cite this version:**

Alexandre Pradal. Réactions de cycloisomérisation d'énynes en présence de complexes d'or, de platine et d'ions halogéniums - Approche combinatoire en présence de complexes de platine. Réactions d'acyloxylation par activation C-H d'aromatiques en présence de complexes d'or.. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. Français. NNT: . pastel-00832094

HAL Id: pastel-00832094

<https://pastel.hal.science/pastel-00832094>

Submitted on 10 Jun 2013

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.

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité

Chimie organique
(Ecole doctorale de Chimie Moléculaire de Paris Centre ED 406)

Présentée par

M. Alexandre PRADAL

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

Réactions de cycloisomérisation d'énynes en présence de complexes d'or, de platine et d'ions halogéniums – Approche combinatoire en présence de complexes de platine.

Réactions d'acyloxylation par activation C-H d'aromatiques en présence de complexes d'or.

soutenue le lundi 10 décembre 2012

devant le jury composé de :

Pr. Philippe BELMONT, Rapporteur
Professeur à l'université Paris V René Descartes, Paris

Dr. Fabien GAGOSZ, Rapporteur
Directeur de Recherche à l'Ecole Polytechnique, Palaiseau

Pr. Giovanni POLI
Professeur à l'université Paris VI Pierre et Marie Curie, Paris

Dr. Patrick-Yves TOULLEC
Maître de Conférences, ENSCP Chimie ParisTech, Paris

Dr. Véronique MICHELET
Directrice de Recherche CNRS, ENSCP Chimie ParisTech, Paris

Préparée à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris – Chimie ParisTech

Remerciements

Cette thèse a été effectuée au laboratoire Charles Friedel de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris – Chimie ParisTech, sous la direction du Docteur Véronique Michelet, Directrice de Recherche CNRS et co-encadrée par le Docteur Patrick-Yves Toullec, Maître de Conférences.

Je remercie sincèrement le Professeur Philippe Belmont, Professeur à l'université Paris V René Descartes/Institut Curie ainsi que le Docteur Fabien Gagosz, Directeur de Recherche à l'École Polytechnique d'avoir accepté d'examiner cette thèse en qualité de rapporteurs. Je remercie également le Professeur Giovanni Poli, Professeur à l'université Paris VI Pierre et Marie Curie d'avoir consacré du temps à l'examen de cette thèse.

Un immense merci à Véronique grâce à qui cette histoire a pu commencer un mardi matin avec un mail intitulé « bonne nouvelle ! ». Je la remercie ainsi que Patrick pour leur accueil chaleureux au sein du laboratoire. Je lui suis reconnaissant pour les nombreux conseils aussi bien sur le plan scientifique que sur le plan personnel concernant le monde de la recherche. Je la remercie pour sa grande disponibilité notamment électronique. Avec « Véro : mail express », toutes vos réponses sont garanties sous trente minutes y compris à des heures tardives de la nuit. J'en profite pour faire un coucou à ta petite Eva et au petit dernier Alexandre.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Patrick pour son encadrement et pour les très nombreux conseils qu'il a pu me prodiguer à la paillasse. Je le remercie, également avec Véronique, pour les nombreuses relectures de ce manuscrit. Je garderai en mémoire, les séances de dribble avec sa balle de ping-pong et l'attente fébrile des résultats HPLC. Je garderai un très bon souvenir de nos discussions chimie le soir ainsi que les nombreuses réponses à la désormais célèbre question du mercredi midi : « Alors, vous avez gagné au foot hier soir ? » « Non, on s'est fait éclater 8-2. ». Patrick possède de nombreux talents cachés notamment l'aspiration d'un milk-shake à la paille et le grignotage de Mars.

Au tour des différents labos maintenant... Commençons par le labo dans lequel j'ai habité pendant trois ans : le labo bleu (des « blue boys »). Une pensée pour les anciens d'abord, Chung qui m'a initié patiemment à la synthèse des bicyclo[4.1.0]heptènes tout en finissant sa thèse et Lucie, à présent jeune maman, à qui j'exprime ma sympathie. Mes remerciements continuent avec Issa, ancien grand post-doc spécialiste des colonnes avec des produits fluos et adepte de politique à ses heures perdues. Merci à Florent « the butcher » (ou Floppy pour les intimes), camarade escomien et voisin de paillasse, rugbyman clermontois(e), qui connaît de très bonnes adresses de restos à Paris. Quelques phrases ne suffisent pas pour décrire trois super années de cohabitation au labo. Finalement notre « El Gringo » ne s'est pas exilé en suisse pour des raisons fiscales. Une pensée pour son stagiaire Anthony, qui, avec Flo ont inventé le nouveau concept de synthèse racémique avec des catalyseurs chiraux et ont pu vérifier à maintes reprises la désormais célèbre loi de Murphy. Je souhaite que sa thèse à Lyon se passe pour le mieux. Je remercie également les européens du labo : Eder, représentant l'Espagne, excellent chimiste avec qui j'ai eu le plaisir de travailler quelques mois et rois des tortillas pour les pots de thèse ainsi qu'Emmanuela représentant l'Italie. Un très grand merci aux nombreux stagiaires avec qui j'ai pu travailler. Commençons par Johann, en thèse à l'ESPCI qui adore faire la vaisselle, Alex, handballeur, grand romantique et roi du NIS que j'ai longtemps cherché dans les couloirs du labo « Dis Flo, t'aurais pas vu mon stagiaire ? », Elise, la normalienne qui a grandement contribué à la synthèse des bicyclo[4.1.0]heptènes, Célia qui s'est attaquée à la synthèse d'un antidépresseur et mon « petit » dernier, Pierre, nageur et rugbyman (tiens, un autre...) qui a tellement aimé son stage de magistère chez nous qu'il a résigné pour un M2. Je garderai un excellent souvenir des pauses « cours de piano » ainsi que des nombreux lundis matins où tu arrivais « en kit » avec des cocards, des bleus et des blessures partout tout en prônant les joies du rugby. J'ai

beaucoup apprécié nos partenariats, leur souhaite le meilleur pour leur vie professionnelle et espère rester longtemps en contact avec eux.

Continuons avec nos voisins d'en face, j'ai nommé le labo orange, temple parisien de l'hydrogénation asymétrique. Merci à Virginie, qui dirige le labo, pour l'excellente organisation des JCO et des journées de la montagne Sainte Geneviève ainsi que pour m'avoir donné l'opportunité de partir en congrès à Rennes. Merci également pour votre couscous et les pots que vous avez organisés, ainsi que des sempiternelles questions au sujet de ma recherche de post-docs. Par ailleurs, je souhaite souligner votre qualité pour motiver les troupes pour les séminaires communs ENSCP/institut Curie. Un grand merci à Tahar, « coach » de la Mean Machine, qui, à l'heure où j'écris ces remerciements, me doit toujours une bière. Ce grand footballeur ne perd jamais une occasion de nous faire connaître ses qualités de grand romantique lors de nos pauses déjeuner. Une pensée pour les anciens thésards du labo orange, à commencer par Cyrielle puis Medhi, grand imitateur et chanteur et Dam's, fan de poker et de Top Chef, qui s'est expatrié à Shanghai. Je salue également Zi, actuellement en thèse, rare personne capable de faire deux colonnes et de répondre au téléphone en même temps. J'ai bien aimé notre congrès à Rennes et j'espère que tu finiras par trouver une copine française. Une pensée aussi pour les post-docs, Sébastien, Farouuuuuuuk, travesti brésilien dans une vie antérieure et son comparse Olivier avec qui il forme un duo comique. Leurs imitations de la cuisine des mousquetaires et leurs envolées lyriques sur du Francis Cabrel m'ont bien fait rire. Une pensée pour les étudiants que j'ai pu côtoyer : Caroline, Olivier E, Chmeuh, Florian et Salah. Je souhaite bonne installation à Marc, autre escomien (encore un...), clone « mini-moi » de Farouk et également connu sous le nom de Krusty le clown, qui commence sa thèse.

Passons maintenant au labo voisin, le labo rose dans lequel règnent les rois de la synthèse totale. Merci à Poki pour ta sympathie, la co-organisation des JCO et pour l'organisation régulière des séminaires. Je continue mes remerciements par l'ancien thésard du labo rose, Seb, pongiste et grand fan de « The Big Bang Theory » qui profite d'un post-doc « barbecue et bière » en Allemagne. Une pensée pour ses stagiaires : Thomas qui continue sa thèse en Suisse et Sandrine. Je remercie également les thésards actuels, le couple le plus glamour du labo rose à savoir Tic et Tac (*i.e.* PG et Götz), le premier ne rate jamais une occasion de nous apprendre le marseillais, qui est sa langue maternelle en nous racontant toute sortes de blagues et d'histoires footballistiques. Quant au second, il s'agit certainement du meilleur parti de la montagne Sainte Geneviève, son charme dévastateur et son PEL bien rempli ne peut pas laisser de nombreuses demoiselles indifférentes.

Continuons avec le labo vert dirigé par Sylvain, que je remercie pour sa bonne humeur. Une pensée pour les anciens thésards, Marc-O, l'ancien El-Gringo récemment installé à Lyon et Nico, camarade escomien, toujours partant pour une pizza party au labo et qui fait un post-doc en Belgique. Je souhaite bonne continuation à Medhi qui a fait un stage dans leur labo. Je continue mes remerciements avec une ancienne du labo rose qui a migré vers le labo vert, Charlène, qui a su s'imposer dans un environnement très masculin. La mangeuse de kiwis est maintenant devenue une pro de l'organisation des pots de thèse et j'attends de voir si la théorie de Benjamin à propos de son avenir conjugal se vérifiera. Je remercie également Anne et je souhaite bonne installation à Fabien qui va commencer sa thèse dans ce laboratoire.

Au tour maintenant du dernier laboratoire de l'étage occupé par Maxime, que je remercie infiniment pour les nombreux conseils à la paillasse et les formations sur les appareils d'analyse. Je regretterai probablement les répliques quotidiennes qui agrémentaient nos journées. Je remercie également Benj, autre doctorant soutenant sa thèse bientôt, professeur agrégé de chimie et thésard intermittent, expert en mode dont une légende raconte qu'il aurait rédigé sa thèse en portugais. Benjamin, qui possède probablement des actions chez Picard ainsi qu'un talent incomparable pour la cuisson du homard, est la seule personne du laboratoire à avoir publié dans Be. Je le remercie pour tous ces bons moments et pour les fous rires qu'il nous a donnés en nous racontant ses aventures. Je

remercie Praveen pour ses curiosités culinaires, qui a à présent terminé son post-doc et qui est reparti pour un autre post-doc au Japon ainsi que Victor, ancien stagiaire que je salue.

Je pense également aux expatriés du RDC, Mansour, qui est un expert incontesté en paris sportifs, même s'il s'est fait battre à plates coutures aux paris sur l'Euro 2012 par votre serviteur et Hitoshi pour ses gourmandises japonaises et les discussions chimie quand je faisais mes RMN. Je remercie aussi Anne-Laure, notre « mini-pousse », qui chasse les souris dans son laboratoire, pour sa bonne humeur et aussi ses anciens stagiaires Quentin et Savinien.

Merci à Valérie et à Suzanne pour leur disponibilité, leur sympathie et pour nous permettre d'avoir nos produits le plus rapidement possible. Je remercie également Franck pour la logistique du laboratoire.

Une pensée pour les thésards des autres groupes du laboratoire Charles Friedel que je côtoie régulièrement, Marie-Aude, José, Nathalie (la dernière de l'invasion escomienne à Chimie Paris), Jia, Sumesh, Guillaume et Carine (une autre escomienne), que je remercie plus spécialement avec son chef pour l'utilisation de la boîte à gants.

Je remercie Marie-Noëlle et Sophie du service de RMN pour leur disponibilité ainsi que Céline et Claudine du service de spectrométrie de masse pour leur rapidité.

Je remercie également tous les enseignants avec qui j'ai pu travailler lors de ma vacation à la fac de médecine de Paris Descartes ainsi que lors de mon monitorat en TP à l'ENSCP et au LC101 à Jussieu.

Avec ces dernières lignes, j'aimerais remercier mes camarades escomiens pour leur soutien de près ou de loin : Vincent, The Fabit, Aïcha, Hermine, Amélie, Ingrid, Julien, Anne-Flore, Mandarine, M!louz, Max, Camille, Christelle, Lucie, JE, Manu, Lauranne, Beej, Marine, Elise, Séverine et Lucile. Je remercie également mes compatriotes français de Merck : Juliane, Nabil, Johanna, Mylène, Fabien, Myriam, Camille, Sophie, Adeline, Marie-Theres, Cécile, Thomas. Je remercie également mes collègues de Freiburg ainsi que d'autres amis : Céline, Virginie et Sylvain, même si je n'ai plus trop l'occasion de vous voir mais aussi Marianne et Leslie la japonaise. Merci à Leïa et Laurence, anciennes colocs de mon frère, qui prennent régulièrement de mes nouvelles, pour les soirées italiennes à Bologne.

Je terminerai ces remerciements avec ma famille, mes parents Ghislaine et Jean-Marc pour leur soutien, ainsi que mes frères Guillaume, futur kiné et Laurent, ma copie génétique, qui vient d'entamer des études de journalisme. Je leur souhaite de trouver un domaine qui les passionnera comme moi en ce qui concerne la chimie. Je remercie également les autres membres de ma famille pour leur curiosité à l'égard de mon travail de thèse.

Liste des abréviations

AIBN	Azobis- <i>iso</i> -butyronitrile
CCM	Chromatographie sur couche mince
DCE	1,2-dichloroéthane
DFT	Density Functional Theory
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne
DCDMH	1,3-dichloro-5,5-diméthylhydantoïne
DMF	diméthylformamide
<i>ee</i>	excès énantiomérique
F-TEDA	1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazonia- bicyclo[2.2.2]octane bis(tétrafluoroborate)
GC	Chromatographie en phase gazeuse
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
MTBE	méthyl- <i>tert</i> -butyléther
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
PMA	acide phosphomolybdique
PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyle
<i>r.d.</i>	rapport diastéréomérique
rdt	rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
t.a.	température ambiante
TBAB	bromure de tétrabutylammonium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
THF	tétrahydrofurane
TPPTS	3,3',3''-phosphinidynetrisbenzènesulfonate de trisodium

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE 1

CHAPITRE 1 : REACTIONS DE CYCLOISOMERISATION D'ENYNES-1,5 ET -1,6 CATALYSEES PAR DES COMPLEXES D'OR ET DE PLATINE. 3

PARTIE A : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : REACTIONS DE CYCLOISOMERISATION D'ENYNES-1,5 ET -1,6 EN L'ABSENCE OU EN PRESENCE D'UN NUCLEOPHILE EXTERNE CATALYSEES PAR DES COMPLEXES D'OR ET DE PLATINE.	3
I. Réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,5 et 1,6 en l'absence d'un nucléophile externe.	7
1. Formation de diènes-1,3 et 1,4.	8
1.1. Formation des diènes-1,3.	8
1.2. Synthèse de diènes-1,4.	13
2. Formation de composés bicycliques.	15
2.1. Synthèse de bicyclo[4.1.0]heptènes.	16
2.2. Synthèse de bicyclo[3.1.0]hexènes.	20
2.3. Synthèse de dérivés bicyclo[3.2.0]heptènes.	24
II. Cycloisomérisation d'énynes-1,5 et -1,6 en présence d'un nucléophile externe.	26
1. Utilisation de nucléophiles oxygénés.	28
1.1. Addition d'eau, d'alcools ou d'acides carboxyliques.	28
1.1.1. Cycloisomérisations domino fonctionnalisantes intermoléculaires d'énynes-1,5 et -1,6.	28
1.1.2. Cycloisomérisation domino fonctionnalisantes intramoléculaires d'énynes-1,5 et -1,6.	33
1.2. Addition de dérivés carbonyles et de sulfoxydes.	36
2. Emploi de nucléophiles azotés.	39
3. Réactions en présence de nucléophiles carbonés.	40
3.1. Réactions avec des alcènes.	41
3.2. Emploi de noyaux aromatiques comme nucléophile externe.	43
3.3. Utilisation d'autres nucléophiles carbonés.	47
PARTIE B : ACTIVATION ELECTROPHILE D'ENYNES-1,6 PAR DES COMPLEXES D'OR (I) : SYNTHÈSE STERÉOSELECTIVE DE DERIVES EXOMETHYLENOCYCLOPENTANE ET DE BICYCLO[4.1.0]HEPTENES.	48
I. Synthèse des énynes-1,6 utilisés pour les réactions de cycloisomérisation.	48
1. Synthèse d'énynes-1,6 de type éther et amine.	48
1.1. Synthèse d'énynes-1,6 de type éther.	48
1.2. Synthèse d'énynes-1,6 de type amine.	50
2. Synthèse des énynes-1,6 à chaîne principale carbonée.	51
3. Synthèse des complexes bimétalliques d'or(I).	53
II. Synthèse stéréosélective de bicyclo[4.1.0]heptènes.	55
1. Cycloisomérisation stéréosélective d'énynes-1,6 de type éther et amine.	55
1.1. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 de type amine.	55
1.2. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 de type éther.	57
2. Application : synthèse formelle de l'antidépresseur GSK1360707F.	60
III. Réactions domino de cycloisomérisation fonctionnalisante d'énynes en présence d'un second nucléophile.	64
1. Cycloisomérisation domino fonctionnalisante en présence de dérivés aromatiques : Réaction d'hydroarylation/cyclisation stéréosélective.	64
2. Réactions d'hydroxy- et d'alcoxycyclisation d'énynes-1,6.	68
PARTIE C : ACTIVATION ELECTROPHILE D'ENYNES-1,5 ET -1,6 PAR DES COMPLEXES DE PLATINE (II) : APPROCHE COMBINATOIRE POUR DES REACTIONS D'HYDROARYLATION/CYCLISATION ET SYNTHÈSE DE BICYCLO[3.1.0]HEXANONES.	72
I. Rappels bibliographiques.	72
1. Développement de méthodes combinatoires en catalyse asymétrique.	73
1.1. Stratégies de criblage par méthode combinatoire.	73
1.1.1. Criblage par synthèse « split-and-mix ».	73
1.1.2. Criblage par synthèse parallèle.	74
1.2. Applications des méthodes combinatoires à la catalyse asymétrique.	75
2. Association de ligands pour des réactions stéréosélectives.	79
2.1. Combinaison d'un ligand bidenté chiral et d'un ligand halogénure.	80
2.2. Combinaison d'un ligand bidenté et d'un ligand monodenté.	81
II. Approche combinatoire pour des réactions domino d'hydroarylation/cyclisation catalysées par des complexes chiraux de platine(II).	82
1. Mise au point du procédé combinatoire.	83
2. Synthèse des complexes précurseurs de platine(II).	85

3.	Criblage de systèmes platine-ligands pour une réaction test.	86
3.1.	Combinaison d'un ligand bidente chiral et d'un ligand monodente achiral.	86
3.2.	Combinaison d'un ligand bidente achiral et d'un ligand monodente chiral.	87
3.3.	Combinaison d'un ligand bidente chiral et d'un ligand monodente chiral.	91
4.	Criblage de systèmes platine-ligand pour d'autres substrats et d'autres nucléophiles.	92
5.	Caractérisation de l'espèce catalytique active.	94
III.	<i>Approche combinatoire pour la synthèse stéréosélective de bicyclo[3.1.0]hexanones par des complexes de platine (II) – Résultats préliminaires.</i>	95
1.	Synthèse du substrat standard.	96
2.	Recherche de combinaisons de ligands optimales.	96
2.1.	Combinaison d'un ligand monodente chiral et d'un ligand bidente achiral.	96

CHAPITRE 2 : ACTIVATION D'ENYNES-1,5 PAR DES ELECTROPHILES NON-METALLIQUES : REACTION D'HALOCARBOCYCLISATION D'ENYNES-1,5.99

I.	<i>Rappels bibliographiques.</i>	99
1.	Activation de systèmes insaturés par les ions halogéniums.	100
1.1.	Exemples historiques.	100
1.2.	Etudes cinétiques et théoriques.	103
2.	Analogie entre les complexes cationiques et la chimie des haloniums.	104
2.1.	Activation d'alcynes en présence de nucléophiles carbonés.	105
2.2.	Réactions d'iodocyclisation d'ènynes-1,5 et 1,6.	106
II.	<i>Réaction d'iodocarbocyclisation 5-endo d'ènynes-1,5.</i>	113
1.	Synthèse des substrats.	113
1.1.	Formation du squelette ènyne-1,5.	114
1.2.	Fonctionnalisation des ènynes-1,5.	114
1.3.	Synthèse d'un ènyne-1,5 substitué par un alcool protégé en position propargylique.	119
2.	Iodocycloisomérisation d'ènynes-1,5.	120
2.1.	Nature de l'électrophile iodé pour la réaction d'iodocarbocyclisation.	120
2.2.	Influence du solvant sur la réaction d'iodocarbocyclisation.	121
2.3.	Discussion mécanistique.	121
3.	Synthèse d'halocyclopentènes polysubstitués.	122
3.1.	Iodocyclisation de substrats non-substitués sur la chaîne principale.	123
3.2.	Influence de la substitution sur la chaîne principale.	124
3.3.	Influence du groupement protecteur de l'alcool sur la réaction.	125
3.4.	Influence du groupement porté par l'alcyne.	125
3.5.	Influence de la substitution sur l'alcène.	126
3.6.	Réactions de carbocyclisation utilisant d'autres halogéniums.	128
4.	Applications en synthèse.	129
4.1.	Fonctionnalisation des iodocyclopentènes.	130
4.1.1.	Réduction de l'iodocyclopentène en cyclopentène.	130
4.1.2.	Réactions de couplages croisés sur l'iodocyclopentène formé.	130
4.2.	Application : Approche d'analogues contraints de la Combrétastatine A4.	131

CHAPITRE 3 : ACTIVATION DE LIAISONS C-H PAR DES COMPLEXES D'OR : REACTION D'ACETOXYLATION ET D'ACYLOXYLATION D'ARENES ENCOMBRES.

135

I.	<i>Rappels bibliographiques.</i>	135
1.	Réactions de couplage oxydant catalysés par des complexes d'or.	136
1.1.	Activation de liaisons C-H d'arènes par des complexes d'or.	136
1.1.1.	Activation C-H d'arènes par des complexes d'or (III).	136
1.1.2.	Activation C-H d'arènes par des complexes d'or (I).	137
1.2.1.	Création de liaisons carbone-carbone en l'absence d'oxydant.	139
1.2.2.	Création de liaisons carbone-carbone par couplage oxydant.	142
2.	Réaction d'acétoxylation d'arènes par des complexes de palladium.	146
2.1.	Premiers travaux d'acétoxylation d'arènes.	146
2.2.	Réactions d'acétoxylation ligand-dirigées pallado-catalysées.	148
II.	<i>Réactions d'acétoxylation et d'acyloxylation d'arènes encombrés par des complexes d'or(I).</i>	152
1.	Réaction d'acétoxylation et d'acyloxylation d'arènes encombrés.	152
1.1.	Recherche de conditions expérimentales.	152
1.2.	Résultats d'acétoxylation et d'acyloxylation sur des arènes encombrés.	154

2.	Réaction de polyacétoxylation et de polyacyloxylation d'arènes encombrés par des complexes d'or(I).	158
2.1.	Conditions favorisant la polyacétoxylation.	158
2.2.	Etude cinétique d'acétoxylation du mésitylène.	160
2.3.	Polyacétoxy- et polyacyloxylation d'arènes par des complexes d'or (I).	160

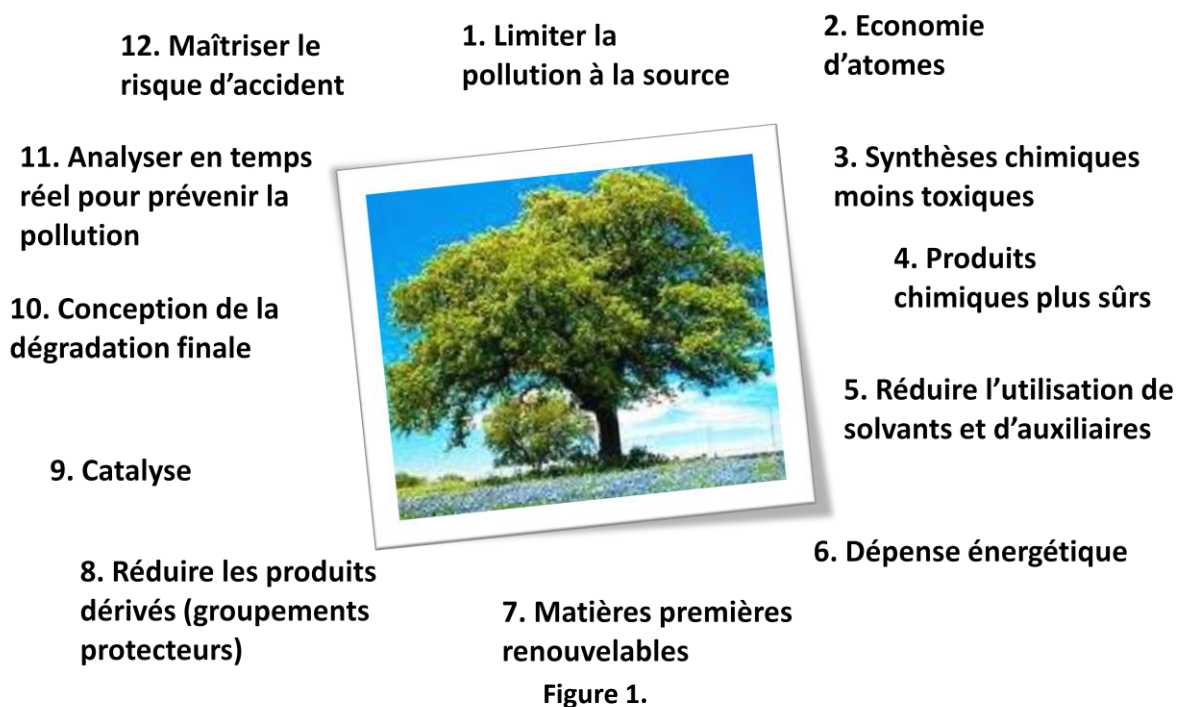
CONCLUSION GENERALE163

PARTIE EXPERIMENTALE166

<i>I. Méthodes de purification et d'analyse</i>	166
A. Solvants et produits de départ	166
B. Chromatographies	166
C. Analyses	166
1. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN).....	166
2. Pouvoir rotatoire spécifique	167
3. Spectrométries de masse et masse haute résolution	167
4. Dosage HPLC	167
<i>II. Caractérisation des composés synthétisés.</i>	168

Introduction générale

L'industrie chimique s'est développée de manière fulgurante lors de la révolution industrielle du XIX^{ème} siècle grâce à l'exploitation du charbon et du pétrole. La prise de conscience d'un inévitable épuisement des ressources de matières premières non-renouvelables et l'augmentation des craintes liées aux conséquences de la crise écologique ont conduit à la définition en 1987 du concept de développement durable¹ qui tend à réconcilier croissance économique et prise en compte des aspects environnementaux et sociaux d'une planète globalisée. Depuis lors s'est mise en place une nouvelle chimie dite « verte » prenant en compte le cycle de vie des produits, l'utilisation de ressources renouvelables et de procédés respectueux de l'environnement. Des règles régissant ce concept de chimie verte ont alors été éditées en 1998 à travers *les douze principes de la chimie verte* (Figure 1).²



C'est dans ce contexte que la communauté scientifique s'est intéressée à l'utilisation de procédés catalytiques plutôt que stœchiométriques ainsi qu'au développement de réactions à économie d'atomes.³ Les réactions de cycloisomérisation catalysées par des complexes alcynophiles répondent bien au concept d'économie d'atomes puisque l'intégralité des atomes constituant les substrats est retrouvée dans le produit à la fin de la réaction. L'activation directe de liaisons carbone-hydrogène d'arènes par des complexes métalliques et la fonctionnalisation directe d'insaturations carbonées s'inscrivent également dans les principes de la chimie verte car elles permettent de

¹ Rapport Brundtland, *Notre avenir à tous. Rapport de la Commission mondiale sur l'environnement et le développement*. 1988, éditions du Fleuve, Montréal.

² P. T. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry : theory and practice*. 1998, Oxford University Press.

³ (a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, 2002, 35, 695. (b) P. N. Anastas, M. M. Kirchoff, *Acc. Chem. Res.*, 2002, 35, 686.

réaliser des économies d'étapes sur une synthèse et elles emploient la catalyse, dans laquelle les complexes peuvent être recyclés pour être réutilisés pour d'autres transformations.

Par ailleurs, la chiralité est présente dans de nombreuses classes de molécules essentielles à la vie. Les acides aminés (et les protéines qui en découlent) ou les glucides naturels sont des molécules chirales qui n'existent dans le vivant que sous la forme d'un seul énantiomère. Au niveau biochimique, les interactions moléculaires entre les récepteurs protéiniques et les messagers chiraux sont optimales pour une unique combinaison diastéréoisomérique. Cette situation est aujourd'hui un fondement du développement de nouveaux médicaments pour l'industrie pharmaceutique.

La catalyse asymétrique permet la formation d'un grand nombre de molécules énantio-pures par l'utilisation d'une petite quantité d'un catalyseur chiral. En chimie, et ce malgré l'émergence récente de l'organocatalyse asymétrique, les métaux de transition associés à des ligands chiraux constituent le champ le plus fécond de la catalyse homogène asymétrique. En outre l'obtention d'énantiosélectivités élevées nécessitant le plus souvent l'optimisation de la poche chirale formée par le ou les ligands autour du centre métallique, la synthèse de nouveaux ligands constitue un domaine de recherche fertile mais très coûteux. Une approche combinatoire peut permettre de réduire le temps et le coût d'optimisation du système catalytique chiral.

Dans ce travail, nous avons cherché de nouvelles méthodes permettant la cycloisomérisation d'énynes-1,5 et 1,6 de manière stéréosélective en présence ou en l'absence d'un nucléophile supplémentaire et avec de complexes chiraux d'or et de platine. Dans ce dernier cas, une étude de l'influence de l'environnement chiral sur l'énantiosélectivité de la réaction a été étudiée grâce à une méthode combinatoire. L'une des méthodologies a été employée pour la synthèse de l'agent antidépresseur GSK1360707F.

Nous avons en outre exploité l'analogie de réactivité entre les ions haloniums et les acides de Lewis carbophiles pour décrire de nouvelles réactions d'halocarbocyclisation d'énynes-1,5 ainsi qu'à la fonctionnalisation ultérieure des composés halogénés obtenus. Ces transformations ont également été réalisées en présence d'un nucléophile secondaire pour conduire à des procédés domino. La méthode développée a été appliquée à une approche d'analogues cycliques d'une molécule cytotoxique : la combretastatine A4.

Nous nous sommes également intéressés à un autre type d'activation des complexes d'or : l'activation C-H de noyaux aromatiques encombrés pour des réactions d'acétoxy- et d'acyloxylation directe en présence d'un oxydant de la famille des hypervalents de l'iode.

Chapitre 1 : Réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,5 et -1,6 catalysées par des complexes d'or et de platine.

Partie A : Partie Bibliographique : Réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,5 et -1,6 en l'absence ou en présence d'un nucléophile externe catalysées par des complexes d'or et de platine.

En présence de complexes de métaux de transition, les liaisons pouvant se former avec des ligands π comme les alcènes ou les alcyne peuvent être décrites par le modèle de Dewar-Chatt-Duncanson⁴ considérant la liaison se formant comme une interaction de type donneur-accepteur entre deux éléments proches.⁵ De façon générale, selon ce modèle, les liaisons σ se forment après recouvrement entre le système π d'un ligand (orbitales p) et des orbitales atomiques vides du métal.⁶ En résulte une interaction π formée par rétrodonation d'électrons d'une orbitale d métallique remplie vers une orbitale π^* antiliante vide du ligand insaturé (Figure 1).

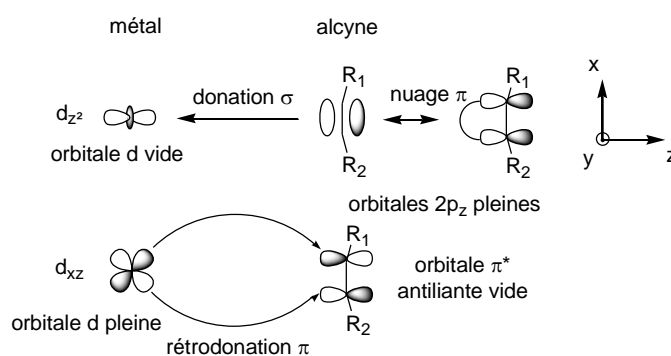


Figure 1

Des calculs théoriques ont permis de déterminer le mécanisme de coordination du complexe d'or sur l'alcyne. En fonction des méthodes de calcul utilisées, un caractère σ -donneur faible ou fort de l'alcyne est invoqué par différents groupes pour expliquer le mode de coordination de l'alcyne sur le métal.⁷ La complexation en η^2 de l'alcyne sur le métal⁸ s'accompagne d'une réhybridation et d'une déformation de la triple liaison carbone-carbone selon le modèle de Dewar-Chatt-Duncanson.⁹ La densité électronique autour de l'alcyne est alors réduite, ce qui a pour conséquence une possible attaque nucléophile sur ce dernier.

⁴ (a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1951**, 18, C71. (b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2939.

⁵ Pour des revues, voir : (a) G. Frenking, N. Fröhlich, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 717. (b) A. Dedieu, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 543.

⁶ Pour des revues sur l'activation de triples liaisons carbone-carbone par des acides de Lewis carbophiles et leur application pour la cycloisomérisation d'énynes-1,n, voir : (a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3410. (b) P. Y. Toullec, V. Michelet, *Top. Curr. Chem.*, **2011**, 302, 31.

⁷ (a) R. H. Hertwig, W. Koch, D. Schröder, H. Schwarz, J. Hrušák, P. Schwerdtfeger, *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 12253. (b) M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, 108, 3134. (c) C. Defieber, H. Grützmacher, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 4482. (d) P. Nava, D. Hagebaum-Reignier, S. Humbel, *ChemPhysChem*, **2012**, 13, 2090.

⁸ Pour une revue sur la coordination η^2 des alcènes et alcyne par des complexes d'or, voir : H. Schmidbauer, A. Schier, *Organometallics*, **2010**, 29, 2.

⁹ N. Salvi, L. Belpassi, F. Tarantelli, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 7231.

Après les premiers travaux du groupe d'Utimoto sur l'hydroalcoxylation¹⁰ et l'hydroamination¹¹ d'alcynes en présence de complexes d'or, de nombreux groupes se sont penchés sur l'addition de nucléophiles sur des alcynes activés. Pour de nombreux systèmes, des calculs théoriques indiquent que lors de l'étape d'addition nucléophile sur l'alcyne activé, le pont formé entre le centre métallique et la liaison insaturée se dissymétrise et on observe un « glissement » du centre métallique le long de la liaison carbone-carbone (Figure 2).¹² Le vinylmétal subit ensuite une étape de protodémétallation permettant d'obtenir le produit désiré et de régénérer le fragment métallique cationique, l'espèce catalytiquement active.

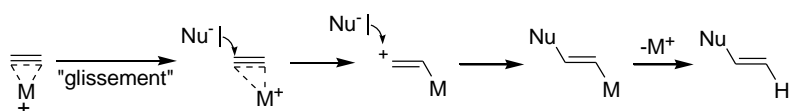


Figure 2

Lorsque le nucléophile est un alcène, son addition en *anti* de manière inter- ou intramoléculaire conduit alors à l'intermédiaire vinylmétal **2** possédant un carbocation en position δ . Ce cation peut être également vu comme une espèce cationique **3** délocalisée sur trois centres, il possède deux formes mésomères limites qui sont d'une part le carbocation cyclobutyle **4** et d'autre part le carbocation cyclopropyle **5**. Ce dernier peut s'écrire sous la forme d'un intermédiaire cyclopropylcarbène **6** (Figure 3).

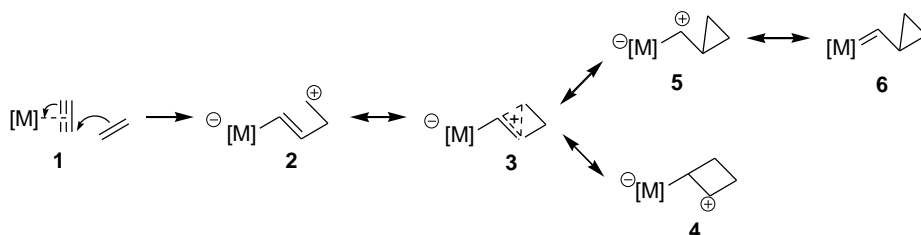


Figure 3

Le passage par des intermédiaires strictement cationiques ou carbénoïdes est sujet à controverse¹³ : les deux écritures cherchent à souligner la stéréospécificité de nombreuses transformations des èynes impliquant les acides de Lewis carbophiles. Alors que les deux formes limites ont été initialement proposées sur la base des structures des produits finaux observés dans les réactions de cycloisomérisation, la réalité correspond à une forme intermédiaire qui ne peut être décrite à l'aide des formules de Lewis.¹⁴

Au départ, le passage par un intermédiaire cyclopropylcarbène était invoqué systématiquement pour expliquer la formation des produits de cycloisomérisation. De nombreux groupes¹⁵ dont celui d'Echavarren ont avancé des arguments allant dans ce sens.¹⁶ Ce dernier a réussi à piéger les intermédiaires cyclopropylcarbènes putatifs grâce à des alcènes dans des réactions de

¹⁰ Y. Yukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3729.

¹¹ Y. Yukuda, K. Utimoto, *Synthesis*, **1991**, 975.

¹² O. Eisenstein, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4308.

¹³ (a) A. M. Echavarren, *Nature Chem.*, **2009**, *1*, 431. (b) A. Fürstner, L. Morency, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5030.

¹⁴ Pour une revue sur les intermédiaires métalliques possibles et leur caractérisation en présence d'or, voir : A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5232.

¹⁵ D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Nature Chem.*, **2009**, *1*, 482.

¹⁶ (a) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, C. Nevado, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6146. (b) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, E. Jiménez-Núñez, E. Buñuel, D. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 1694.

cyclopropanation intermoléculaires.¹⁷ La cycloisomérisation de l'ényne-1,6 **7** en présence du complexe d'or [IMesAu(SbF₆)] conduit selon les auteurs à l'intermédiaire **9**. Ce dernier est ensuite piégé par le styrène et génère le composé **10** avec un bon rendement de 76% (Figure 4).

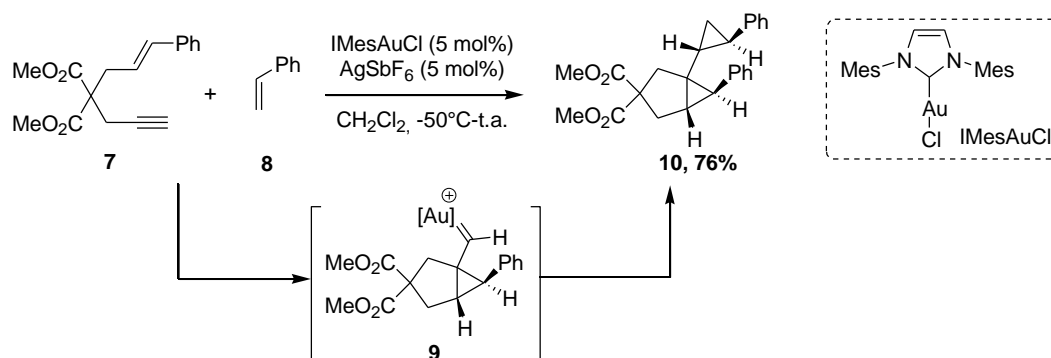


Figure 4

Ce modèle carbénique a été remis en cause deux ans plus tard par le groupe de Fürstner.^{13b} Ils avancent deux idées favorisant le passage par un intermédiaire carbocationique. La première vient de l'observation de la structure de certains complexes connus. La structure aux rayons X de l'espèce **11** stable montre une longueur de liaison C-Au semblable à celle d'une liaison simple Au-C(sp²) et une longueur de liaison C-N courte proche de celle d'un iminium. Cela signifie que ce complexe d'or n'est pas carbénique puisqu'il se rapproche d'un cation iminium stabilisé par l'or (Figure 5).

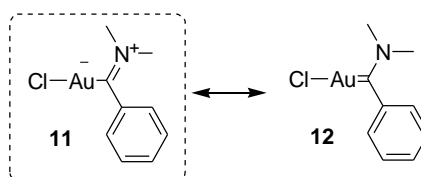


Figure 5

La seconde idée vient de la réactivité de l'ényne **13** substitué en position C-5 par un méthyle. En présence de chlorure de triphénylphosphine or (I) et d'hexafluoroantimonate d'argent, le composé bicyclique **16** a été obtenu avec un rendement de 80% (Figure 6). Deux intermédiaires réactionnels sont envisageables : une espèce cationique **14** et un intermédiaire cyclopropylcarbène **15**. Les auteurs font remarquer que dans le cas du carbène **15**, l'attaque de l'acide doit se faire sur le carbone C-5, c'est-à-dire sur une position encombrée du motif cyclopropane, ce qui semble peu probable. En revanche, le passage par un intermédiaire cationique génère un état de transition ordonné et délocalisé de type chaise permettant d'expliquer la stéréochimie *trans* du composé final (Figure 6). Les auteurs privilégient ce mode de cyclisation, qui est en accord avec l'hypothèse de Stork-Eschenmoser.^{18,19}

¹⁷ S. López, E. Herrero-Gómez, P. Pérez-Galán, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6029.

¹⁸ Pour une revue, voir : R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 4730.

¹⁹ (a) G. Stork, A. G. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 5068. (b) G. Gamboni, H. Schinz, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **1954**, *37*, 964. (c) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta*, **1955**, *38*, 1890. (d) A. Eschenmoser, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 3011.

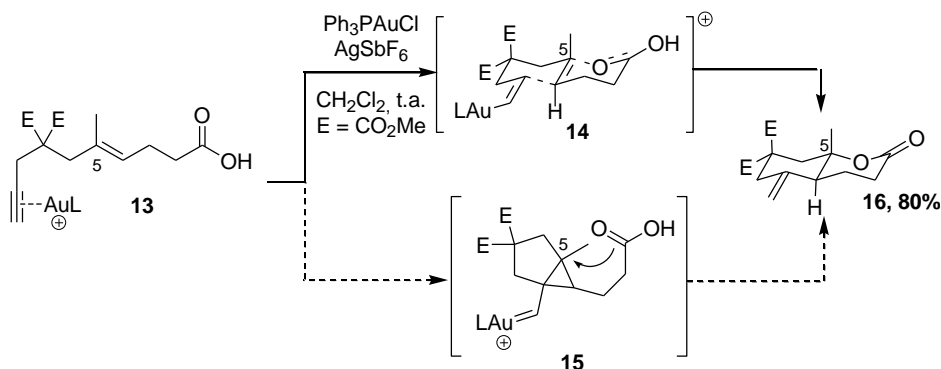


Figure 6

Plus récemment, de nombreux groupes se sont penchés sur la formation des espèces d'or carbénoïdes.²⁰ Avec l'appui de calculs DFT et de corrélations entre des données théoriques et expérimentales, le groupe de Toste a montré que les propriétés stéréoelectroniques du ligand avaient une grande influence sur les intermédiaires réactionnels formés. Un ligand électroattracteur comme la triméthylphosphite induit la diminution de la densité électronique autour du centre métallique, ce qui a pour conséquence un affaiblissement de la rétrodonation du substrat insaturé et conduit à un mécanisme plutôt cationique. Des ligands σ -donneurs comme les carbènes NHC permettent d'accroître la densité électronique autour de l'atome d'or. En résulte une meilleure rétrodonation favorisant un mécanisme passant par des intermédiaires cyclopropylcarbène.

Ceci a pu être confirmé ensuite en faisant réagir chacun de ces complexes avec le cyclopropène **17** et le (*Z*)-diphényléthène **18** (Figure 7). Alors que l'emploi du complexe cationique $(\text{MeO})_3\text{PAu}^+$ ne conduit qu'à des produits de polymérisation (intermédiaire cationique favorisé), l'utilisation d'un complexe cationique IMesAu^+ donne accès au produit de cyclopropanation **19** (intermédiaire carbénoïde favorisé) avec un rendement de 80% et une excellente diastéréosélectivité.

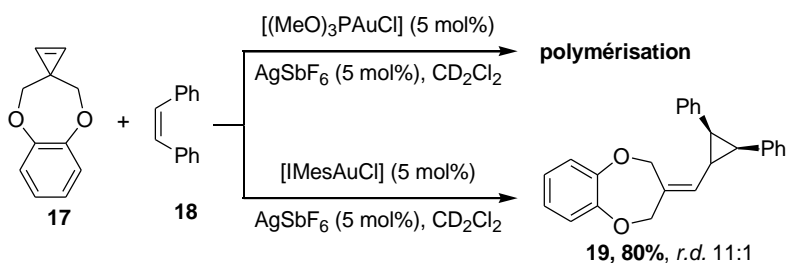


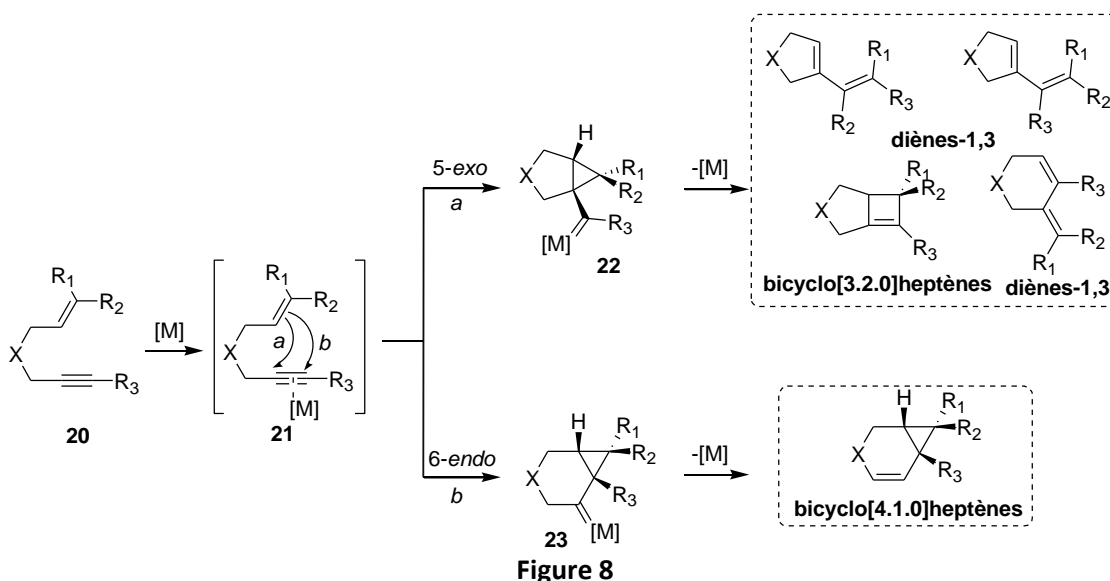
Figure 7

Lorsque les substrats considérés sont des ènynes, des réactions de cycloisomérisation ont lieu selon les mécanismes présentés dans la Figure 3. Nous allons dans un premier temps exposer la formation de composés de structures différentes par cycloisomérisation d'ènynes-1,5 et 1,6 en l'absence de nucléophile supplémentaire. Dans un second temps, nous nous intéresserons aux réactions de cycloisomérisation d'ènynes en présence d'un nucléophile externe. Nous insisterons davantage sur les transformations impliquant des complexes d'or et de platine. Nous nous limiterons seulement aux transformations impliquant des ènynes-1,5 ou -1,6.

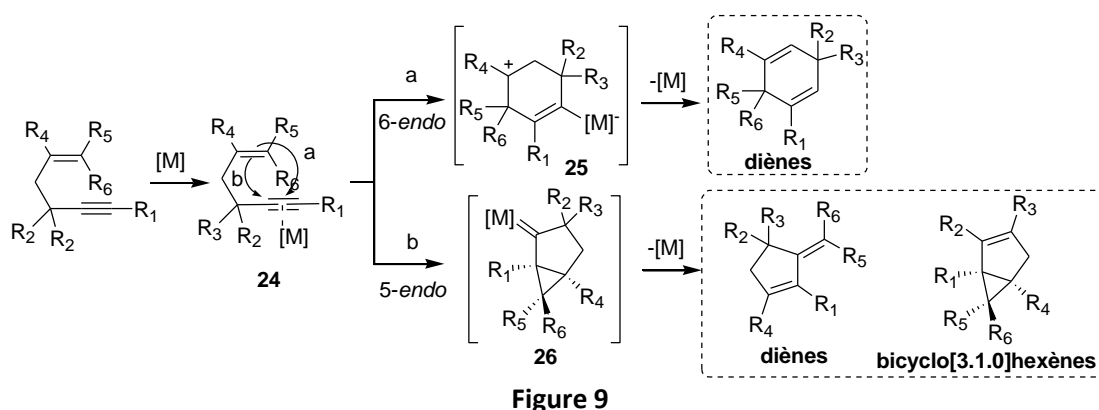
²⁰ (a) G. Seidel, R. Mynott, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2510. (b) D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Nature Chem.*, **2009**, *1*, 482.

I. Réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,5 et 1,6 en l'absence d'un nucléophile externe.

Dans le cas des énynes-1,6, le modèle retenu permettant d'expliquer la plupart des structures formées est le passage par des intermédiaires de type cyclopropylcarbène.²¹ Après activation de la triple liaison carbone-carbone par le complexe métallique, l'alcène peut attaquer de manière intramoléculaire l'alcyne activé en *anti* selon deux voies : une voie 5-*exo* ou bien 6-*endo*. Les intermédiaires cyclopropylcarbènes **22** et **23** formés se réarrangent ensuite en l'absence d'un nucléophile externe pour conduire à une grande variété de dérivés cycliques fonctionnalisés comme des diènes-1,3 et -1,4 ou bien des dérivés bicycliques, les bicycloheptènes (Figure 8).



Les énynes-1,5 peuvent réagir par cycloisomérisation 6-*endo* et donner un intermédiaire cationique **25** pouvant évoluer vers la formation de diènes. Ils peuvent également conduire après cycloisomérisation 5-*endo* et réarrangement d'un intermédiaire cyclopropylcarbène **26** à des diènes cycliques à cinq chaînons ou bien à des composés de la famille des bicyclo[3.1.0]hexènes (Figure 9).²²



Lorsque les complexes employés possèdent des ligands chiraux, les transformations effectuées peuvent devenir énantiosélectives.

²¹ P. Pérez-Galán, N. J. A. Martín, A. G. Campaña, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Asian J.*, **2010**, 6, 482.

²² Pour des revues traitant de la cycloisomérisation d'énynes-1,5, voir : (a) L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 2271. (b) J. Marco-Contelles, E. Soriano, *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 1350.

Seront présentés dans un premier temps les transformations conduisant aux diènes-1,3 et 1,4 puis dans un second temps les méthodes de synthèse de bicyclo[3.2.0]heptènes, de bicyclo[3.1.0]hexènes et de bicyclo[4.1.0]heptènes catalysées par les complexes métalliques.

1. Formation de diènes-1,3 et 1,4.

La synthèse de diènes par réaction de cycloisomérisation ou d'Alder-ène catalysée par un métal de transition a été reportée en premier lieu en présence de complexes de palladium par l'équipe de Trost. Ces transformations, thermiques à l'origine, ne permettaient pas toujours d'obtenir les produits désirés puisque dans le cas du composé **27**, aucune réaction n'est observée même après chauffage à 600°C. En revanche, l'introduction d'une quantité catalytique d'acétate de palladium permet la formation diastéréosélective du bicyclic **28** avec un rendement de 85% (Figure 10).²³

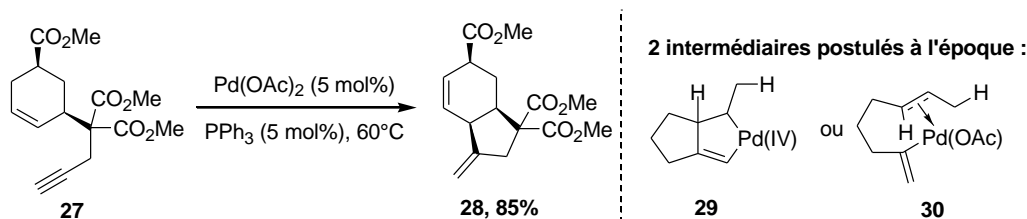


Figure 10

Deux mécanismes différents ont été proposés par Trost pour cette transformation.²⁴ Chacun d'entre eux fait intervenir l'activation à la fois de l'alcyne et de l'alcène par le complexe cationique de palladium formant une espèce palladacyclopentène par analogie avec le cobalt,²⁵ le zirconium²⁶ et le titane.²⁷ L'espèce métallacyclique se réarrange ensuite pour conduire à deux intermédiaires postulés **29** et **30** donnant accès au composé souhaité **28** après β -H élimination²⁸.

Depuis, les réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6 ont été beaucoup développées en présence de complexes de palladium.²⁴ De nouvelles méthodes employant d'autres métaux comme le rhodium, l'iridium, l'or ou le platine, avec une réactivité d'acide de Lewis carbophile et reposant sur des mécanismes différents de ceux du palladium, ont vu le jour.^{22a,29}

1.1. Formation des diènes-1,3

En présence de complexes d'or et de platine, les premières réactions de formation de diènes-1,3 par voie de cyclisation 5-exo ont été décrites par le groupe de Murai en 1996. En présence de 5

²³ (a) B. M. Trost, M. Lautens, M. H. Hung, C. S. Carmichael, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7641. (b) B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1781.

²⁴ Pour des revues concernant les réactions de cycloisomérisation d'énynes en présence de complexes de palladium, voir : (a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 34. (b) B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett*, **1998**, 1.

²⁵ (a) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 539. (b) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 977.

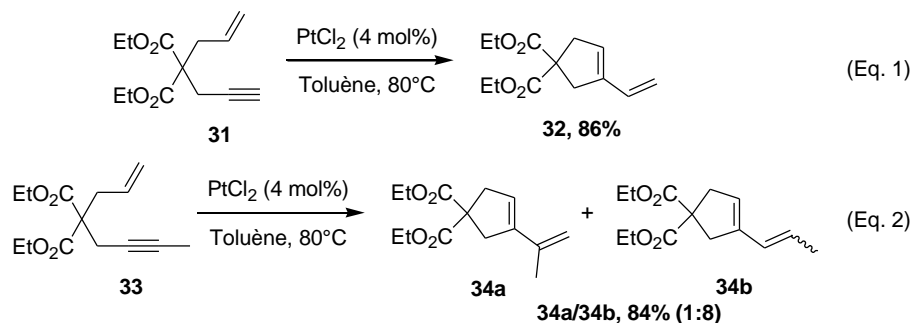
²⁶ E. Negishi, S. J. Holmes, J. M. Tour, J. A. Miller, F. E. Cederbaum, D. R. Swanson, T. Takashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3336.

²⁷ (a) W. A. Nugent, D. L. Thorn, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2788. (b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, D. F. Taber, P. J. Fagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7128.

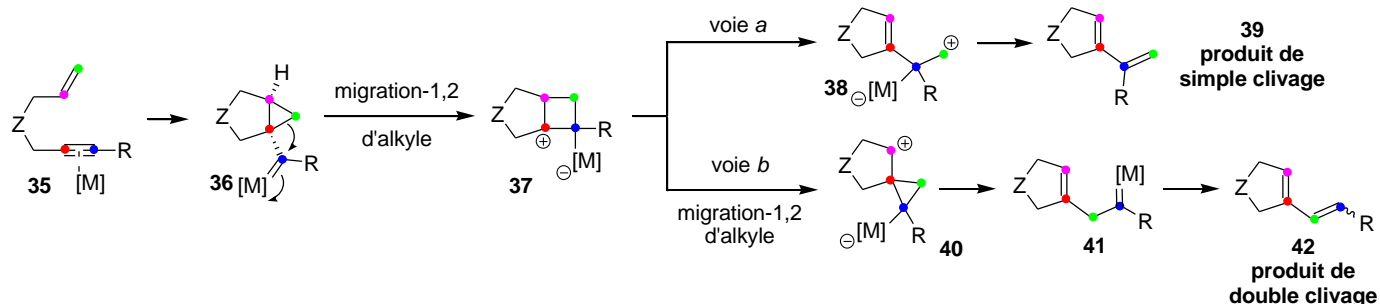
²⁸ Pour un exemple de β -H élimination de palladacyclopentanes, voir : P. Deversi, G. Ingrassio, A. Lucherini, S. Murtas, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1980**, 1633.

²⁹ Pour des revues récentes traitant des réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6 avec d'autres métaux, voir : (b) V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 7427. (c) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 3208.

mol% de chlorure de platine (II), l'ényn-1,6 **31** a pu être transformé en diène **32** avec un rendement de 86% dans le toluène à 80°C (Figure 11, Eq. 1).³⁰ Cette réactivité avait pu être observée deux ans avant par le même groupe avec des complexes de rhodium, d'or et de platine.³¹ Dans le cas d'alcynes disubstitués, un mélange de deux produits est obtenu, ces composés ne différant que par la position des groupements sur l'alcène exocyclique final. L'ényn **33** substitué sur l'alcyne par un groupement méthyle conduit aux produits **34a** et **34b** avec un rendement de 84% et dans un rapport 1:8 en faveur du composé **34b** (Figure 11, Eq.2).



Dans le dernier cas, la formation de deux produits de cyclisation peut s'expliquer par deux réarrangements différents. Le mécanisme de cette transformation a pu être déterminé à partir de données expérimentales³², d'expériences de marquage isotopique³³ et de calculs DFT.³⁴ Le cyclopropylcarbène **36** est formé après coordination du métal en η^2 sur la fonction alcyne du substrat. Il se réarrange alors par migration-1,2 d'alkyle pour conduire au zwitterion bicyclo[3.2.0]heptane **37**. Le premier diène **39**, obtenu selon la voie *a* à partir de l'intermédiaire **38**, est issu d'un clivage simple d'une liaison carbone-carbone puis d'une protodémétallation. Le second diène **42** majoritaire dans l'exemple précédent est formé par clivage double selon la voie *b*, c'est-à-dire qu'une seconde migration-1,2 d'alkyle a lieu pour générer l'intermédiaire cyclopropyle **40**. L'ouverture du cyclopropane donne le carbène **41** générant le diène **42** après protodémétallation (Figure 12).



³⁰ N. Chatani, N. Furukawa, H. Sakurai, S. Murai, *Organometallics*, **1996**, *15*, 901.

³¹ N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6049.

³² A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11863.

³³ (a) H. Nakai, N. Chatani, *Chem. Lett.*, **2007**, *36*, 1494. (b) S. Oi, I. Tsukamoto, S. Miyano, Y. Inoue, *Organometallics*, **2001**, *20*, 3704.

³⁴ (a) E. Soriano, J. Marco-Contelles, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, 1026. (b) C. Nieto-Oberhuber, S. López, E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 5916. (c) E. Soriano, P. Ballesteros, J. Marco-Contelles, *Organometallics*, **2005**, *24*, 3172.

Le produit issu d'un mécanisme de double clivage est toujours majoritaire quel que soit le complexe métallique utilisé. La régiochimie de la réaction a pu être confirmée par des analyses RMN ^1H et ^{13}C sur des composés marqués.³³

Des diènes-1,3 provenant d'une cyclisation par voie 6-*endo* peuvent également être obtenus. En présence de complexes d'or (I), la formation préférentielle d'un dérivé de cyclisation par rapport à un autre dépend fortement de la nature des substituants en position C-4 de l'ènyne.³⁵ Dans le cas de la présence d'un malonate, le produit de cyclisation à six chaînons **45b** est majoritaire tandis qu'avec un groupement disulfone dans les mêmes conditions, c'est le dérivé cyclopenténique issu de la cyclisation 5-*exo* **46a** qui est majoritaire (Figure 13).

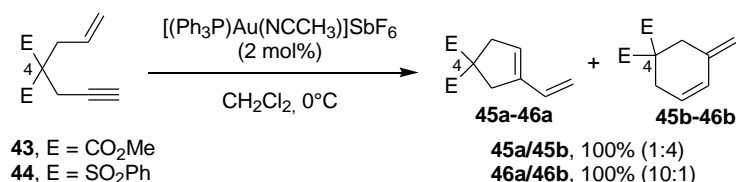


Figure 13

La cycloisomérisation d'ènynes-1,6 cycliques a été reportée par le groupe de Fürstner pour la synthèse de macrocycles.³⁶ La cyclisation du composé **47**, réalisée par voie 5-*endo*, conduit au dérivé bicyclique **49** possédant un cycle à douze chaînons avec un bon rendement de 80%. Le mécanisme de cette transformation passerait par la formation d'un intermédiaire cyclobutyle cationique **48** (Figure 3 et Figure 12) se réarrangeant en composé bicyclique désiré avec un agrandissement de cycle (Figure 14).

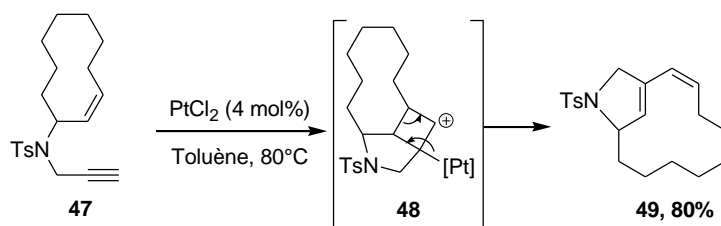


Figure 14

Cette transformation a été employée pour la synthèse totale du (±)-salviaspéranol par le groupe de Sarpong.³⁷ L'étape clé de cette synthèse consiste en une réaction de cycloisomérisation d'ènyne-1,6 catalysée par un complexe de gallium (III) s'effectuant avec un excellent rendement de 90% (Figure 15).

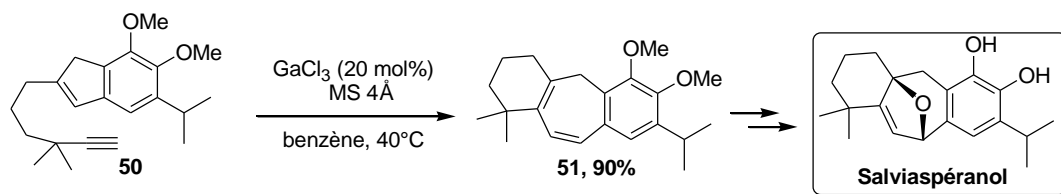


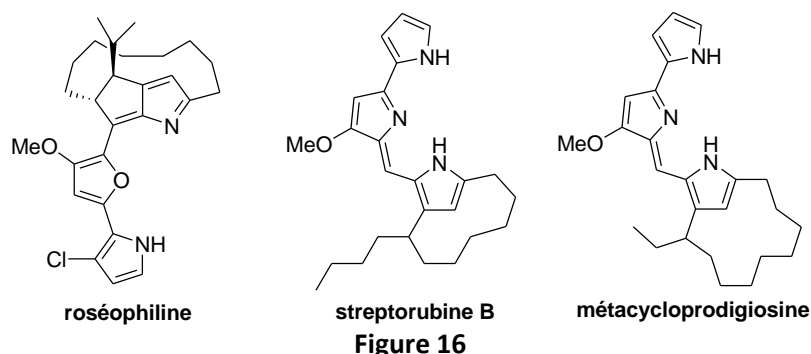
Figure 15

³⁵ N. Cabello, E. Jiménez-Núñez, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4217.

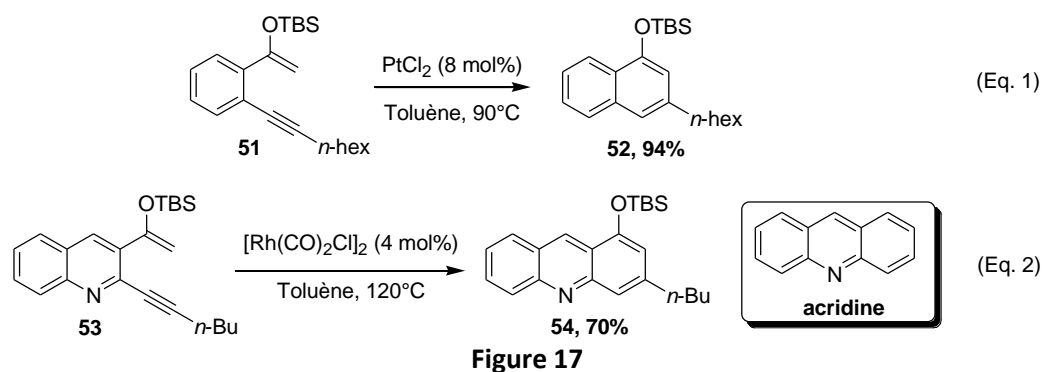
³⁶ A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 6785.

³⁷ (a) E. M. Simmons, A. R. Hardin, X. Guo, R. Sarpong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 47, 6650. (b) E. M. Simmons, R. Sarpong, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2883.

De nombreuses autres synthèses de molécules biologiquement actives ont été reportées dans la littérature notamment des antibiotiques de la famille des progidinines comme la roséophiline,³⁸ la streptorubine B ou bien la métacycloprodigosine (Figure 16).³⁶



Les premières réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,5 conduisant à la formation de diènes-1,3 pour la synthèse d'indènes et de naphthalènes ont été décrites par le groupe de Dankwardt en 2001.³⁹ En présence de chlorure de platine (II), l'éther d'énol silylé **51** est transformé en dérivé 1-naphtol protégé par un groupement silylé **52** avec un rendement de 94% lorsque la réaction est réalisée dans le toluène à 90°C (Figure 17, Eq. 1). Cette méthodologie a été appliquée quelques années après par le groupe de Belmont pour la synthèse de dérivés de l'acridine, qui sont utilisés dans le traitement du cancer.⁴⁰ Le dérivé **53** est converti en dérivé de l'acridine **54** par cycloisomérisation 6-endo d'ényn-1,5 avec un rendement de 70% en présence d'un complexe de rhodium (I) au reflux du toluène (Figure 17, Eq. 2).



Cette réaction a également été développée dans des conditions plus douces en employant des complexes d'or (I) par les groupes de Shibata et Barriault. Le premier a décrit la cycloisomérisation d'énynes-1,5 par voie 5-*exo* et 6-*endo*.⁴¹ L'ényn **55** se réarrange en présence d'une combinaison de chlorure de triphénylphosphine or (I) et de triflate d'argent dans le dichlorométhane à température ambiante pour conduire à un mélange de deux produits **56a** et **56b** issus respectivement des cyclisations 5-*exo* et 6-*endo* dans un rapport 4:1 en faveur de **56a** avec un rendement de 80% (Figure 18, Eq. 1). De la même manière, le dérivé tétrahydronaphtalène **59** a pu être obtenu à partir de la 3-hydroxy-5-èn-1-yne **57** avec un rendement de 84% selon une procédure décrite par le groupe de Barriault (Figure 18, Eq. 2).⁴²

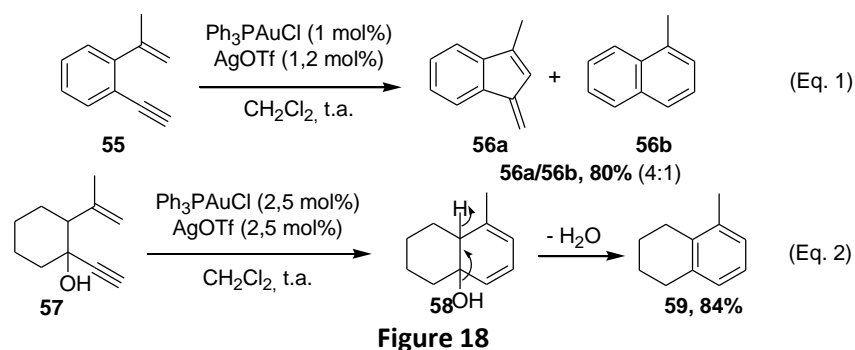
³⁸ B. M. Trost, G. A. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 3801.

³⁹ J. W. Dankwardt, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5809.

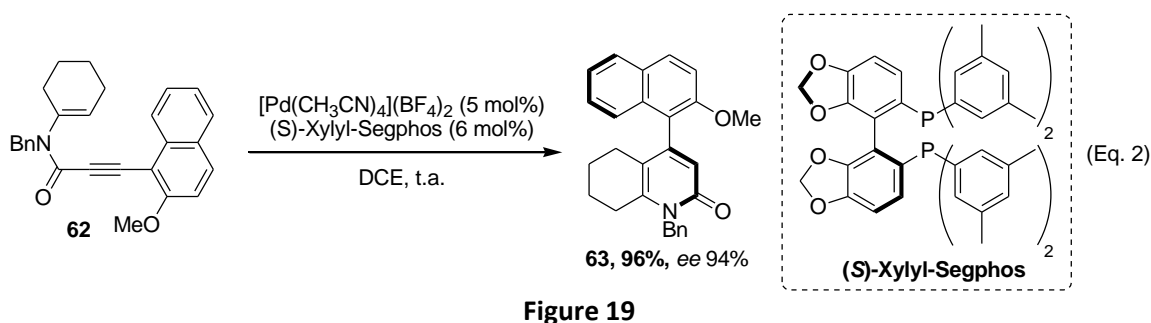
⁴⁰ P. Belmont, J.-C. Andrez, C. S. M. Allan, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2783.

⁴¹ T. Shibata, Y. Ueno, K. Kanda, *Synlett*, **2006**, 411.

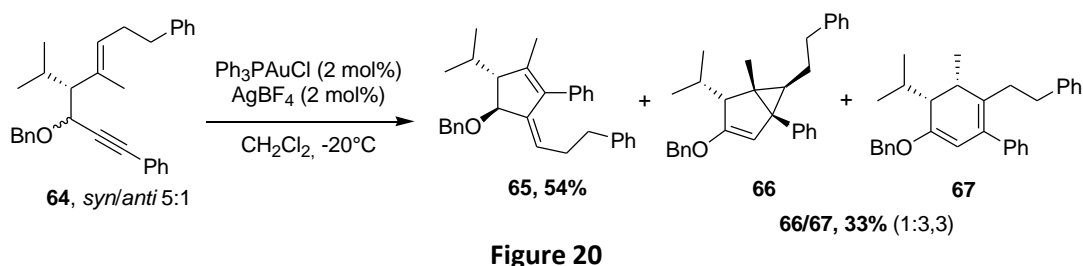
⁴² (a) C.-M. Grisé, L. Barriault, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5905. (b) C. M. Grisé, E. M. Rodrigue, L. Barriault, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 797.



La cycloisomérisation d'énynes azotés comme les *N*-alcénylalcynylamides n'a été décrite que récemment par le groupe de Tanaka. La synthèse de 2-pyridones est effectuée par cyclisation 6-*endo* catalysée par des complexes cationiques d'or (I) avec des rendements de faibles à modestes.⁴³ L'amide **60** est par exemple transformé en dérivé 2-pyridone **61** avec un excellent rendement de 89% (Figure 19, Eq. 1). Les auteurs ont également développé une version énantiosélective de cette réaction conduisant à des 2-pyridones chirales en présence d'un catalyseur dicationique de palladium portant une diphosphine chirale par atropoisomérisation. C'est ainsi que l'ényn-1,5 **62** est converti en composé **63** avec un rendement de 96% et un excès énantiomérique de 94% (Figure 19, Eq. 2).



Toutefois les réactions de cycloisomérisation sont très substrats-dépendantes et conduisent souvent à des mélanges de produits résultant de mécanismes de cyclisations compétitifs.⁴⁴ Le groupe de Gagosz a étudié en détail la sélectivité de cycloisomérisation d'énynes fonctionnalisés. L'ényn-1,5 **64** conduit après cyclisation en présence d'un complexe d'or cationique à un mélange de trois produits : un diène cyclique à cinq chaînons **65**, un dérivé bicyclo[3.1.0]hexène **66** et un cyclohexadiène **67**. Le diène cyclopenténique **65** est obtenu majoritairement avec un rendement de 54%. Les deux autres composés **66** et **67** sont isolés ensemble avec un rendement de 33% et dans un ratio 1:3,3 en faveur du cyclohexadiène **67** (Figure 20).



⁴³ H. Imase, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3563.

⁴⁴ M. Freytag, S. Ito, M. Yoshifuji, *Chem. Asian J.*, **2006**, *1*, 693.

Alternativement, le groupe de Gagosz a décrit la formation de méthylèncyclopentènes en présence d'un complexe cationique d'or avec de bons rendements.⁴⁵ Le composé **68** est transformé en cyclopentène **69** fonctionnalisé avec un rendement de 90% par cycloisomérisation 5-*exo* catalysée par le chlorure de triphénylphosphine or (I) en combinaison avec le tétrafluoroborate d'argent (Figure 21).

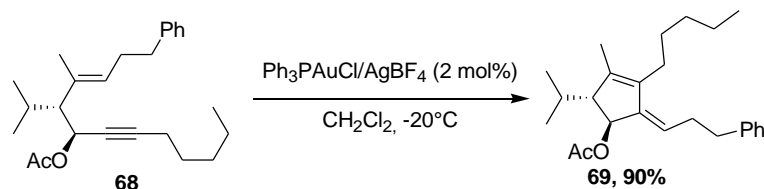


Figure 21

Le mécanisme de cette transformation est similaire à celui exposé par le groupe d'Echavarren dans le cas d'énynes-1,6. La première étape consiste en la cyclopropanation intramoléculaire de l'ényne **70** générant le carbène d'or **71** qui subit deux migrations-1,2 d'alkyle successives conduisant au composé souhaité **73** (Figure 22).

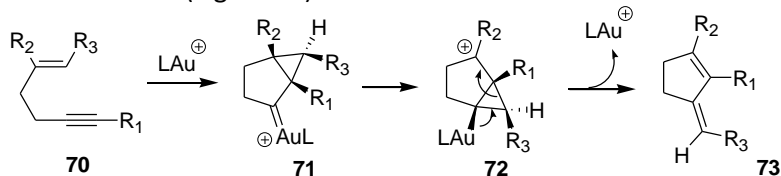


Figure 22

1.2. Synthèse de diènes-1,4.

Contrairement aux nombreuses méthodes de formation de diènes-1,4 en présence de complexes de palladium,²³ peu d'exemples sont reportées dans la littérature avec d'autres acides de Lewis carbophiles.

Le groupe d'Echavarren a décrit la synthèse de diènes-1,4 par cycloisomérisation d'énynes-1,6 en 2001 par voie de cyclisation 5-*exo*.⁴⁶ En présence d'une quantité catalytique de chlorure de platine (II) dans l'acétone à 70°C, le substrat **74** est converti en un mélange de diènes-1,4 **75a** et **75b** avec un rendement de 97% et un ratio de 12:1 en faveur de l'isomère **75a** (Figure 23). Cette régiosélectivité en faveur du composé **75a**, obtenu après une étape de β -élimination, est en accord complet avec la sélectivité observée en présence de complexes de palladium.²³

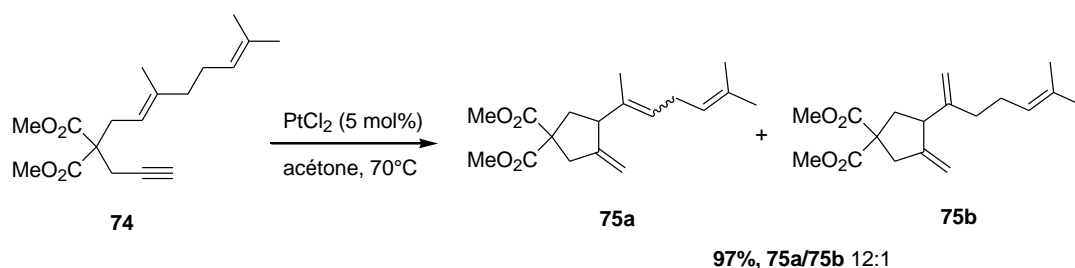


Figure 23

Cependant, l'une des principales limitations de cette réaction réside dans l'utilisation d'un substrat spécifique puisque seuls les énynes possédant un motif alcène trisubstitué peuvent former des diènes-1,4.

⁴⁵ F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4129.

⁴⁶ M. Méndez, M. P. Muñoz, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10511.

Le groupe d'Echavarren a aussi étudié la possibilité d'employer des allylsilanes et des allylstannanes comme partenaires des alcènes dans des réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6. Au reflux de l'acétone, l'ényné silylé **76** est transformé en diène-1,4 **77** en présence de 5 mol% de chlorure de platine (II) avec un rendement de 94% (Figure 24, Eq. 1). Le mécanisme de la réaction fait intervenir l'attaque de l'allylsilane en *anti* sur l'alcyné activé favorisé par le départ du groupement silylé. Le même type de transformation est réalisable avec des allylstannanes à partir d'énynes-1,6 de manière racémique mais également de manière stéréosélective en présence d'un catalyseur bimétallique chiral d'argent. Le substrat **78**, mis en présence d'un complexe chiral bimétallique d'argent dérivé du (*R*)-ToIBINAP dans le toluène à 50°C, est converti en dérivé vinylstannane **79** avec un rendement de 91% et un excès énantiomérique de 78% (Figure 24, Eq. 2).

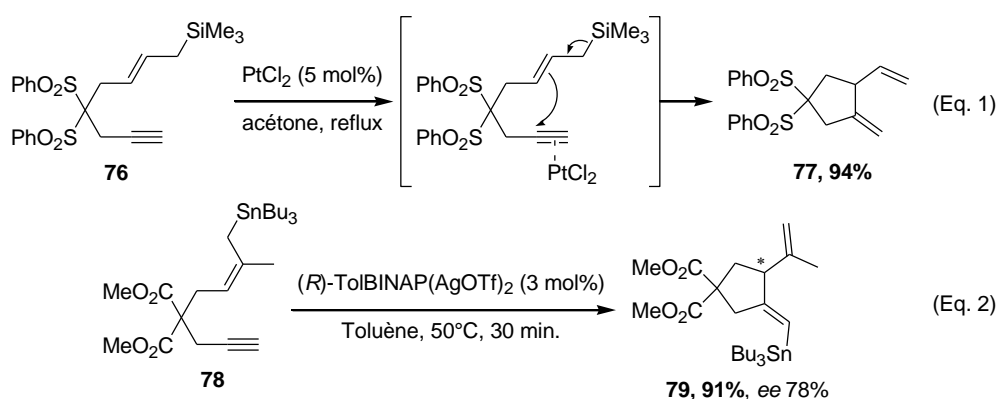


Figure 24

Les auteurs ont proposé un mécanisme pour la dernière transformation reposant dans un premier temps sur la coordination η^2 de l'alcyné par le complexe d'argent puis addition nucléophile intramoléculaire de l'alcène en *anti* formant le cyclopropylcarbène **81**. L'élimination du cation tributylstannyle et la migration-1,2 d'un alkyle permettent de former l'intermédiaire vinylique d'argent **82** donnant le produit désiré **79** après démétallation (Figure 25).

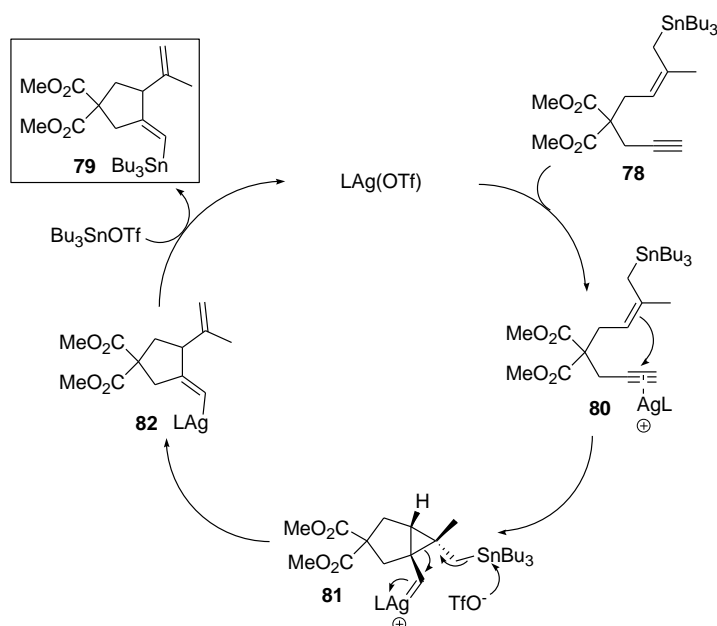
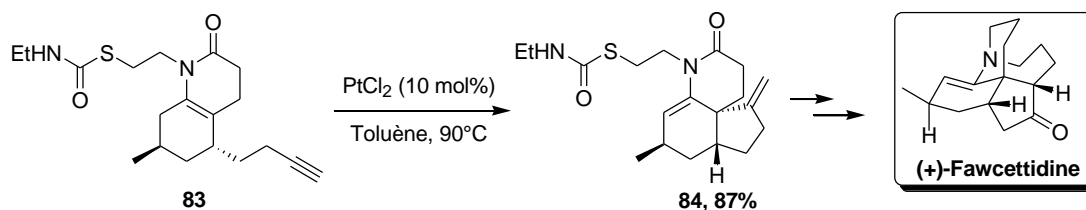
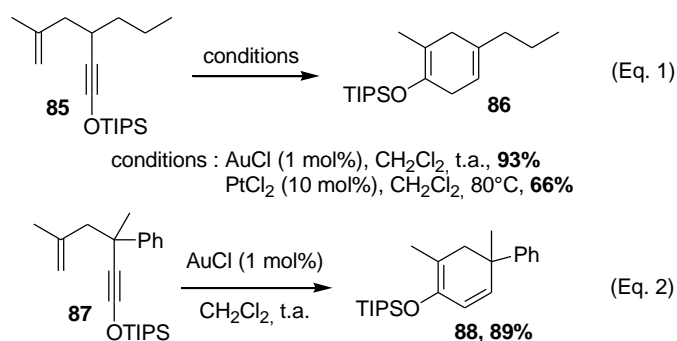


Figure 25

Une application de la formation de diènes-1,4 en synthèse totale a été reportée par le groupe de Dake.⁴⁷ Ils décrivent la synthèse totale de la (+)-fawcettidine dans laquelle l'une des étapes consiste en la cycloisomérisation de l'ényne-1,6 **83** en présence de chlorure de platine (II) permettant la construction de la molécule tricyclique **84** avec un rendement de 87% (Figure 26).



En 2004, le groupe de Kozmin a développé une méthode générale de synthèse de 1,4-cyclohexadiènes à partir de silyloxy-5-èn-1-yne. A température ambiante, le substrat **85** se réarrange en présence de chlorure d'or (I) pour conduire au cyclohexadiène **86** avec un rendement de 93% (Figure 27, Eq. 1). La réaction se limite aux cas des silyloxyalcynes mais fonctionne bien pour des substrats possédant un alcène terminal ou trisubstitué. Le même groupe a reporté plus tard l'emploi de chlorure de platine (II) dans des conditions plus dures pour réaliser la même transformation. Le composé **86** est obtenu dans ce cas avec un rendement de 66% en présence de 10 mol% de chlorure de platine. Notons que lorsque l'ényne est substitué totalement en position C-3, une élimination a lieu pour donner le diène-1,3 par une séquence réactionnelle incluant une étape de β -H élimination. Dans ces cas, la gamme de substrats s'élargit et inclut des alcènes substitués par des groupements alkyles et aryles. Le composé **87** est alors transformé en diène-1,3 **88** en présence de chlorure d'or (I) dans le dichlorométhane avec un rendement de 89% (Figure 27, Eq. 2).



2. Formation de composés bicycliques.

Par d'autres réarrangements des intermédiaires cyclopropylcarbènes selon les conditions réactionnelles et en l'absence d'un second nucléophile, des composés bicycliques possédant un cycle tendu tels que des bicyclohexènes et des bicycloheptènes peuvent être formés. Ces méthodes donnent accès à des molécules hautement fonctionnalisées possédant un motif cyclopropane, cyclobutane ou bien cyclobutène difficiles à synthétiser et présents dans un grand nombre de molécules naturelles^{48,49} comme par exemple la solandé lactone E,⁵⁰ la (+)-ambruticine,⁵¹ l'harziandione⁵² ou bien la β -lumicolchicine⁵³ (Figure 28).

⁴⁷ J. A. Kozak, G. R. Dake, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4221.

⁴⁸ Pour une revue sur la synthèse totale de produits naturels contenant un motif cyclopropane, voir : (a) J. Salaün, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1247. (b) W. A. Donaldson, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8589.

⁴⁹ Pour une revue sur des molécules naturelles bioactives contenant un motif cyclobutane, voir : V. M. Dembitsky, *J. Nat. Med.*, **2008**, *64*, 1.

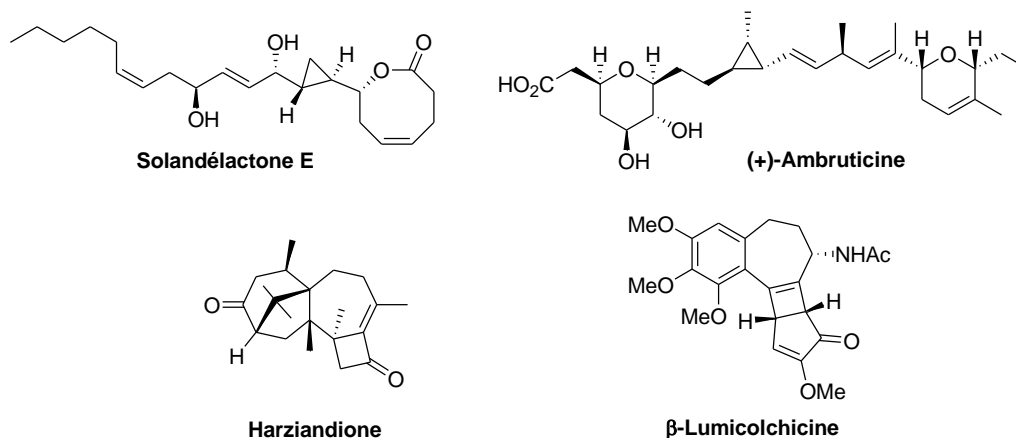


Figure 28

Dans les paragraphes suivants, nous exposerons les méthodes permettant la synthèse de ces composés bicycliques par cycloisomérisation d'énynes-1,5 et -1,6 de manière racémique et stéréosélective.⁵⁴

2.1. Synthèse de bicyclo[4.1.0]heptènes.

La première synthèse de bicyclo[4.1.0]heptènes a été reportée en 1995 par le groupe de Blum en présence de chlorure de platine (IV).⁵⁵ Dans le benzène à température ambiante, l'ényn-1,6 **89** est transformée en oxabicyclo[4.1.0]heptène **90** avec un excellent rendement de 97% (Figure 29, Eq. 1). L'équipe de Fürstner a réussi à élargir la gamme de substrats employés pour ces réactions en prenant des énynes-1,6 avec un lien azoté.³⁶ La cycloisomérisation du composé **91** a été cette fois menée en présence de chlorure de platine (II) à 80°C et conduit au dérivé bicyclique **92** avec un rendement de 78% (Figure 29, Eq. 2).

⁵⁰ A. Robinson, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int.*, **2010**, 49, 6673.

⁵¹ (a) A. S. Kende, J. S. Mensoza, Y. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9645. (b) A. S. Kende, J. S. Mendoza, Y. Fujii, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8015. (c) H. Wakamatsu, N. Isono, M. Mori, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8917. (d) V. Michelet, K. Adiey, B. Bulic, J.-P. Genêt, G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, L. Toupet, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2885. (e) S. Hanessian, T. Focken, X. Mi, R. Oza, B. Chen, D. Ritson, R. Beaudegnies, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5601.

⁵² Aucune synthèse de cette molécule n'a été reportée à ce jour. Résolution de la structure : (a) E. L. Ghisalberti, D. C. R. Hockless, C. Rowland, A. H. White, *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 1690. (b) F.-P. Miao, X.-R. Liang, X.-L. Yin, G. Wang, N.-Y. Ji, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3815.

⁵³ (a) R. Grewe, W. Wulf, *Chem. Ber.*, **1951**, 84, 621. (b) F. Santavy, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1951**, 16/17, 665. (c) E. J. Forbes, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3864. (d) G.O. Schenck, H. J. Kuhn, O.-A. Neumüller, *Tetrahedron Lett.*, **1961**, 12.

⁵⁴ Pour des revues récentes traitant des réactions de cycloisomérisation d'énynes stéréosélectives, voir : (a) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis*, **2011**, 1501. (b) A. Marinetti, H. Jullien, A. Voituriez, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 4884. (c) I. D. G. Watson, F. D. Toste, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 2899.

⁵⁵ J. Blum, H. Beer-Krafts, Y. Badrieh, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5567.

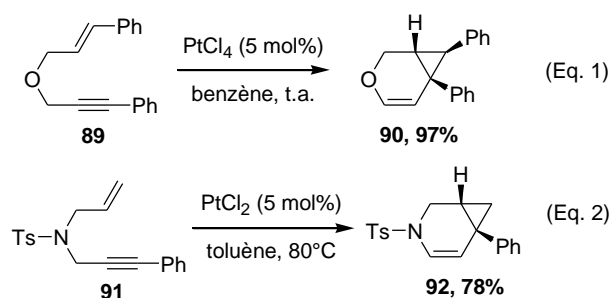


Figure 29

Le mécanisme de cette transformation a été étudié par le groupe de Soriano et Marco-Contelles grâce à des calculs théoriques.^{34c,56} La première étape de ce mécanisme consiste en la formation du platinacyclopropène **93** après activation de l'alcyne par le complexe de platine. L'attaque nucléophile de l'alcène en *anti* et selon une voie 6-*endo* conduit ensuite à la formation de l'espèce bicyclique cyclopropylcarbénique **94** de manière stéréospécifique. S'en suit une migration-1,2 d'hydrure permettant d'obtenir l'intermédiaire zwitterionique **95** stabilisé par la présence de l'hétéroatome, qui, après élimination du fragment organométallique, donne le composé bicyclo[4.1.0]heptène **90** (Figure 30).

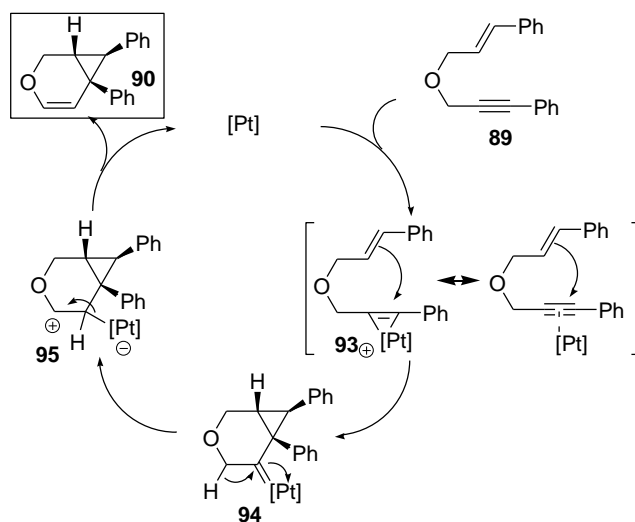


Figure 30

De nouveaux exemples sont apparus récemment dans la littérature pour la synthèse de ces composés bicycliques en présence de complexes de platine.⁵⁷ Un ènyne azoté substitué par un groupement oxygéné en position propargylique a été cycloisomérisé et a généré le composé **99** avec un rendement de 87% (Figure 31). Ces réactions ont également été développées de manière racémique en utilisant d'autres métaux de transition comme l'or,⁵⁸ le rhodium⁵⁹ ou l'iridium⁶⁰ respectivement par les groupes d'Echavarren, de Chung et de Shibata. En présence de chlorure de triphénylphosphine or (I) et d'hexafluoroantimonate d'argent, le bicyclo[4.1.0]heptène **96** a été isolé avec le diène **97** avec un excellent rendement de 93% et dans un rapport 1:2.4 en faveur du composé bicyclique (Figure 31). Le dérivé bicyclique **98** a pu être obtenu par cycloisomérisation de l'ènyne

⁵⁶ (a) E. Soriano, P. Ballesteros, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8018. (b) E. Soriano, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9345.

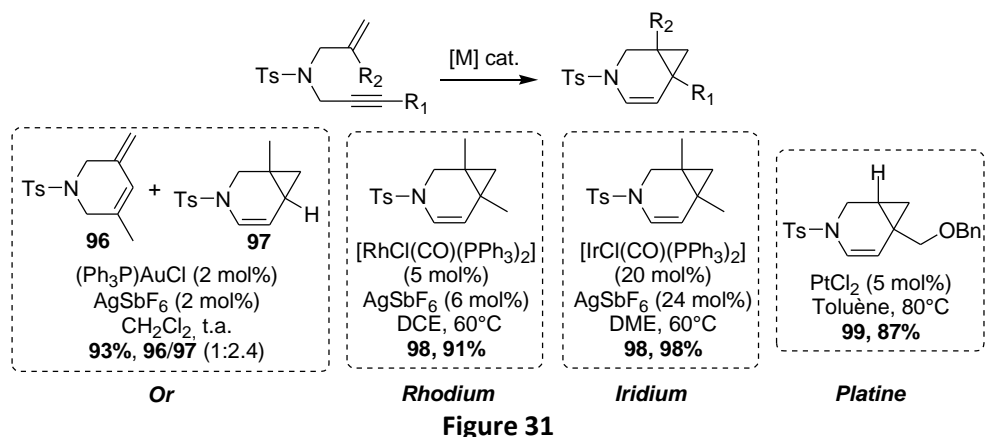
⁵⁷ L. Ye, Q. Chen, J. Zhang, V. Michelet, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 9550.

⁵⁸ (a) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Càrdenas, A. M. Echevarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2402. (b) S. I. Lee, S. M. Kim, M. R. Choi, S. Y. Kim, Y. K. Chung, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9366.

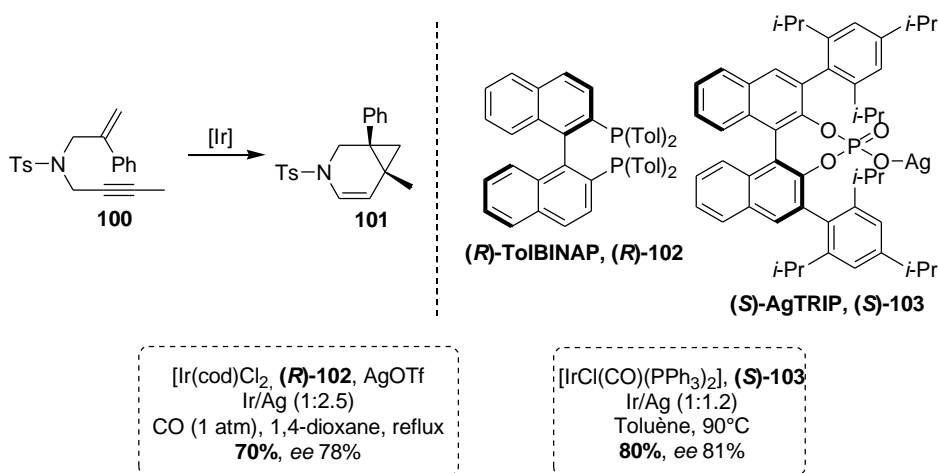
⁵⁹ S. Y. Kim, Y. K. Chung, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1281.

⁶⁰ T. Shibata, Y. Kobayashi, S. Maekawa, N. Toshida, K. Takagi, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9018.

correspondante en présence d'un complexe d'iridium ou de rhodium dans des conditions similaires avec d'excellents rendements respectivement de 91% et 98% (Figure 31).



Des versions énantiosélectives de la synthèse de bicyclo[4.1.0]heptènes ont été reportées dans la littérature avec des complexes de platine, de rhodium, d'iridium ou bien d'or. La première synthèse stéréosélective de bicyclo[4.1.0]heptènes a été décrite par le groupe de Shibata en présence de complexes d'iridium à partir d'énynes-1,6 azotés.⁶⁰ Le système catalytique chiral est constitué du dimère $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, d'un sel d'argent permettant de rendre le complexe cationique et de (*R*)-ToIBINAP ((*R*)-**102**), diphosphine chirale par atropoisomérisation jouant le rôle de ligand. Le substrat **100** est converti en bicycloheptène **101** dans ces conditions avec un rendement de 70% et un bon excès énantiomérique de 78% (Figure 32). Cependant, cette méthode ne s'applique qu'aux énynes-1,6 possédant un azote dans la chaîne principale. Le groupe de Malacria a utilisé une autre approche récemment pour la synthèse des mêmes dérivés par catalyse énantiosélective en présence de complexes d'iridium.⁶¹ Un autre système catalytique basé sur l'association d'un complexe et d'un sel d'argent chiral a donné de meilleurs résultats en terme d'énantiosélectivité. Le composé **100** est converti en dérivé bicyclique **101** en présence du complexe de Vaska et de (*S*)-AgTRIP ((*S*)-**103**) dans le toluène avec un meilleur rendement de 80% et un excès énantiomérique de 81% (Figure 32).



D'autres systèmes catalytiques chiraux employant d'autres métaux tels que le platine, le rhodium et l'or ont été reportés dans la littérature. Les énynes-1,6 azotés sont convertis avec des

⁶¹ M. Barbazanges, M. Augé, J. Moussa, H. Amouri, C. Aubert, C. Desmarets, L. Fensterbank, V. Gandon, M. Malacria, C. Ollivier, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 13789.

complexes de chacun de ces trois métaux avec de bons rendements et de très bonnes stéréosélectivités.

Le groupe de Nishimura et d'Hayashi a récemment développé une synthèse de bicyclo[4.1.0]heptènes en utilisant un complexe chiral de rhodium **(R,R)-106**.⁶² L'emploi d'un ligand diène chiral pauvre en électrons, de triphénylphosphine et de NaBARF₄ a permis de convertir le substrat **91** en composé **92** avec un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 80% (Figure 33). En présence d'un complexe plan carré de platine **(R)-105** portant un ligand bidente achiral et un ligand monodente (*S*)-PhBINEPINE, le groupe de Marinetti a décrit la synthèse du composé **104** à partir de l'ényne **103** avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique de 96% (Figure 33).⁶³

Parallèlement notre équipe a développé une version de cette réaction utilisant un complexe bimétallique d'or **(R)-107** portant un ligand encombré dérivé du MeOBIPHEP.⁶⁴ Le substrat **91** est alors converti en dérivé bicyclique **92** en présence du complexe **(R)-107** et de triflate d'argent dans le toluène à 80°C avec un rendement de 74% et un excès énantiomérique de 98% (Figure 33). Très récemment, l'équipe de Fürstner a reporté l'emploi d'un complexe chiral d'or (I) portant un ligand dérivé du TADDOL pour la synthèse stéréosélective de bicyclo[4.1.0]heptènes.⁶⁵ Le composé **91** est transformé par exemple en azabicycloheptène **92** en présence du complexe d'or (I) **(S,S,S,S)-108** et de tétrafluoroborate d'argent avec un excellent excès énantiomérique de 96% (Figure 33).

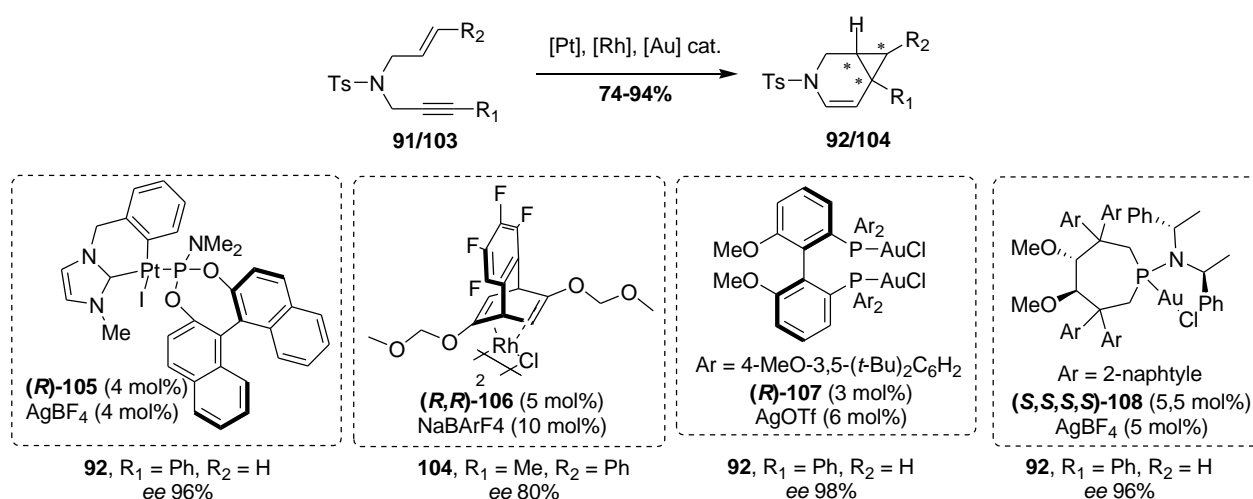


Figure 33

Dans le cas de catalyseurs de rhodium et d'or,^{62,64} l'éventail de substrats utilisés a pu être étendu aux ényne-1,6 avec un lien oxygéné. L'ényne **109** mis en présence du complexe bimétallique chiral d'or **(R)-107** est transformé en composé bicyclo[4.1.0]heptène **110** avec un rendement de 56% et un excès énantiomérique de 96% (Figure 34, Eq. 1).⁶⁴ Grâce au complexe d'or développé dans son groupe, Fürstner décrit également la synthèse de dérivés bicyclo[4.1.0]heptènes.⁶⁵ Le composé **90** a pu ainsi être obtenu par cycloisomérisation stéréosélective de l'ényne **89** avec le complexe chiral d'or (I) **(S,S,S,S)-108** avec un rendement de 72% et un très bon excès énantiomérique de 83% (Figure 34, Eq. 2). En présence du catalyseur chiral de rhodium **(R,R)-106**, le composé bicyclique **112** a pu être

⁶² (a) T. Nishimura, T. Kawamoto, M. Nagaosa, H. Kumamoto, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1638. (b) T. Nishimura, Y. Maeda, T. Hayashi, *Org. Lett.*, **2011**, 3694.

⁶³ (a) D. Brissy, M. Skander, P. Retailleau, A. Marinetti, *Organometallics*, **2007**, *26*, 5782. (b) D. Brissy, M. Skander, H. Jullien, P. Retailleau, A. Marinetti, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2137. (c) D. Brissy, M. Skander, P. Retailleau, G. Frison, A. Marinetti, *Organometallics*, **2009**, *28*, 140. (d) H. Jullien, D. Brissy, R. Sylvain, P. Retailleau, J.-V. Naubron, S. Gladiali, A. Marinetti, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1109.

⁶⁴ C.-M. Chao, D. Beltrami, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Chem. Commun.*, **2009**, 6988.

⁶⁵ H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 15331.

synthétisé à partir de l'ényn **111** avec un rendement de 86% et un excès énantiomérique de 90% (Figure 34, Eq. 3).

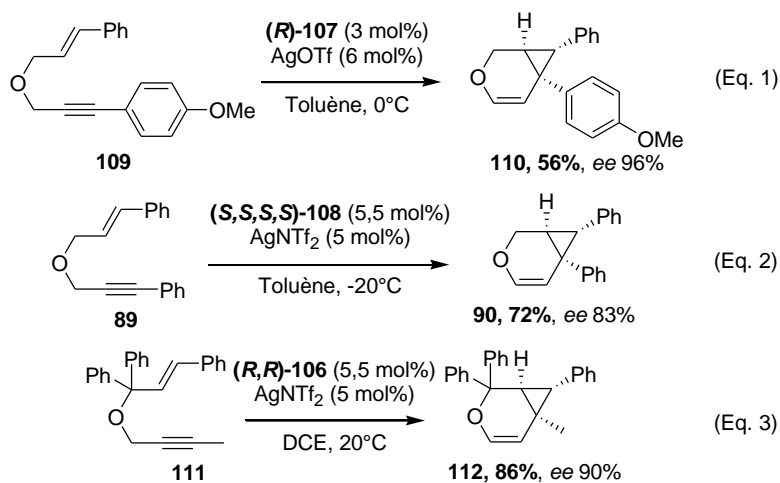


Figure 34

2.2. Synthèse de bicyclo[3.1.0]hexènes.

Les composés de la famille des bicyclo[3.1.0]heptènes peuvent être obtenus à partir d'énynes-1,5 possédant un groupement oxygéné (alcool libre ou protégé sous la forme d'esters ou d'éthers silylés) ou un groupement spirocycloalcane en position propargylique en l'absence d'un nucléophile externe.

Les premiers travaux de synthèse de bicyclo[3.1.0]hexanones ont été reportés indépendamment par les groupes de Fürstner et Malacria en 2004 par catalyse au platine. Le groupe de Fürstner a montré qu'en présence d'une quantité catalytique de chlorure de platine (II) dans le toluène à 60°C, les énynes possédant un groupement alcool libre en position propargylique pouvaient être convertis directement en bicyclo[3.1.0]hexanones avec de bons rendements.⁶⁶ Le composé **113** a pu être cyclisé pour conduire au produit **114** avec un rendement de 66% (Figure 35, Eq. 1).

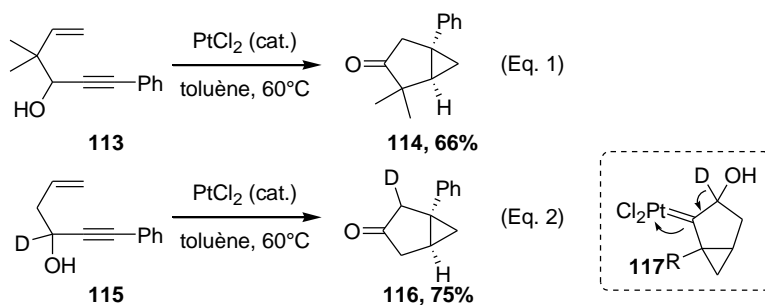


Figure 35

Le mécanisme postulé fait intervenir un intermédiaire carbénique de platine subissant une migration-1,2 d'hydruire irréversible.⁶⁶ Une expérience a été menée pour vérifier cette hypothèse (Figure 35, Eq. 2) avec un atome de deutérium également en position propargylique. Cet ényne **115** a été engagé dans une réaction de cyclisation en présence de chlorure de platine (II) et a fourni le composé bicyclique **116** avec un bon rendement de 75%.

⁶⁶ V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8654.

Cette réaction a été appliquée pour la synthèse totale en trois étapes de sabinols *cis* et *trans*, qui sont des terpènes caractéristiques présents dans de nombreuses espèces d'*Artemisia*, de *Juniperus* et de *Thuja* (Figure 36).⁶⁷ Cet exemple montre entre autres que la réaction tolère la présence de groupements fonctionnels comme d'autres doubles liaisons carbone-carbone.

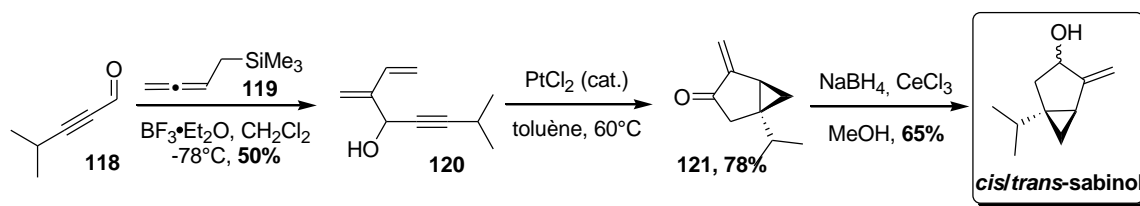


Figure 36

Cette réaction est stéréospécifique c'est-à-dire qu'elle a lieu avec rétention de stéréochimie entre la double liaison de l'alcène de départ et le composé bicyclique final.⁶⁸ Le composé **122** de stéréochimie (*E*) a pu être transformé en bicyclo[3.1.0]hexanone *cis*-**123** avec un rendement de 96% (Figure 37, Eq. 1), tandis que son homologue de stéréochimie (*Z*) a permis de générer le composé *trans*-**123** avec un rendement de 83% (Figure 37, Eq. 1).

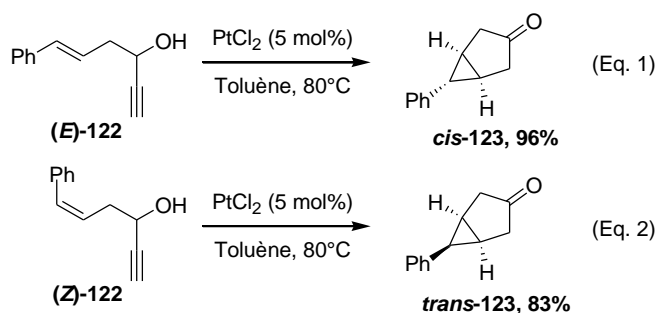


Figure 37

Des dérivés bicycliques chiraux ont pu être obtenus dans un premier temps par induction asymétrique. Le groupe de Fürstner a reporté l'influence de centres chiraux du substrat sur la stéréosélectivité de la réaction en présence de chlorure de platine (II).⁶⁶ Le diastéréomère **124** a été engagé dans une réaction de cycloisomérisation et fournit les produits **125** et **126** avec un rapport diastéréomérique de 4,3:1 en faveur de **125** et des excès énantiomériques de 92% et 89% respectivement pour **125** et **126** (Figure 38).

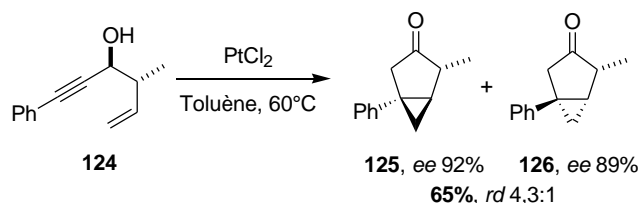


Figure 38

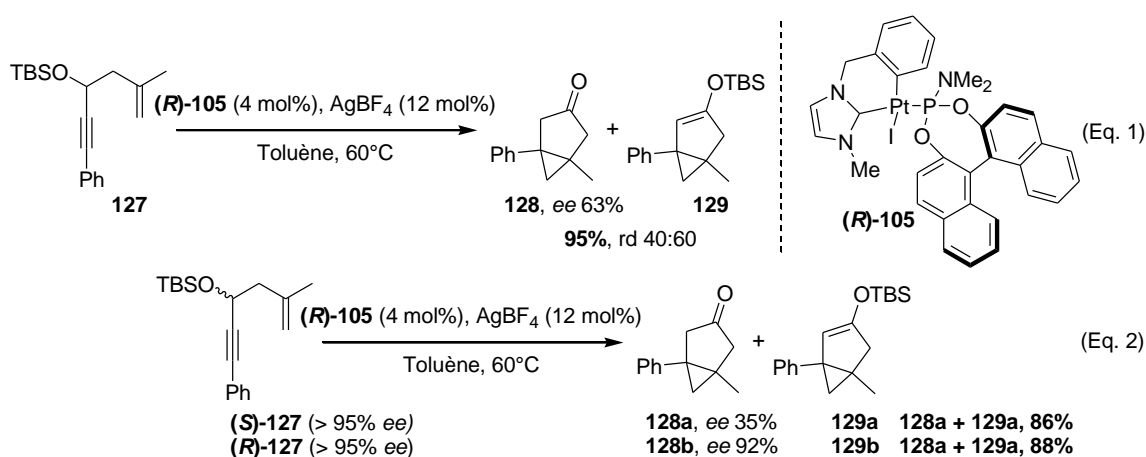
Une version énantiosélective de cette réaction a été proposée par le groupe de Marinetti en 2011 en présence de complexes chiraux de platine.⁶⁹ Des ényne-1,5 possédant un alcool protégé en position propargylique ont été engagés dans des réactions de cycloisomérisation. Les meilleurs excès sont obtenus avec des groupements protecteurs silylés encombrés. Lors de la réaction, deux produits

⁶⁷ E. Breitmeier, *Terpene*; Teuber: Leipzig, 1999.

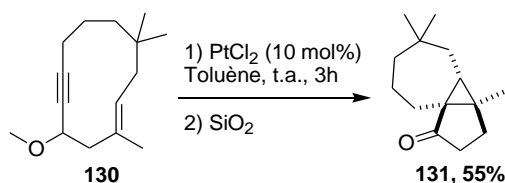
⁶⁸ Y. Harrak, C. Blaszykowski, M. Bernard, K. Cariou, E. Mainetti, V. Mouriès, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8656.

⁶⁹ H. Jullien, D. Brissy, P. Retailleau, A. Marinetti, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 5083.

sont formés : une bicyclo[3.1.0]hexanone et l'éther d'énol silylé correspondant dans des ratios différents selon le groupement protecteur. L'ényn **127** est converti en composés bicycliques **128** et **129** en présence du complexe de platine chiral **(R)-105** avec un rendement global de 95%, dans un ratio de 40/60 en faveur de l'éther d'énol silylé et avec un excès énantiomérique de 63% mesuré pour la cétone (Figure 39, Eq.1). Les données de la littérature apportent de nombreuses preuves quand à l'influence de la stéréochimie du carbone asymétrique du substrat sur l'énantiosélectivité de la transformation.^{66,70} La réaction de cycloisomérisation a alors été engagée avec les substrats de configuration *(R)* et *(S)* en présence du catalyseur chiral de platine **(R)-105**. En partant du substrat de configuration *(S)*, la cétone est obtenue avec un excès énantiomérique de 35% tandis qu'à partir du substrat de configuration *(R)*, la même cétone est obtenue avec un bien meilleur excès énantiomérique de 92% mettant en lumière un effet match/mismatch entre le substrat et le catalyseur de platine (Figure 39, Eq. 2).



Le groupe de Malacria a reporté une version transannulaire⁷¹ de cette réaction de cyclopropanation toujours en présence de chlorure de platine (II) dans le toluène mais cette fois à température ambiante. Le composé tricyclique **131** est synthétisé à partir de l'ényn-1,5 cyclique **130** avec un rendement de 55% (Figure 40).



Le groupe de Toste a montré que la formation de bicyclo[3.1.0]heptènes n'était pas limitée aux énynes substitués par des groupements hydroxyle ou acétoxy en présence de complexes d'or.⁷² Les énynes **132** et **134** sont convertis en bicyclo[3.1.0]hexènes **133** et **135** en présence de chlorure de triphénylphosphine or (I) et d'hexafluoroantimonate d'argent dans le dichlorométhane à température ambiante respectivement avec des rendements de 99% et 61% (Figure 41).

⁷⁰ (a) C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2901. (b) A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 3006. (c) C. Fehr, B. Winter, I. Magpantay, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 9773. (d) C. Fehr, *Synlett*, **2012**, 990.

⁷¹ C. Blaszykowski, Y. Harrak, M.-H. Gonçalves, J.-M. Cloarec, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3771.

⁷² M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8654.

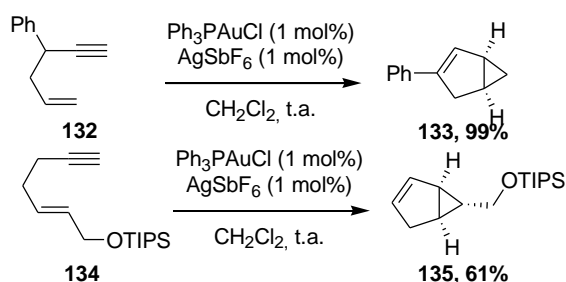


Figure 41

Les substrats engagés en cycloisomérisation peuvent être synthétisés par substitution nucléophile d'allylsilanes sur des alcools propargyliques en présence d'un complexe d'or.^{73,74} Aussi, il est possible dans ce cas de réaliser la réaction domino de substitution nucléophile/cycloisomérisation *one pot*. Le groupe de Campagne a réalisé cette transformation en utilisant une combinaison de catalyseurs différents.⁷⁵ L'alcool propargylique **136** est converti en composé bicyclique **137** avec un bon rendement de 71% (Figure 42, Eq. 1). De la même manière, l'équipe de Fairlamb a développé un système catalytique à base d'or (III) permettant de réaliser la même transformation.⁷⁶ L'alcool propargylique **138** est alors transformé en dérivé bicyclo[3.1.0]hexène **135** avec une conversion de 46% en 15 heures en présence de 3 équivalents d'allyltriméthylsilane, de 4 mol% du complexe d'or **139** et de 4 mol% d'un additif Ag[Al(OC(CF₃)₃)₄] (Figure 42, Eq. 2).

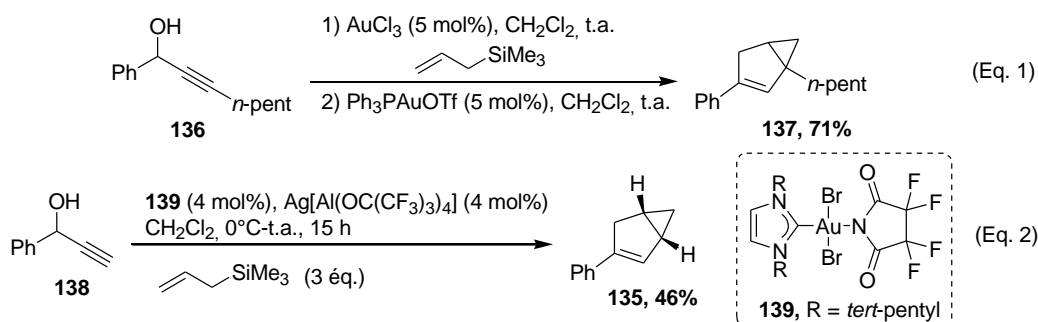


Figure 42

Les migrations de groupements ne se limitent pas aux atomes d'hydrogène. Le groupe de Toste a montré qu'à partir de substrats possédant des motifs spirocycloalcane en position propargylique, un agrandissement de cycle avait lieu par migration d'une liaison carbone-carbone dans une transposition de Wagner-Meerwein.⁷² En présence d'une quantité catalytique de chlorure de triphénylphosphine or (I) et d'hexafluoroantimonate d'argent, le substrat **140** est converti en composé tricyclique **141** avec un bon rendement de 72% (Figure 43).

⁷³ M. Georgy, V. Boucard, J.-M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14180.

⁷⁴ Pour des revues sur la substitution nucléophile sur des alcools propargyliques en présence de sources électrophiles, voir : (a) G. W. Kabalka, M.-L. Yao, *Curr. Org. Synth.*, **2008**, *5*, 28. (b) Y. Miyake, S. Uemura, Y. Nishibayashi, *ChemCatChem*, **2009**, *1*, 342. (c) R. J. Detz, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 6263. (d) O. Debleds, E. Gayon, E. Vrancken, J.-M. Campagne, *Beilstein. J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 866.

⁷⁵ M. Georgy, V. Boucard, O. Debleds, C. Dal Zotto, J.-M. Campagne, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1758.

⁷⁶ J. P. Reeds, A. C. Whitwood, M. P. Healy, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 2046.

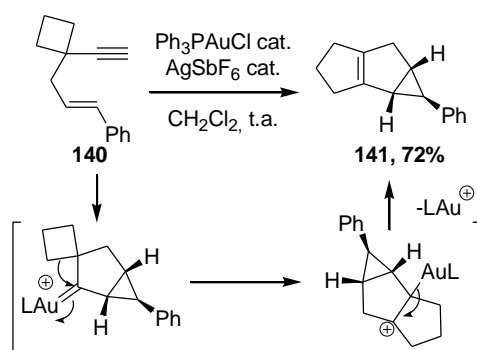


Figure 43

Une réactivité différente a été reportée par Horino et Toste à partir de substrats possédant un cycle moins tendu comme par exemple un motif cycloheptane.⁷⁷ Dans ce cas a lieu une étape d'insertion de liaison C-H avec la création de trois liaisons carbone-carbone en même temps. Le substrat **142** est transformé en la molécule tétracyclique **143** en présence de chlorure de *tert*-butylphosphine or (I) et d'hexafluoroantimonate d'argent avec un rendement de 80% (Figure 44). Des dérivés bicyclo[3.1.0]hexanes peuvent être obtenus à partir d'énynes-1,6 lorsque ceux-ci sont substitués par un hétéroatome en position propargylique.⁵⁷ En présence de chlorure de platine (II), l'énynne-1,6 à chaîne carbonée **144** est transformée en dérivé bicyclique **147** avec un rendement de 89% et une diastéréosélectivité en faveur de l'isomère (*Z*) (Figure 44). Les auteurs proposent un mécanisme en s'appuyant sur les travaux de Soriano^{34,56} et impliquant le cyclopropylcarbène intermédiaire **145** (Figure 30). Ce dernier subit une migration-1,2 d'hydrure pour former le zwitterion **146** stabilisé par l'oxygène du groupement benzyloxy. Le mécanisme se termine alors par l'élimination du fragment organométallique fournissant le composé souhaité.

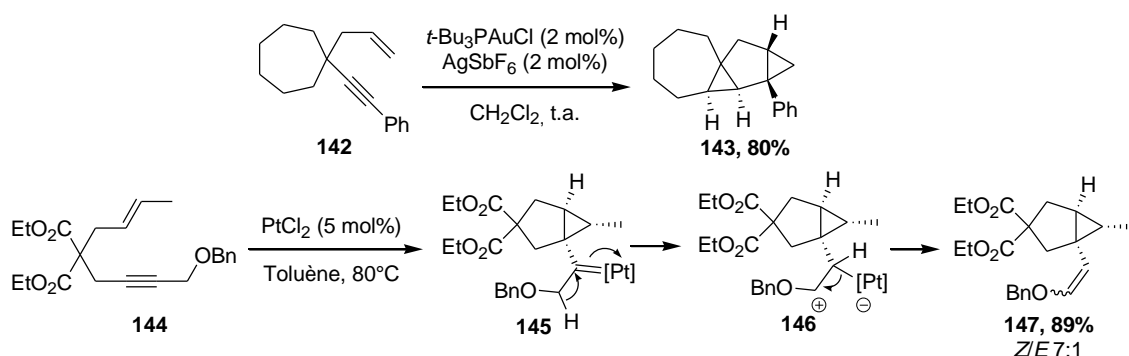


Figure 44

2.3. Synthèse de dérivés bicyclo[3.2.0]heptènes.

Les premières synthèses de bicyclo[3.2.0]heptènes ont été développées par le groupe de Trost avec des catalyseurs à base de palladium à partir d'énynes-1,6, -1,7 et -1,8.⁷⁸ D'autres métaux de transition ont été également employés pour réaliser ces transformations comme l'or, le gallium ou le platine. C'est le cas notamment pour les réactions cycloisomérisation d'énynes-1,7 oxygénés⁷⁹ avec des complexes de platine ou d'énynes à chaîne carbonée avec des complexes de gallium,⁸⁰ ou

⁷⁷ Y. Horino, T. Yamamoto, K. Ueda, S. Kuroda, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2809.

⁷⁸ (a) B. M. Trost, G. J. Tanoury, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1636. (b) B. M. Trost, M. K. Trost, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1850. (c) B. M. Trost, M. K. Trost, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3647. (d) B. M. Trost, M. Yanai, K. Hoogsteen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5294.

⁷⁹ A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *123*, 11863.

⁸⁰ N. Chatani, H. Inoue, H. Kotsuma, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10295.

bien encore par cycloisomérisation d'énynes-1,8.⁸¹ Peu d'exemples de formation de bicyclo[3.2.0]heptènes à partir d'énynes-1,6 sont reportés dans la littérature.^{80,82}

Au cours de leurs études sur les cycloadditions [4+2] catalysées par des complexes d'or,⁸³ le groupe d'Echavarren a découvert que lorsque l'ényn-1,6 **148** était mise en présence d'un complexe d'or **149** et d'hexafluoroantimonate d'argent (AgSbF₆), un dérivé bicyclo[3.2.0]heptène **150** est isolé avec 77% de rendement (Figure 45).

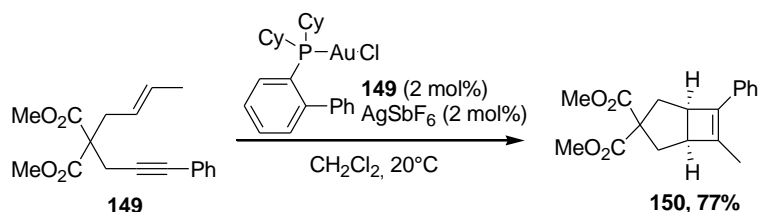


Figure 45

Des énynes-1,6 avec lien azoté ou oxygéné ont été transformés respectivement en cyclobutanones et en bicyclo[3.2.0]heptènes en présence de complexes d'or. En s'inspirant de travaux menés par le groupe de Malacria à partir d'énynes-1,7 (Figure 46, Eq.1),⁸² l'équipe de Cossy a décrit la synthèse diastéréosélective de cyclobutanones à partir d'énynamides-1,6.⁸⁴ L'ényn-1,6 azoté **153** substitué en position α de l'atome d'azote sur la chaîne principale par un groupement ester est transformé en cyclobutanone **154** en passant par un intermédiaire bicyclo[3.2.0]butène avec un rendement de 65% et un excellent rapport diastéréomérique (*d.r.* > 95/5) (Figure 46, Eq. 2). Récemment, les groupes de Kang et Chung ont reporté la cycloisomérisation d'énynes-1,6 possédant une fonction ester dans la chaîne principale.⁸⁵ L'ester **155** est alors converti en molécule bicyclique **156** en présence de 10 mol% chlorure de triphénylphosphine or (I) et de la même quantité d'hexafluoroantimonate d'argent avec un rendement de 85% (Figure 46, Eq. 3).

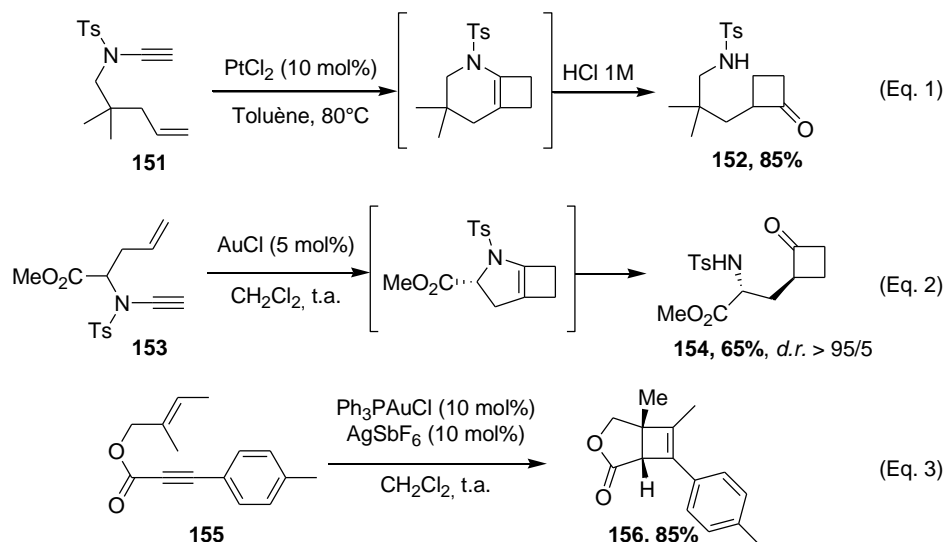


Figure 46

⁸¹ Y. Odabachian, F. Gagosz, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 379.

⁸² Pour des exemples avec des énynes-1,7, voir : F. Marion, C. Coulomb, C. Courillon, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1509.

⁸³ (a) C. Nieto-Oberhuber, S. Lorez, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 6178. (b) C. Nieto-Oberhuber, P. Pérez-Galán, E. Herrero-Gómez, T. Lauterbach, C. Rodriguez, S. López, C. Bour, A. Rosellón, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 269.

⁸⁴ S. Couty, C. Meyer, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 6726.

⁸⁵ Y. T. Lee, Y. K. Kang, Y. K. Chung, *J. Org. Chem.*, **2009**, 7922.

Cette réaction a également été réalisée en présence de complexes de platine. Le groupe de Fürstner a décrit la formation de cyclobutènes par cycloisomérisation d'énynes-1,6.⁸⁶ Tout comme observé par l'équipe d'Echavarren,⁸³ les alcènes terminaux et disubstitués par des groupements alkyles permettent de synthétiser des cyclobutènes bicycliques. Il s'avère que l'ajout de monoxyde de carbone a un effet significatif favorisant la formation préférentielle des cyclobutènes.⁸⁷ Les dérivés **157** et **159** permettent d'accéder aux molécules polycycliques **158** et **160** en présence de chlorure de platine (II) sous pression de monoxyde de carbone avec des rendements respectifs de 84% et 91% (Figure 47).

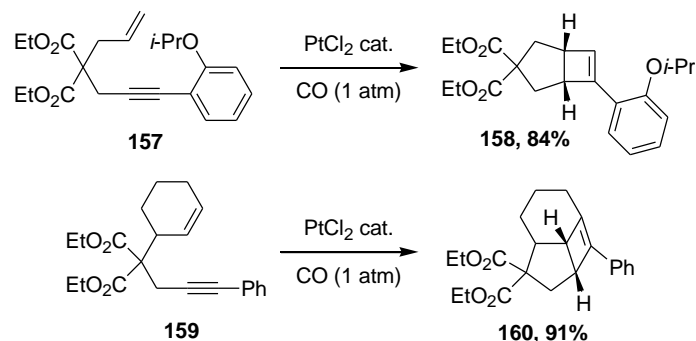


Figure 47

Une étude théorique par calculs DFT de la cycloisomérisation d'énynes-1,6 par les complexes $(\text{PH}_3)_3\text{AuCl}$ et PtCl_2 a été menée par le groupe d'Echavarren.^{34b} Elle met en évidence le passage par un intermédiaire cyclopropylcarbène **163** se réarrangeant par agrandissement de cycle pour conduire à l'espèce cyclobuténique **164**, qui, après protodémétallation, permet de générer le bicyclo[3.2.0]heptène désiré **165** (Figure 48).

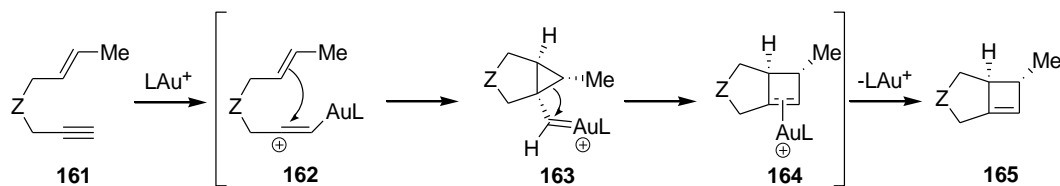


Figure 48

II. Cycloisomérisation d'énynes-1,5 et -1,6 en présence d'un nucléophile externe.

A partir d'énynes-1,6, lorsqu'un nucléophile supplémentaire est introduit dans le milieu réactionnel, d'autres réarrangements par voie 6-endo ou 5-exo peuvent se produire pour conduire à des composés cycliques différemment fonctionnalisés et de structures très variées (Figure 49). Pour chaque intermédiaire **167** et **168**, le nucléophile peut attaquer deux positions différentes du cyclopropylcarbène : le carbone *a* ou le carbone *b*. L'attaque nucléophile du nucléophile externe sur le carbone *a* entraîne une ouverture du cyclopropane générant les dérivés vinyl-métal à cinq et six chaînons **169** et **170**. Lorsque le nucléophile attaque le carbone *b*, l'ouverture du motif cyclopropane s'accompagne d'un agrandissement de cycle et permet de former les composés à six et sept chaînons **171** et **172** (Figure 49). Une protodémétallation complète finalement le cycle catalytique.

⁸⁶ A. Fürstner, P. W. Davies, T. Gress, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8244.

⁸⁷ J. M. Lutton, R. W. Parry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4271.

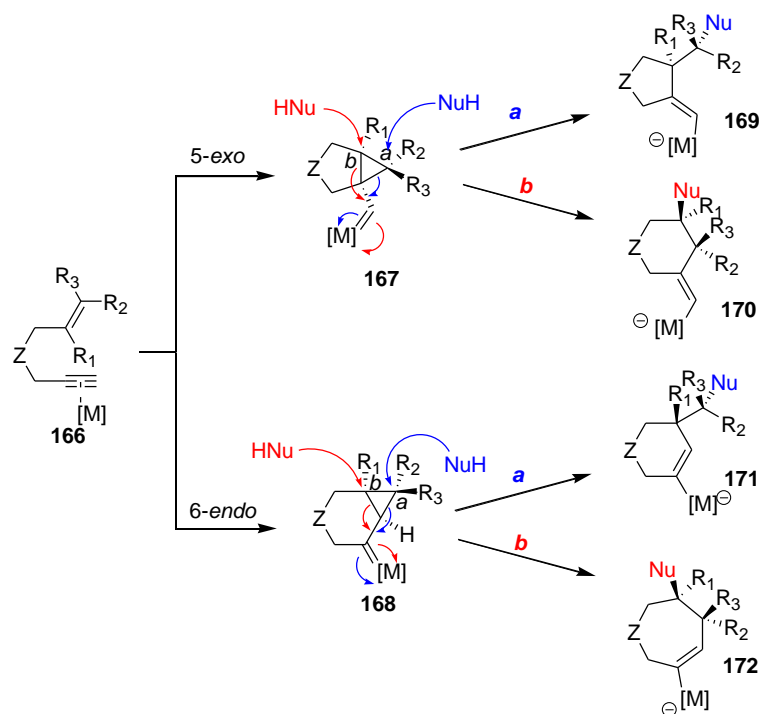


Figure 49

Dans le cas des ènyne-1,5, la cyclisation s'effectue par voie 6-endo ou 5-endo pour conduire aux intermédiaires cyclopropylcarbénique et carbocationique **174** et **175**. Lorsque la cyclisation s'effectue par voie 5-endo, le nucléophile peut attaquer deux carbones du cyclopropylcarbène. L'attaque nucléophile sur la position a conduit au dérivé cyclopentène **176**. Si l'addition du nucléophile est réalisée sur le carbone b, un réarrangement du cyclopropylcarbène et un agrandissement de cycle ont lieu générant le dérivé cyclohexène **177** (Figure 50).

Dans le cas d'une cycloisomérisation 6-endo, l'attaque du nucléophile supplémentaire se fait sur le carbocation **175**. Au vu de la diastéréosélectivité observée pour de nombreuses transformations, l'addition nucléophile doit se faire de manière concertée et conduit au composé **177**, identique à celui obtenu par voie de cyclisation 5-endo avec addition nucléophile sur la position b (Figure 50).

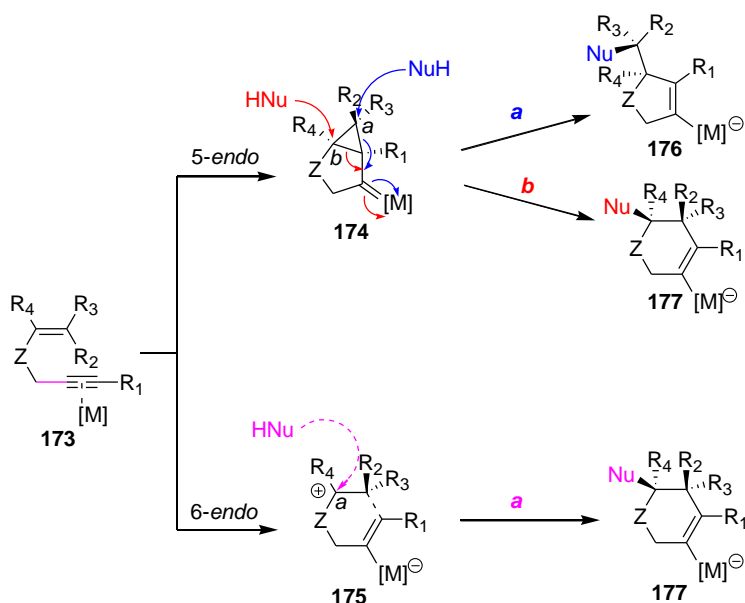


Figure 50

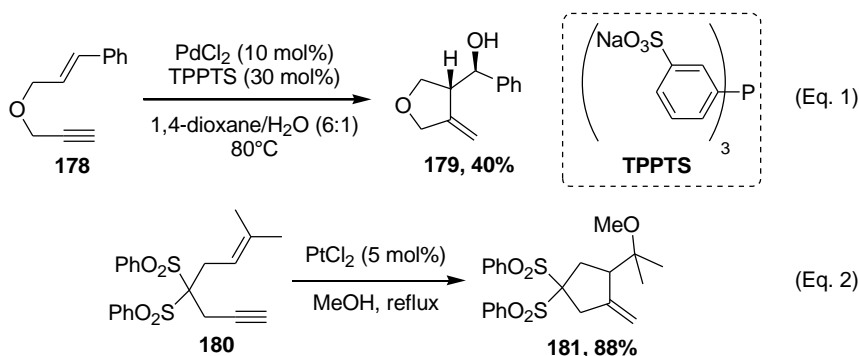
Dans la suite de ce chapitre, nous aborderons les réactions inter- et intramoléculaires de cycloisomérisation d'énynes-1,6 en présence de nucléophiles oxygénés, azotés et carbonés.

1. Utilisation de nucléophiles oxygénés.

1.1. Addition d'eau, d'alcools ou d'acides carboxyliques.

1.1.1. Cycloisomérisations domino fonctionnalisantes intermoléculaires d'énynes-1,5 et -1,6.

La première description d'addition d'un nucléophile oxygéné lors d'une réaction de cycloisomérisation d'ényn-1,6 a été publiée en 1997 dans notre laboratoire dans le cas de réactions d'hydroxycyclisation d'allylpropargyléthers en présence de complexes de palladium hydrosolubles.⁸⁸ Le composé **178** est transformé en alcool cyclique **179** avec un rendement de 40% grâce à un système catalytique constitué d'acétate de palladium et d'un ligand hydrosoluble TPPTS dans un mélange de solvants dioxane/eau où l'eau joue le rôle de nucléophile (Figure 51, Eq. 1). Alors qu'avec des complexes de palladium, l'activité catalytique et la gamme de substrats employés étaient limitées, le groupe d'Echavarren a réussi à étendre la réactivité de ces énynges en présence de complexes de platine.^{46,89} Une grande variété d'énynes-1,6 à chaîne carbonée ou bien possédant un atome d'oxygène ou d'azote sur la chaîne principale et ayant un motif alcène substitué ont été engagées dans des réactions de cycloisomérisation. Des composés cycliques sont obtenus par voie de cyclisation 5-*exo* avec création d'une liaison carbone-oxygène. Le composé **181** a par exemple été obtenu à partir de l'ényn-1,6 **180** en présence de chlorure de platine (II) dans le méthanol avec un rendement de 88% (Figure 51, Eq. 2).



Le mécanisme invoqué à la Figure 49 a été corroboré par des expériences de deutération,⁹⁰ de calculs DFT,^{34a,b,46,56a,58a,91} et d'analyses par spectrométrie de masse.⁹²

Dans le cas d'alcènes disubstitués en position 6, comme **182** par exemple, une autre régiosélectivité est observée avec la formation de dérivés cycliques à six chaînons résultant d'une

⁸⁸ (a) J. C. Galland, M. Savignac, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8695. (b) J. C. Galland, S. Dias, M. Savignac, J.-P. Genêt, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5137. (c) L. Charruault, V. Michelet, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 4757.

⁸⁹ M. Méndez, M. P. Muñoz, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11549.

⁹⁰ C. Nevado, L. Charruault, V. Michelet, C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, M. Méndez, M.-N. Rager, J.-P. Genêt, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 706.

⁹¹ C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2627.

⁹² S. Baumgarten, D. Lesage, V. Gandon, J.-P. Goddard, M. Malacria, J.-C. Tabet, Y. Gimbert, L. Fensterbank, *ChemCatChem*, **2010**, *1*, 138.

cycloisomérisation par voie 6-*endo* avec de très bons rendements.⁸⁹ Le dérivé cyclohexane **183** est obtenu en présence de PtCl₂ avec un rendement de 80% dans le méthanol (Figure 52).

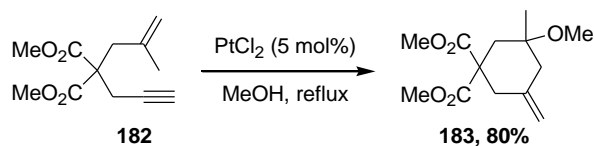


Figure 52

Cette réaction domino a été également réalisée avec des éthers d'énols comme partenaires nucléophiles pour la cyclisation.⁹¹ L'énynne **184** est converti en dérivé cyclique **185** en présence de complexes de palladium, de platine ou de cuivre avec de très bons rendements compris entre 86% et 88% (Figure 53, Eq. 1). Avec du chlorure d'or (III), les groupements acétate sont transestérifiés avec l'excès de méthanol. Cela libère un diol qui se réarrange pour former l'acétal cyclique **186** avec un rendement de 58% (Figure 53, Eq. 2).

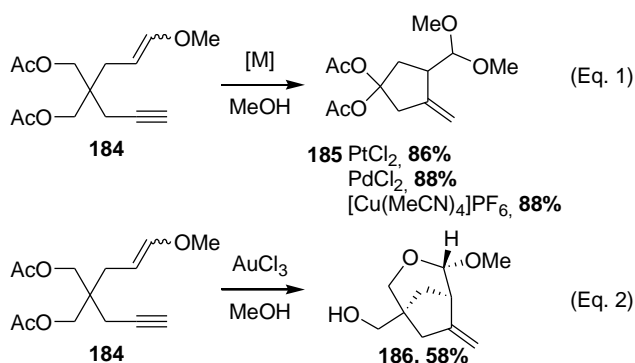


Figure 53

Les réactions domino de cycloisomérisation/addition nucléophile ont été décrites en utilisant d'autres métaux de transition π -acides de Lewis comme les dérivés du mercure⁹³ et du ruthénium⁹⁴ mais aucun autre complexe métallique ne donne d'aussi bons résultats (activité et sélectivité) que les complexes d'or. Les complexes d'or présentent l'activité la plus élevée et permettent de réaliser la réaction dans des conditions douces (à t.a.) avec des rapports substrat/catalyseur élevés et des temps de réaction courts. De la même manière qu'avec des complexes de platine, le faible caractère oxophile de ces acides de Lewis permet de réaliser les réactions dans des alcools purs jouant le rôle de solvant et de nucléophile. C'est ainsi que le groupe d'Echavarren décrit à partir de 2003 l'emploi de complexes d'or (I) cationiques pour réaliser ces réactions domino d'alcoycyclisation à température ambiante.^{58a,90,95} L'énynne-1,6 **180** est alors transformé en composé **181** avec un excellent rendement de 97% en présence d'un complexe d'or Ph₃PAuMe et d'acide tétrafluoroborique permettant de libérer du méthane et de former l'espèce catalytique or cationique (Figure 54, Eq. 1). Plus récemment, l'emploi de l'alcool allylique pour ces réactions domino a été réalisé au laboratoire.⁹⁶ L'énynne **187** est engagé dans une réaction d'allyloxycyclisation en présence de 10 mol% de chlorure d'or (III), de 10 mol% de triphénylphosphine et de 30 mol% d'hexafluoroantimonate d'argent et conduit au composé **188** avec un rendement de 79% (Figure 54, Eq. 2).

⁹³ M. Nishizawa, V. K. Yadav, M. Skwarczynski, H. Takao, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1609.

⁹⁴ J. W. Faller, P. P. Fontaine, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 1912.

⁹⁵ (a) C. Nevado, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3191. (b) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 1677.

⁹⁶ C.-M. Chao, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3719.

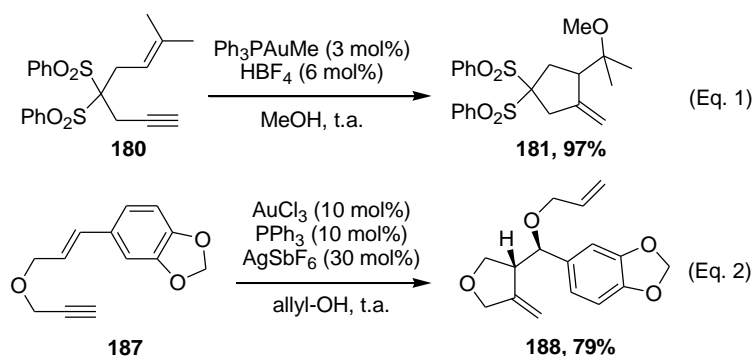


Figure 54

La première version énantiosélective efficace de cette transformation a été développée au laboratoire en présence de complexes dicationiques de platine préparé *in situ* à partir du chlorure de platine (II).⁹⁷ Le complexe portant trois ligand (*R*)-PhBINEPINE permet de convertir l'ényn-1,6 **7** en composé **189** dans un solvant 1,4-dioxane/eau (6:1) avec un rendement de 94% et un excès énantiomérique de 85% (Figure 55, Eq. 1). Le groupe d'Echavarren a également reporté des réactions domino stéréosélectives mais cette fois en présence de complexes bimétalliques d'or (I) portant un ligand (*R*)-TolBINAP, cependant cette méthode est limitée aux ényne à chaîne carbonée.⁹⁸ Le produit de méthoxycyclisation **181** est obtenu à partir du substrat **182** avec un rendement de 52% et un excès énantiomérique de 94% (Figure 55, Eq. 2), cet exemple étant le seul à donner une énantiosélectivité élevée. D'autres approches impliquant la formation *in situ* de complexes d'or (I) à partir d'or (III)⁹⁹ ou bien l'emploi de carbènes comme ligands ont émergé mais ne donnent pas d'aussi bonnes stéréosélectivités, les valeurs d'excès énantiomériques étant comprises entre 30% et 78%.¹⁰⁰

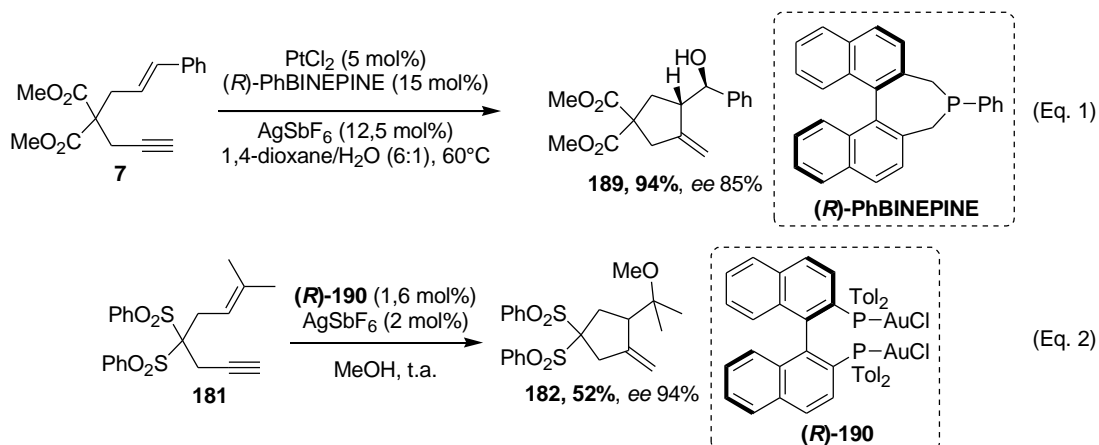


Figure 55

Des nucléophiles externes oxygénés comme de l'eau, des alcools ou des phénols ont été également engagés avec des ényne-1,5 dans des réactions de cycloisomérisation domino.¹⁰¹ L'ényn

⁹⁷ (a) L. Charruault, V. Michelet, R. Taras, S. Gladiali, J.-P. Genêt, *Chem. Commun.*, **2004**, 850. (b) V. Michelet, L. Charruault, S. Gladiali, J.-P. Genêt, *Pure & Appl. Chem.*, **2006**, *78*, 397.

⁹⁸ M. P. Muñoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics*, **2005**, *24*, 1293.

⁹⁹ C.-M. Chao, E. Genin, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 538.

¹⁰⁰ Y. Matsumoto, K. B. Selim, H. Nakanishi, K.-I. Yamada, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 404.

¹⁰¹ (a) A. K. Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1141. (b) S. Böhringer, F. Gagosz, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 2617.

191 est transformé en cyclopentène **192** en présence du complexe d'or **196** et de *p*-méthoxyphénol avec un rendement de 95% et une excellente diastéréosélectivité par cyclisation 5-*endo* suivie d'une addition nucléophile du *p*-méthoxyphénol sur le cyclopropylcarbène **199** (Figure 57). Plus rarement,¹⁰² l'emploi d'acide acétique comme nucléophile externe donne accès au composé **195** issu du processus domino d'acétoxycyclisation 5-*endo* avec un bon rendement de 68%. Ce même substrat **191** réagit avec d'autres nucléophiles oxygénés comme le méthanol et l'eau pour conduire aux produits de processus domino **193** et **194** avec d'excellents rendements respectivement de 99% et 100% (Figure 56).

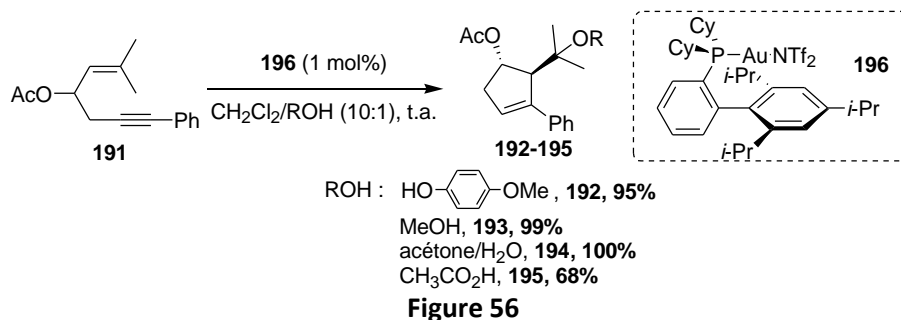


Figure 56

Le groupe de Gagosz propose un mécanisme pour cette transformation faisant intervenir dans un premier temps la formation de l'intermédiaire cyclopropylcarbène **199** après activation de la triple liaison carbone-carbone du composé **197** par le complexe d'or. L'attaque nucléophile de ROH sur le carbone externe du motif cyclopropane et un réarrangement de squelette carboné conduit à l'intermédiaire vinyle-or **200**. Une protodémétallation permet de compléter le cycle catalytique, régénérant le catalyseur et formant le composé cyclopentène souhaité **201** (Figure 57).

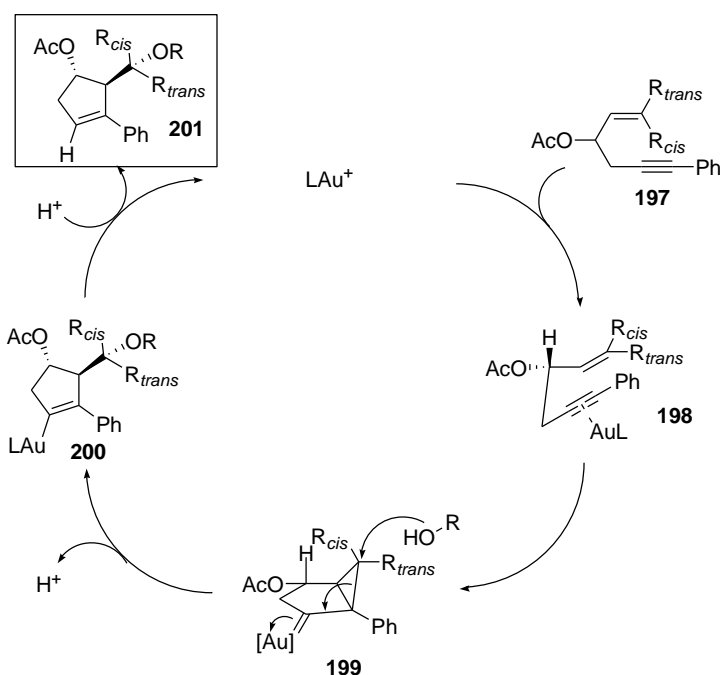


Figure 57

D'autres ènyne-1,5 comme les substrats **202** et **204** possédant une chaîne géranyle par exemple sont transformés en dérivés cyclopentènes avec de bons rendements. En présence de

¹⁰² La première utilisation d'acide acétique comme nucléophile externe a été reportée en 2000, voir : référence 89.

méthanol et du complexe d'or **196**, les cyclopentènes **203** et **205** sont obtenus avec des rendements respectifs de 98% et 64% (Figure 58).

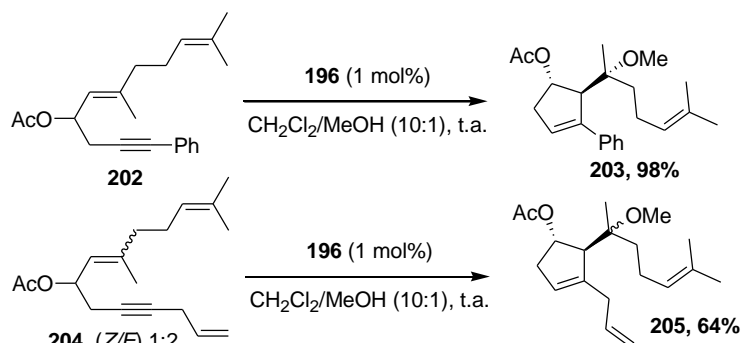


Figure 58

Le groupe de Toste a reporté la synthèse de dihydropyranes par réaction domino de réarrangement de Claisen/hydroxycyclisation à partir d'énynes-1,5 de type éther.¹⁰³ En présence du complexe $[(\text{Ph}_3\text{PAu})_3\text{O}]\text{BF}_4$, l'éther vinylique **206** est transformé en allénal **207**. Cet aldéhyde soumis à l'action du même catalyseur dans le 1,4-dioxane anhydre conduit à la formation du dihydropyran **208**. Ce procédé en deux étapes a été réduit en une seule en faisant la réaction dans le 1,4-dioxane à partir de l'ényn-1,5 oxygéné **206** avec un rendement de 86% (Figure 59).

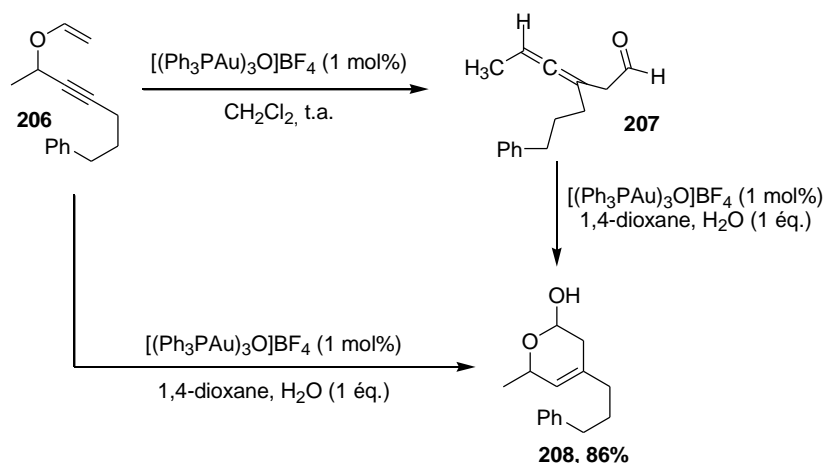


Figure 59

Les réactions d'hydroxy- et d'alkoxycyclisation ont été peu employées pour la synthèse totale de composés naturels. Cependant, quelques contributions notoires peuvent être remarquées concernant la formation de synthons de structure complexe pour la synthèse de molécules naturelles comme par exemple la (-)-podophyllotoxine,¹⁰⁴ qui est une molécule aux propriétés cytotoxiques et dont des précurseurs avancés ont été synthétisés au laboratoire (Figure 60).^{88b-c} Le composé **187** est transformé en molécule clé tétrahydrofurane **209** par réaction d'hydroxycyclisation catalysée par un complexe de palladium portant un ligand hydrosoluble avec un bon rendement de 84%.

¹⁰³ B. D. Sherry, L. Maus, B. N. Laforzeta, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8132.

¹⁰⁴ P. Meresse, E. Bertounesque, T. Imbert, C. Monneret, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12805.

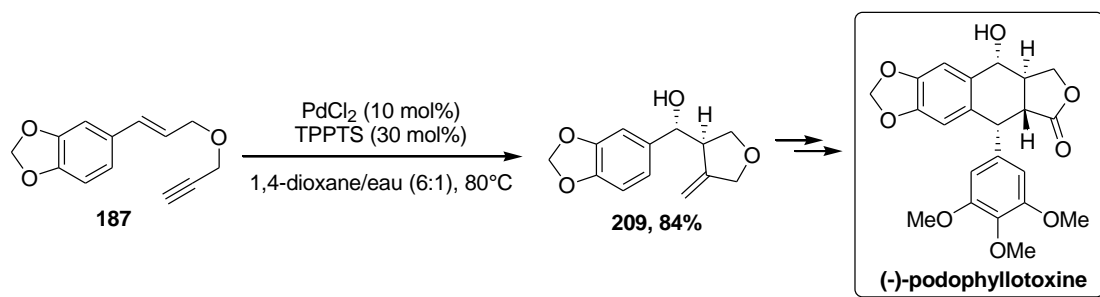


Figure 60

Les cyclopentènes possédant des chaînes carbonées insaturées substituant l'alcène peuvent être engagés dans des réactions de métathèse pour former des composés bicycliques pouvant être regardés comme des intermédiaires clé pour la synthèse du dictiamnoside E¹⁰⁵ ou de la molécule **214**, qui est un agent anesthésiant.¹⁰⁶ Le dérivé cyclopentène **210** est transformé en molécule bicyclique **211** en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération au reflux du dichlorométhane avec un rendement quantitatif (Figure 61, Eq. 1). Les composés issus de la réaction d'allyloxycyclisation peuvent être engagés dans des réactions de métathèse cyclisante dans les mêmes conditions.⁹⁶ Le composé **213** a pu être isolé avec un excellent rendement de 99% (Figure 61, Eq. 2).

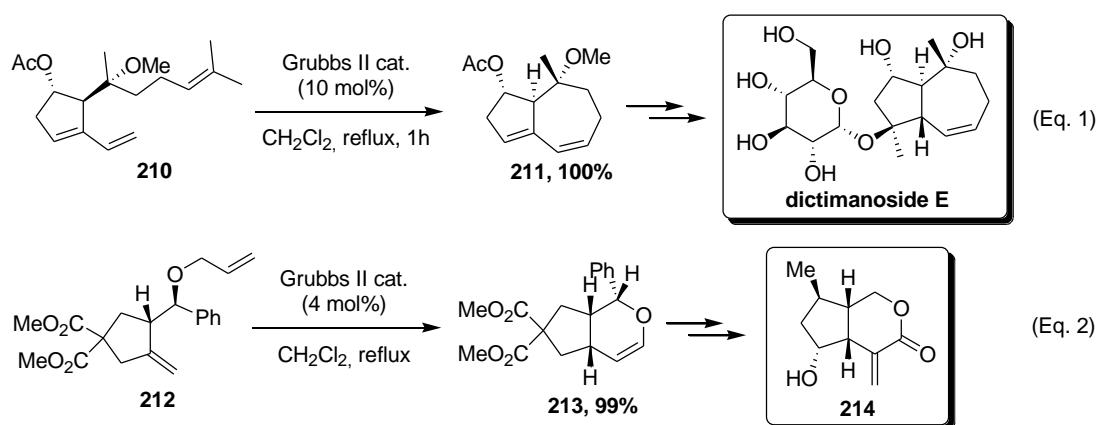


Figure 61

1.1.2. Cycloisomérisation domino fonctionnalisantes intramoléculaires d'énynes-1,5 et -1,6.

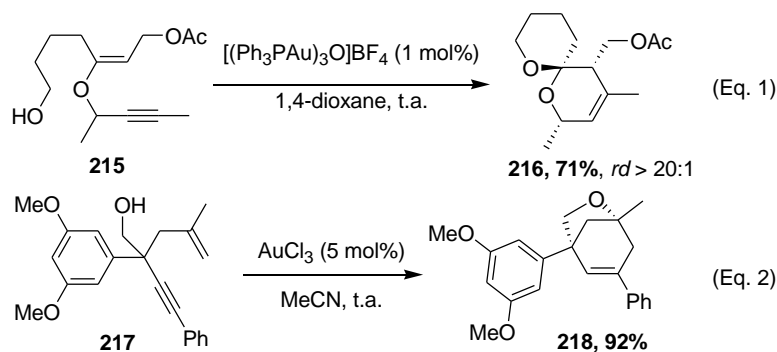
Ces transformations peuvent également être effectuées de manière intramoléculaire avec des fonctions oxygénées jouant le rôle de nucléophile. Selon la substitution de l'alcène, des cyclisations 5-*exo*, 6-*exo* ou 6-*endo* peuvent avoir lieu.

La substitution de l'alcène par une chaîne alcool capable de piéger les intermédiaires réactionnels formés au cours de la réaction permet de générer des acétals spiranniques, des oxabicyclononènes ou décènes ou bien des dérivés cyclopentènes. Le groupe de Toste a décrit la synthèse diastéréosélective d'acétals spiranniques avec de bons rendements à partir d'énynes-1,5 oxygénés.¹⁰³ L'éther d'énol **215** est converti en composé bicyclique **216** en présence du complexe d'or [(Ph₃PAu)₃O]BF₄ avec un rendement de 71% et avec un rapport diastéréomérique supérieur à 20:1 (Figure 62, Eq. 1).

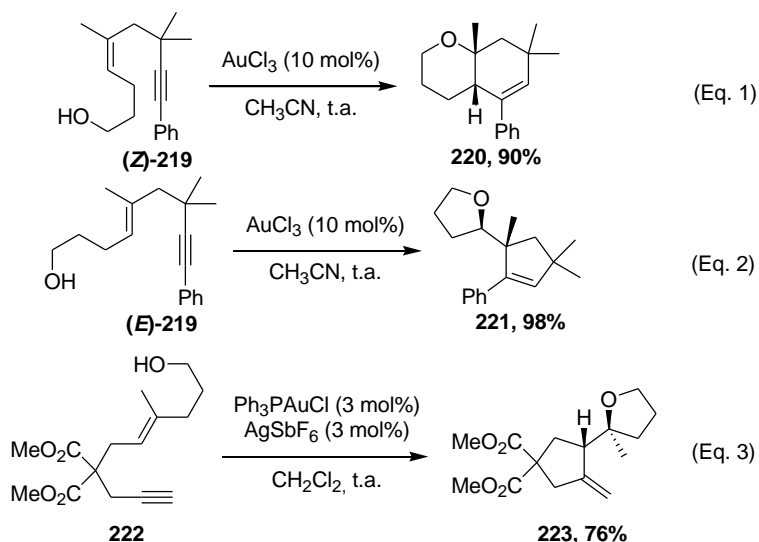
¹⁰⁵ (a) G. Willuhn, A. Skibinski, T. J. Schmidt, *Planta Med.*, **1998**, *64*, 635. (b) W. Zhao, J.-L. Wolfender, K. Hostettmann, H.-Y. Li, H. Stoeckli-Evans, *Phytochemistry*, **1998**, *47*, 63.

¹⁰⁶ I. Castro-Gamboa, O. Castro, *Phytochemistry*, **2004**, *65*, 2369.

Ces réactions domino intramoléculaires ne se limitent pas qu'aux ènyne-1,6 : en effet, selon la substitution des ènyne-1,5, des composés polycycliques provenant d'une cyclisation 6-*endo* ou 5-*endo* sont accessibles pour une grande variété de substrats. Lorsque la chaîne alcool est située sur la chaîne principale, la cycloisomérisation d'ènyne-1,5 catalysée par du chlorure d'or (III) conduit à l'obtention d'oxabicyclo[3.2.1]octènes avec de très bons rendements.¹⁰⁷ L'équipe de Kozmin décrit la synthèse du composé bicyclique **218** à partir de l'ènyne **217** en présence de 5 mol% de chlorure d'or (III) dans l'acétonitrile avec un rendement de 92% (Figure 62, Eq. 2).



Le même groupe a proposé une synthèse du *cis*-oxabicyclo[4.4.0]décène **220** à partir de l'ènyne-1,5 à chaîne carbonée (**Z**)-**219** avec un rendement de 90% et avec une diastéréosélectivité totale (Figure 63, Eq. 1).¹⁰⁷ Son stéréoisomère (**E**)-**219** conduit à un produit **221** de structure différente, issu d'une voie de cyclisation 5-*endo* avec un rendement de 98% (Figure 63, Eq. 2). Le groupe d'Echavarren décrit la cycloisomérisation de l'ènyne-1,6 **222** possédant une fonction alcool primaire interne catalysé par un complexe d'or (I) conduisant au dérivé tétrahydrofurane **223** avec un rendement de 76% après piégeage par l'alcool interne (Figure 63, Eq. 3).^{95b}



Au laboratoire, des ènyne-1,5 possédant une chaîne carbonée et une fonction phénol jouant le rôle de nucléophile sont transformés en molécules tricycliques par cycloisomérisation 6-*endo* suivie de l'addition de l'oxygène du phénol avec de bons rendements.¹⁰⁸

¹⁰⁷ L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6962.

¹⁰⁸ P. Y. Toullec, T. Blarre, V. Michelet, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2888.

La stéréochimie *trans* du composé **227** résulte d'un intermédiaire chaise formé lors de la cyclisation de l'ényne de stéréochimie (*E*). Ceci a pu être montré grâce à la cyclisation de l'ényne (*E*)-**224** permettant de générer le dérivé *trans*-**227** avec un rendement de 83%. Le même ényne de configuration (*Z*) fournit après cyclisation le composé *cis*-**227** avec un rendement de 90% (Figure 64).

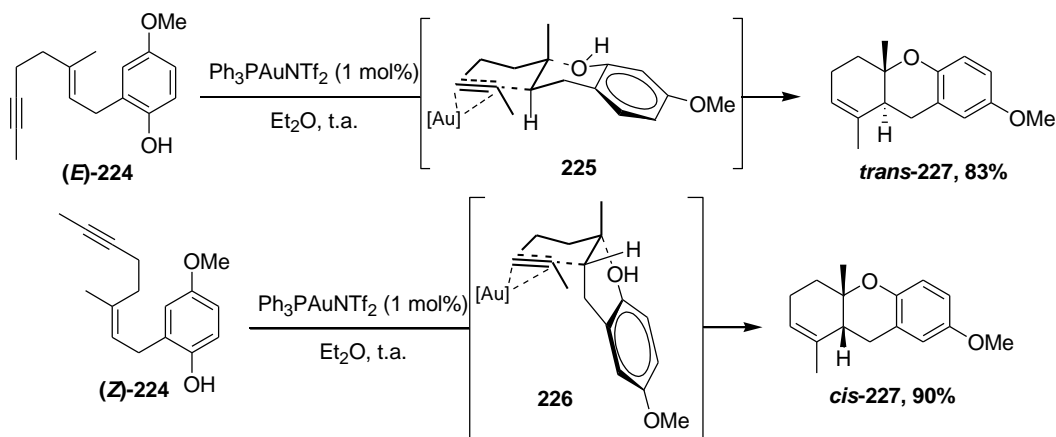


Figure 64

La cyclisation du diényne-1,5,9 **228** possédant un noyau phénolique a été réalisée en présence d'un complexe cationique d'or (I) dans le dichlorométhane à température ambiante pour fournir le composé tétracyclique **229** avec un rendement modeste de 50% (Figure 65). Ces réactions cascade de cycloisomérisation de polyénynes pourraient être appliquées pour la synthèse du squelette de sesquiterpènes cycliques, comme le chromazonarol par exemple.

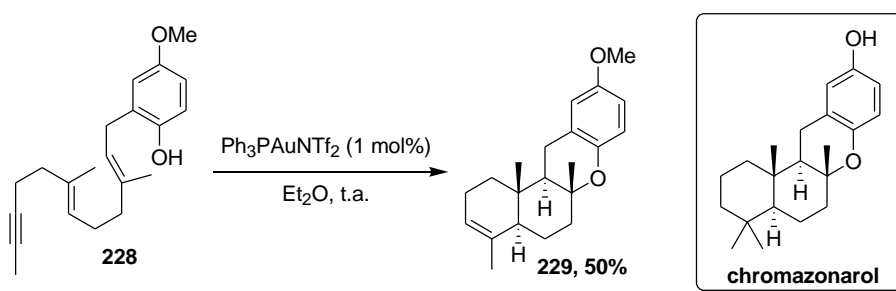
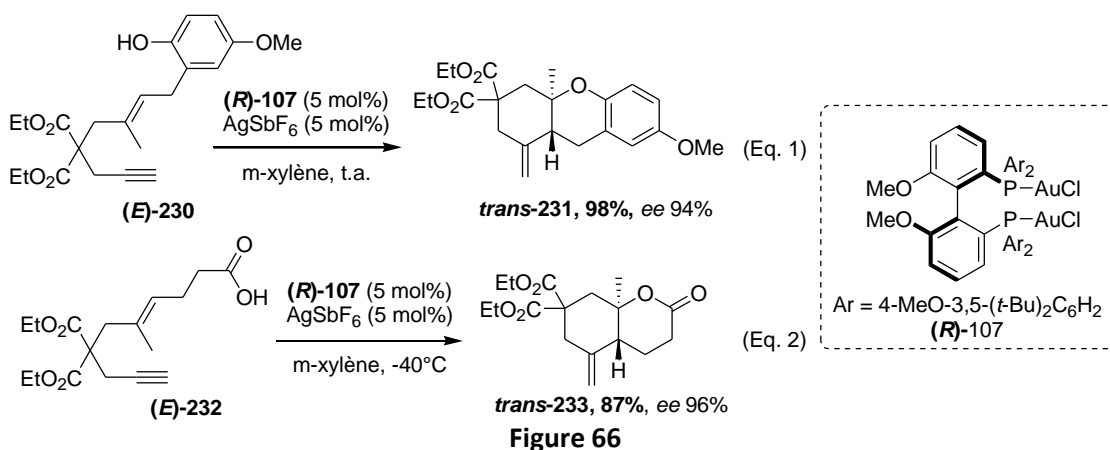


Figure 65

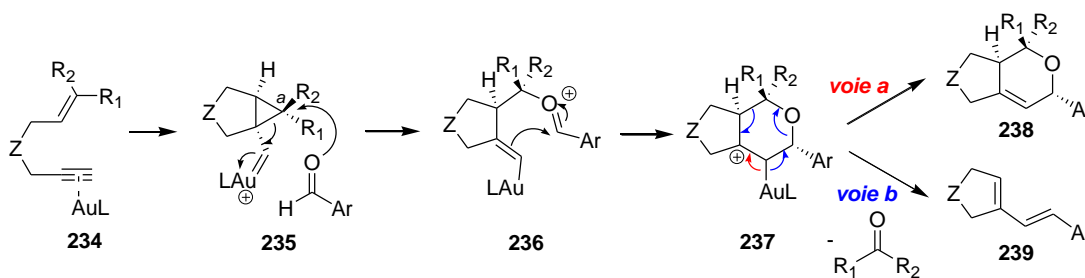
Le groupe de Toste a également décrit une version stéréosélective du processus domino cycloisomérisation/phénoxycyclisation à partir d'énynes-1,6.¹⁰⁹ En présence du complexe bimétallique d'or (I) (**R**)-**107** portant le ligand encombré dérivé du MeOBIPHEP, l'ényne (*E*)-**230** est converti en molécule tricyclique *trans*-**231** par cyclisation 6-*exo* avec un excellent rendement de 98% et un excès énantiomérique de 94% (Figure 66, Eq. 1). Dans le *m*-xylène à -40°C , l'ényne (*E*)-**232** portant une fonction acide carboxylique est transformé en composé bicyclique *trans*-**233** en présence du complexe chiral d'or (**R**)-**107** avec un rendement de 87% et un excès énantiomérique de 96% (Figure 66, Eq. 2).

¹⁰⁹ S. G. Sethofer, T. Mayer, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 8276.

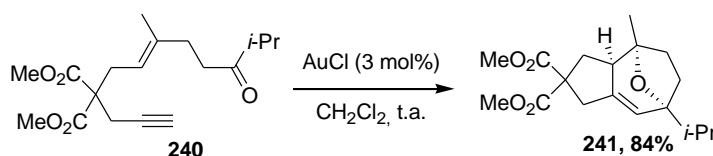


1.2. Addition de dérivés carbonylés et de sulfoxydes.

Des dérivés carbonylés peuvent aussi jouer le rôle de nucléophiles oxygénés et plus particulièrement en présence de complexes possédant un faible caractère oxophile comme des complexes d'or (I). Le mécanisme de cette transformation fait intervenir dans un premier temps la formation de l'intermédiaire cyclopropylcarbène **235** dont le carbone α est attaqué par l'atome d'oxygène de l'aldéhyde formant l'ion oxycarbénium **236**. Ce dernier se réarrange ensuite pour conduire au carbocation bicyclique **237** fournissant la molécule souhaitée après déauration (Figure 67, voie *a*). Cette transformation est en compétition avec l'élimination d'une molécule d'acétone dans le cas d'énynes-1,6 peu encombrés sur la chaîne principale (Figure 67, voie *b*).



Le groupe d'Echavarren a reporté une version intramoléculaire de cette transformation.¹¹⁰ Dans un processus domino de cycloisomérisation/réaction de Prins, l'ényn-1,6 **240**, soumis à l'action d'une quantité catalytique de chlorure d'or (I), se réarrange pour former l'éther tricyclique **241** avec un rendement de 84% (Figure 68).

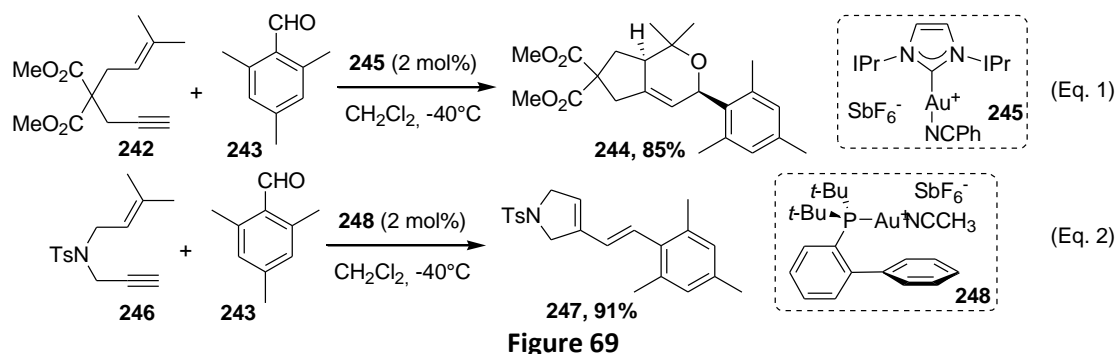


Le groupe d'Echavarren a montré qu'en présence d'un aldéhyde, des énynes-1,6 réalisaient des réactions domino de cycloisomérisation/réaction de Prins avec de bons rendements.¹¹¹ En présence du complexe d'or cationique **245** coordonné à un ligand carbène *N*-hétérocyclique, le

¹¹⁰ E. Jiménez-Nuñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5452.

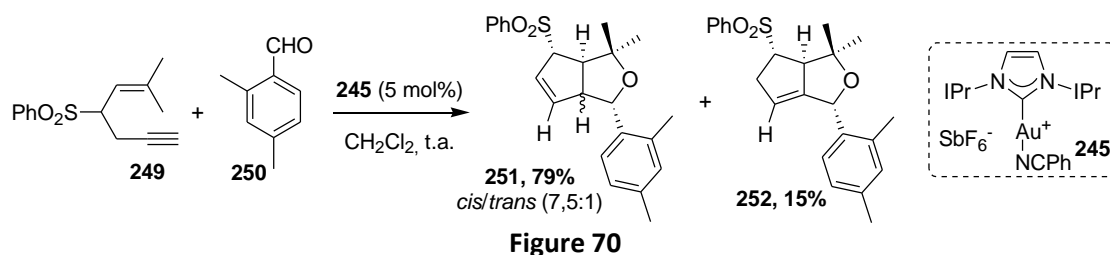
¹¹¹ A. Escribano-Cuesta, V. López-Carrillo, D. Janssen, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 5646.

substrat **242** et le 2,4,6-triméthylbenzaldéhyde **243** sont convertis en molécule bicyclique **244** avec un bon rendement de 85% (Figure 69, Eq. 1).

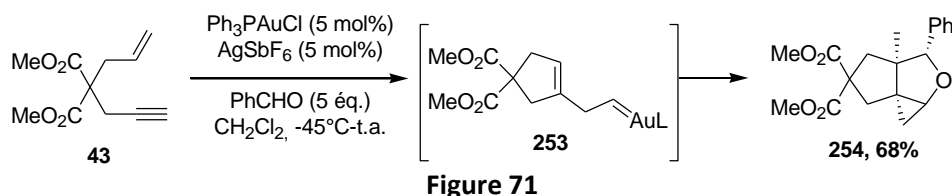


Des diènes sont également isolés avec de bons rendements puisqu'avec le complexe d'or **248**, le diène **247** est obtenu à partir de l'ényne **246** en présence de 2,4,6-triméthylbenzaldéhyde avec un rendement de 91% (Figure 69, Eq. 2). La formation du diène peut s'expliquer par le mécanisme présenté à la Figure 67 (voie b).

Selon le même mécanisme que celui de la Figure 67 (voie a), les ènyne-1,5 peuvent être engagés dans des processus domino de cycloisomérisation/réaction de Prins.¹¹¹ Selon l'aldéhyde utilisé, deux composés peuvent être obtenus : celui résultant d'une protodéméallation ou bien celui provenant d'une migration-1,2 d'hydrure suivi d'une élimination du fragment métallique (Figure 70). En présence du complexe **245** et de 2,4-diméthylbenzaldéhyde, les composés **251** et **252** ont pu être isolés avec des rendements respectifs de 79% et 15% (Figure 70).



Helmchen *et coll.* ont reporté des réactions de cycloisomérisation d'ényne-1,6 possédant un alcène terminal avec des composés carbonylés catalysées par des complexes d'or (I).¹¹² Lorsque cinq équivalents de benzaldéhyde sont employés, l'ényne **43** est transformé en éther tricyclique **254** en présence d'un complexe d'or (I) avec un rendement de 68% (Figure 71).



Le mécanisme proposé implique la formation du carbène métallique **253** après réarrangement d'un intermédiaire cyclopropylcarbène. Le dérivé **253** subit l'attaque nucléophile de l'aldéhyde et conduit au composé **254** après cyclopropanation et élimination de l'espèce métallique active.

¹¹² M. Schelwies, A. M. Dempwolff, F. Rominger, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 5598.

Dans les mêmes conditions, la réactivité de l'èneyne **7** portant une chaîne cinnamyle est différente. La formation du dioxolane **255** correspondant à l'addition de deux molécules de benzaldéhyde sur l'èneyne a été observée par le groupe de Helmchen avec un rendement de 75% (Figure 72). Cependant, les auteurs ne proposent pas de mécanisme pour cette transformation.

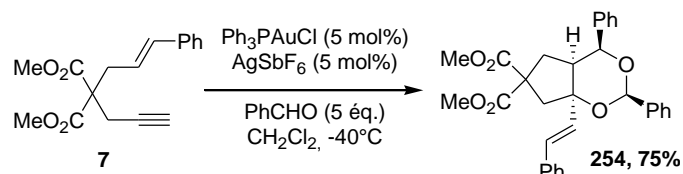


Figure 72

Les réactions domino de cycloisomérisation/réaction de Prins intramoléculaires ont été appliquées récemment à la synthèse totale énantiosélective du (+)-orientalol F, du (±)-pubinernoïde B, et des englérines A et B (Figure 73).¹¹³

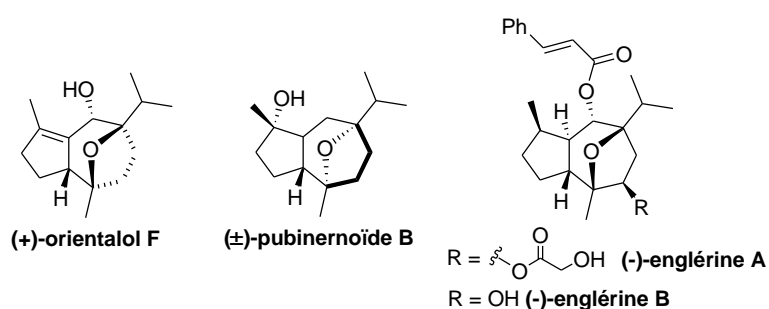


Figure 73

Seule l'équipe de Toste a reporté l'utilisation de sulfoxydes comme nucléophiles externes pour des processus domino de cycloisomérisation/addition nucléophile.¹¹⁴ En présence du complexe d'or (I) **257** et d'AgSbF₆, l'èneyne oxygéné **178** réagit avec le diphenylsulfoxyde pour conduire à l'aldéhyde bicyclique **256** avec un rendement de 94% (Figure 74). Ce type de composé avait auparavant déjà été isolé avec de faibles rendements inférieurs à 10% lorsque la réaction était menée avec des catalyseurs de palladium⁹⁰ et de platine⁴⁶ en milieu organoaqueux. La réaction ne s'étend pas qu'aux ènyne oxygénés mais aussi aux ènyne possédant un atome d'azote ou un groupement malonate d'alkyle sur la chaîne principale.

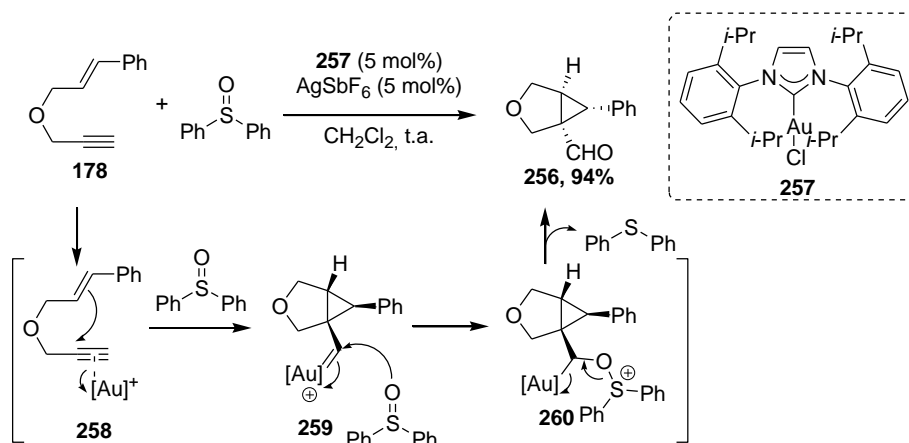


Figure 74

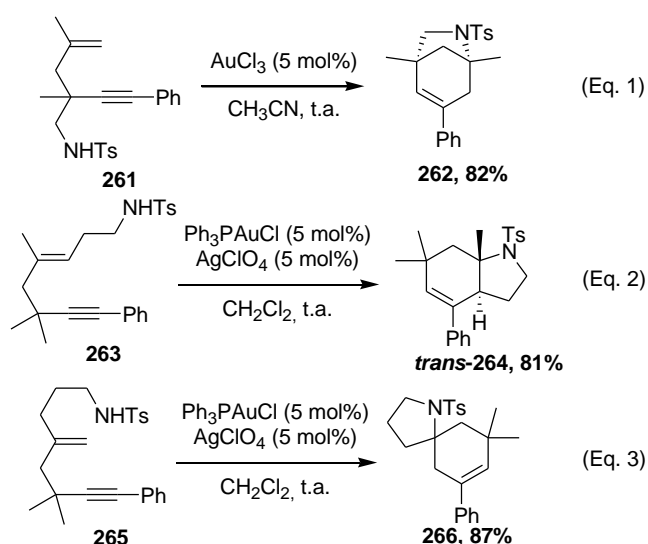
¹¹³ (a) E. Jiménez-Núñez, K. Molawi, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.*, **2009**, 7327. (b) K. Molawi, N. Delpont, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 3517. (c) Q. Zhou, X. Chen, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 3513.

¹¹⁴ C. A. Witham, P. Mauleón, N. D. Shapiro, B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 5838.

Le mécanisme proposé implique la formation d'un intermédiaire cyclopropylcarbène **259**, puis l'attaque nucléophile du sulfoxyde sur le carbène métallique de l'intermédiaire **259**. Une élimination permet de former le produit souhaité **257** par transfert d'oxène en libérant une molécule de diphénylsulfure et en régénérant le catalyseur (Figure 74).

2. Emploi de nucléophiles azotés.

La réaction domino d'hydroamination/cycloisomérisation d'énynes-1,5 a été reportée pour la première fois par le groupe de Kozmin avec des nucléophiles azotés dans des réactions intramoléculaires.¹⁰⁷ En présence de chlorure d'or (III), l'énynne **261** possédant une chaîne alkylamine sur la chaîne principale carbonée est transformé en dérivé azabicyclo[3.2.1]octène **262** avec un rendement de 82% (Figure 75, Eq. 1). Le même groupe a décrit la synthèse du *trans*-azabicyclo[4.3.0]nonène *trans*-**264** à partir de l'énynne-1,5 **263** possédant la chaîne amine sur l'alcène par cycloisomérisation 6-*endo* en présence d'un système catalytique composé de chlorure de triphénylphosphine or (I) et de perchlorate d'argent avec un rendement de 81% (Figure 75, Eq. 2). Selon la substitution de l'alcène, des composés spiranniques peuvent être formés lors de processus domino intramoléculaires. L'énynne **265** se réarrange en présence du même système catalytique pour conduire au composé spirannique désiré **266** avec un excellent rendement de 87% (Figure 75, Eq. 3).



La réaction domino intermoléculaire de cycloisomérisation/addition nucléophile 5-*exo* d'énynes-1,6 avec des dérivés azotés a été développée au laboratoire parallèlement aux travaux effectués en présence de nucléophiles oxygénés.¹¹⁵ Des amines faiblement nucléophiles comme des sulfonamides, des carbamates ou des anilines pauvres en électrons ont pu être introduites avec succès sur une grande gamme d'énynes-1,6. L'énynne à chaîne carbonée **7** a été engagé dans une réaction domino avec la 2-cyanoaniline en présence de chlorure de triphénylphosphine or (I) et d'AgSbF₆ dans le dioxane à température ambiante et a généré le dérivé cyclique **268** avec un excellent rendement de 93% (Figure 76, Eq. 1). Des énynes-1,6 oxygénés sont aussi de bons candidats pour ces réactions domino. L'énynne-1,6 **269** est converti en molécule cyclique **271** avec trois équivalents du carbamate **270** en présence du même système catalytique dans le THF à température ambiante avec un excellent rendement de 92% (Figure 76, Eq. 2). Le composé **271** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec une sélectivité *anti*.

¹¹⁵ L. Leseurre, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4049.

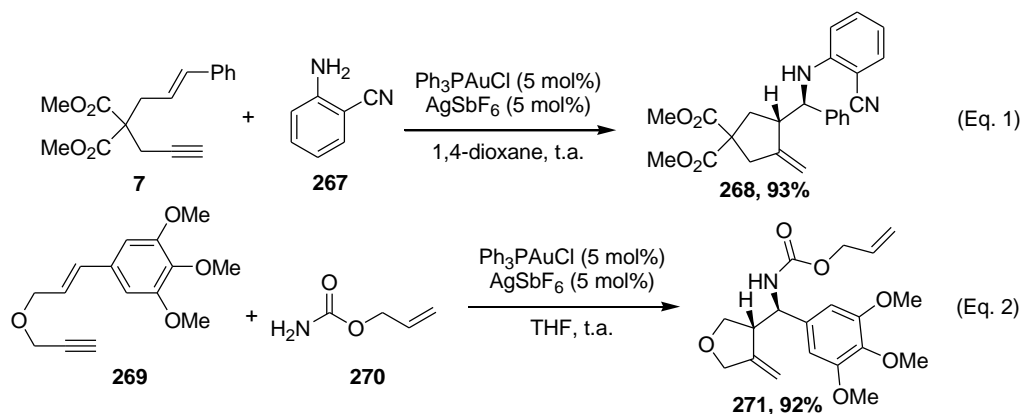


Figure 76

Des nucléophiles azotés ont également été employés par le groupe de Gagosz dans des réactions domino de cycloisomérisation/addition nucléophile d'énynes-1,5.^{101b} Le substrat **272** réagit en présence du complexe d'or **196** et de carbobenzoyloxylamine pour conduire à deux produits **273** et **274** avec des rendements respectifs de 7% et 36% (Figure 77).

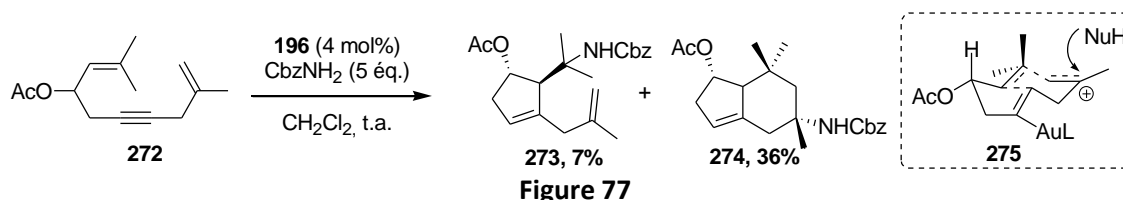


Figure 77

La formation du composé **273** peut s'expliquer par le mécanisme présenté dans la Figure 57. Pour la formation du dérivé bicyclique **274**, les auteurs postulent un mécanisme dans lequel se forme l'intermédiaire **275** après génération d'un cyclopropylcarbene et attaque nucléophile du second alcène sur ce dernier. L'attaque de l'amine sur l'intermédiaire **275** conduit au composé bicyclique **274** et permet de régénérer le catalyseur cationique.

Le groupe de Toste a récemment reporté une réaction stéréosélective de polycyclisation d'un énynes-1,6 dont l'alcène est substitué par une chaîne amine catalysée par un complexe bimétallique chiral d'or (I).¹⁰⁹ Le substrat **276** est transformé en dérivé bicyclo[4.4.0]décane **277** avec un bon rendement de 75% et un excellent excès énantiomérique de 92% (Figure 78).

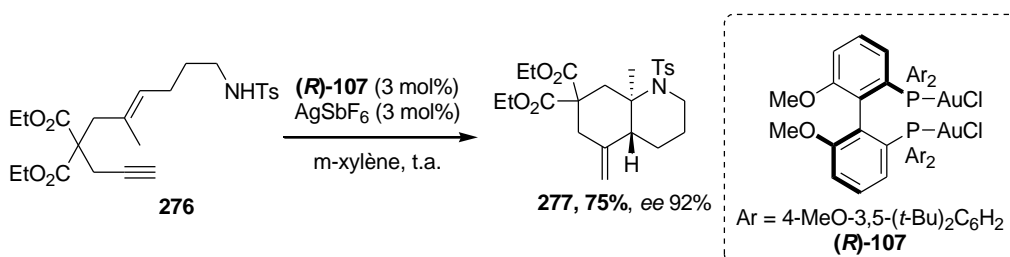


Figure 78

3. Réactions en présence de nucléophiles carbonés.

De nombreux nucléophiles carbonés ont été utilisés comme nucléophiles externes pour des processus domino de cycloisomérisation/addition nucléophile 5-*exo* d'énynes. C'est le cas notamment des alcènes, des noyaux aromatiques, des composés 1,3-dicarbonylés et des allylsilanes par exemple.

3.1. Réactions avec des alcènes.

L'emploi d'un alcène comme nucléophile externe conduit après cycloisomérisation de l'ényne à des produits polycycliques issus de réactions de cyclopropanation sur l'intermédiaire carbénoïde.^{16,17}

La première description de capture d'un intermédiaire cyclopropylcarbène par réaction de cyclopropanation intramoléculaire a été réalisée en 1998 lorsque l'équipe de Murai a reporté la synthèse diastéréosélective du dérivé tétracyclique **279** par cycloisomérisation cascade 5-exo de l'ényne **278** catalysée par du chlorure de platine (II) à 80°C dans le toluène avec un rendement de 75% (Figure 79, Eq. 1).¹¹⁶ Ils ont également décrit la synthèse de ces mêmes composés en présence de complexes de ruthénium avec de meilleurs rendements.¹¹⁷ La meilleure réactivité des complexes d'or (I) a été montrée pour ces transformations avec des substrats similaires. Le groupe d'Echavarren a réalisé la synthèse du composé **281** par cycloisomérisation du diényne **280** en présence d'un complexe d'or (I) avec un très bon rendement de 88% (Figure 79, Eq. 2).^{16b}

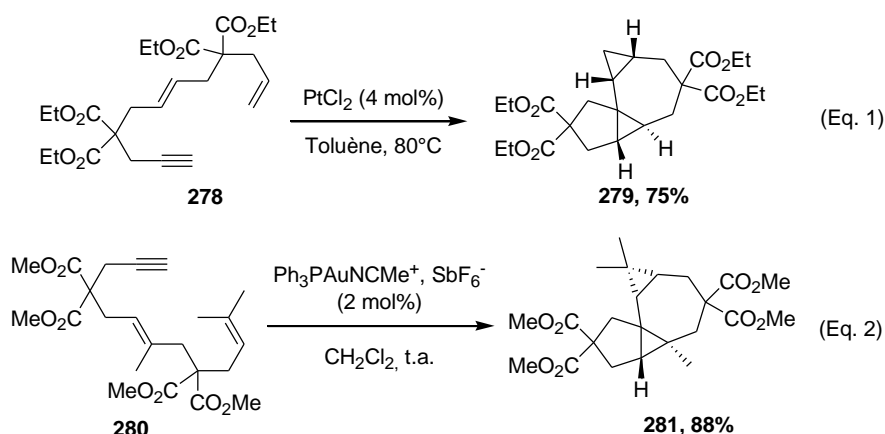


Figure 79

Ce type de transformation conduit à la synthèse de composés polycycliques hautement fonctionnalisés de manière totalement diastéréosélective. Cette méthodologie a été développée avec d'autres énynes comme le diényne **282**, qui en présence de chlorure de platine (II) dans le toluène à 80°C, donne le composé polycyclique **283** avec un rendement de 68% (Figure 80).¹¹⁸ Le mécanisme de cette transformation a été récemment étudié en utilisant des méthodes de calculs théoriques.^{34c,119} Les auteurs ont montré que la cyclisation était favorisée par la présence de la chaîne alcényle pour des polyènes portant des groupements hydroxyles ou éthers en position propargylique.

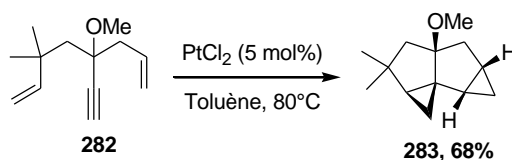


Figure 80

¹¹⁶ N. Chatani, K. Kataoka, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9104.

¹¹⁷ Le composé **279** est obtenu avec un rendement de 84% en présence du complexe $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ dans les mêmes conditions qu'avec une catalyse au platine.

¹¹⁸ E. Mainetti, V. Mouriès, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2132.

¹¹⁹ J. Marco-Contelles, E. Soriano, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **2006**, *761*, 45.

Le groupe d'Echavarren a montré que si le motif alcène de l'ényne est substitué sur le carbone externe, le nucléophile attaque l'intermédiaire cyclopropylcarbène.¹²⁰ En présence de cinq équivalents de norbornène, du complexe d'or (I) IMesAuCl et d'AgSbF₆, l'ényne **7** est transformé en bicyclo[3.1.0]hexane **286** avec un excellent rendement de 93% (Figure 81, Eq. 1). Un réarrangement supplémentaire a lieu lorsque l'ényne est substitué sur le carbone interne du motif alcène. L'ényne **182** est transformé en composé cyclique **289** en présence de cyclohexène dans les mêmes conditions catalytiques avec un très bon rendement de 91% (Figure 81, Eq. 2). Les auteurs postulent un mécanisme pour la formation du composé **289**. L'intermédiaire cyclopropylcarbène formé se réarrange pour former le carbène métallique **288**. Ce dernier est finalement piégé par une molécule de cyclohexène donnant accès au composé souhaité.

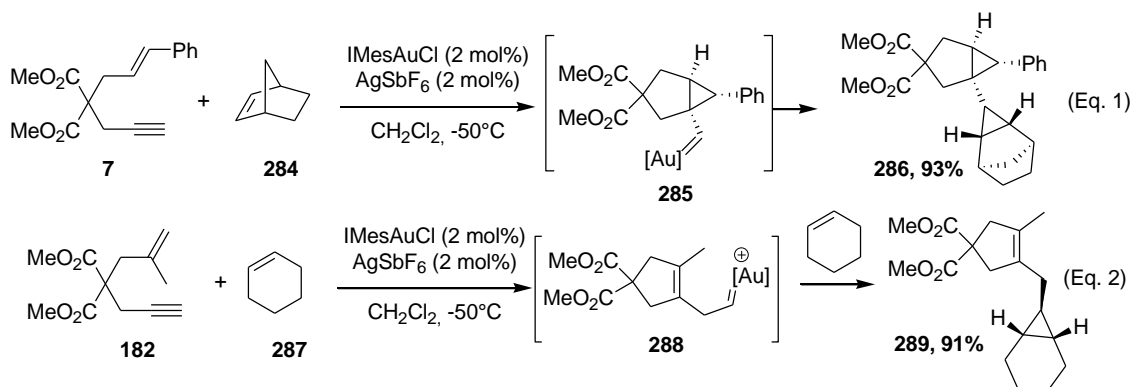


Figure 81

La cycloisomérisation de l'ényne **291** est un cas particulier vue la complexité structurelle du produit obtenu.¹²¹ L'intermédiaire cyclopropylcarbène **290**, formé par attaque nucléophile en *anti* de l'alcène sur l'alcyne activé, réagit de manière intramoléculaire en *anti* par migration-1,5 d'un groupement méthoxyle sur le motif cyclopropane. Un réarrangement de squelette carboné fournit alors l'intermédiaire carbénique **293**, qui évolue vers la formation de l'éther tricyclique **294** avec un rendement de 84% (Figure 82).

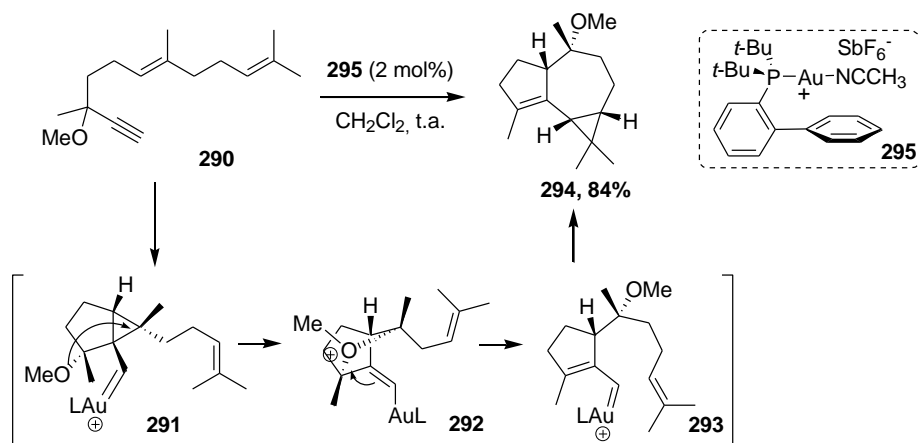


Figure 82

Le diényne à chaîne azoté **296** est transformé en la structure polycyclique **297** par cycloisomérisation catalysée par un complexe d'or (I) portant un ligand carbène *N*-hétérocyclique

¹²⁰ S. López, E. Herrero-Gómez, P. Pérez-Galán, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6029.

¹²¹ E. Jiménez-Núñez, M. Raducan, T. Lauterbach, K. Molawi, C. R. Solorio, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6152.

avec un rendement de 89% (Figure 83).¹²² Le composé **298** issu de l'addition nucléophile d'un seul alcène est également isolé avec un faible rendement de 11%. Cette transformation a récemment été réalisée en présence de complexes d'iridium dans des conditions plus dures.¹²³ D'un point de vue mécanistique, elle correspond à la cyclopropanation formelle de deux alcènes obtenus par réaction de cycloisomérisation 5-*exo*.

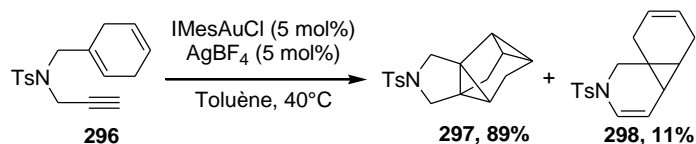


Figure 83

3.2. Emploi de noyaux aromatiques comme nucléophile externe.

Des noyaux aromatiques riches en électrons comme des dérivés de l'anisole, des indoles et de pyrroles ont été employés par les groupes de Genêt et Echavarren dans des réactions d'hydroarylation/cyclisation d'énynes-1,6 oxygénés, azotés ou à chaîne carbonée catalysés par des complexes d'or (I).¹²⁴ En présence du chlorure de triphénylphosphine or (I) et d'AgSbF₆, l'ényn **187** a pu être converti en présence d'indole en composé polycyclique **300** avec un excellent rendement de 99% (Figure 84).

La présence de groupements stabilisant des carbocations sur la position terminale de l'alcène est nécessaire pour obtenir les molécules désirées avec de bons rendements. Des expériences de marquage au deutérium ainsi que la diastéréospécificité de la réaction sont des indices en faveur d'un mécanisme similaire à celui postulé pour les réactions d'alcoxcyclisation d'énynes.¹²⁵

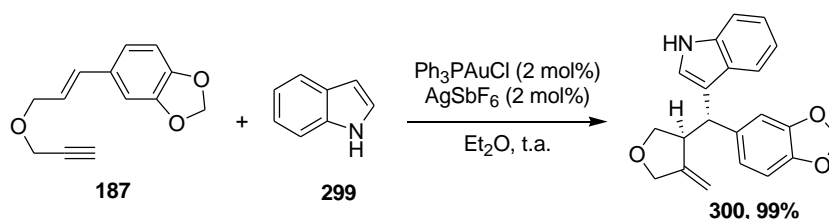


Figure 84

La richesse électronique des ligands portés par l'atome d'or a une influence sur la réaction.^{124b-c} Alors que la réaction d'hydroarylation/cyclisation se produit en principe en *anti* vis-à-vis de l'attaque nucléophile sur l'intermédiaire cyclopropylcarbène avec des complexes d'or portant un ligand phosphite, quelques exemples dans lequel l'addition nucléophile est effectuée sur le carbène ont été décrits. Le substrat **301** possédant un atome d'azote sur la chaîne principale a été engagé dans une réaction de cycloisomérisation en présence de différents complexes d'or et a conduit à l'obtention de deux produits **303** et **304** résultant de l'attaque nucléophile respectivement sur le cyclopropane et sur le carbène de l'intermédiaire cyclopropylcarbène. Avec le complexe d'or IMesAuCl portant un carbène *N*-hétérocyclique, le composé **304** issu de l'attaque nucléophile de l'indole sur le carbène métallique est obtenu majoritairement dans un rapport 0,9:1. Lorsque le complexe d'or [2,4-(*t*-Bu)₂C₆H₃O]PAuCl portant un ligand phosphite est utilisé, le produit majoritaire

¹²² S. M. Kim, J. H. Park, S. Y. Choi, Y. K. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 6172.

¹²³ S. H. Sim, S. I. Lee, J. H. Park, Y. K. Chung, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 317.

¹²⁴ (a) P. Y. Toullec, E. Genin, L. Leseurre, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7427. (b) C. H. M. Amijs, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.*, **2007**, 698. (c) C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, M. Raducan, P. Pérez-Galán, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7721.

¹²⁵ L. Leseurre, C.-M. Chao, T. Seki, E. Genin, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1911.

obtenu est celui issu de l'attaque nucléophile de l'indole sur la position *b* du cyclopropylcarbène (Figure 49) dans un rapport 10:1 (Figure 85).

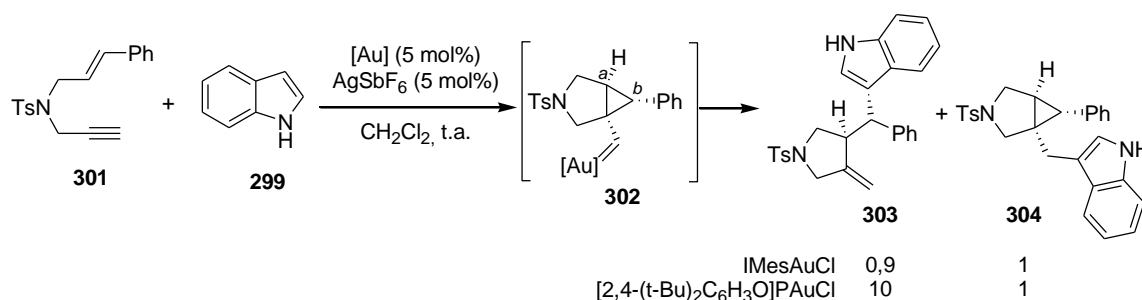


Figure 85

La première version énantiosélective de la réaction d'hydroarylation/cyclisation a été découverte au laboratoire en présence de complexes dicationiques de platine.¹²⁶ La combinaison de chlorure de platine (II), d'AgSbF₆ et de trois ligands (*R*)-PhBINEPINE conduit à la conversion de l'énynne **7** en dérivé cyclique **305** en présence de trois équivalents de 1-méthylindole avec un rendement de 96% et un excès énantiomérique de 95% (Figure 86, Eq. 1). Une combinaison d'un ligand (*R*)-PhBINEPINE et d'un ligand bidente diphenylphosphinoéthane autour du centre métallique permet d'obtenir le même composé **305** avec une énantiosélectivité similaire (91% *ee*), ce résultat a inspiré le développement d'une méthode combinatoire pour le design de catalyseurs chiraux pour cette transformation (Chapitre 1 Partie C. II.).

Une version énantiosélective employant des complexes bimétalliques chiraux d'or (I) a été décrite au laboratoire avec un complexe d'or (*R*)-**107** possédant une diphosphine chirale par atropoisomérisation riche en électrons comme ligand et du triflate d'argent.¹²⁷ La réaction domino d'hydroarylation/cyclisation d'énynes-1,6 est alors réalisée dans des conditions plus douces qu'avec un complexe de platine chiral. Ceci est dû au meilleur caractère carbophile des catalyseurs à base d'or (I). Ainsi, l'énynne-1,6 **7** est transformé en molécule cyclique **307** en présence de complexe d'or (I) (*R*)-**107**, de triflate d'argent et de trois équivalents de 1,3,5-triméthoxybenzène dans l'éther diéthylique à température ambiante avec un excellent rendement de 99% et un excès énantiomérique de 98% (Figure 86, Eq. 2). L'encombrement stérique sur la chaîne principale de l'énynne semble avoir un rôle clé dans l'obtention de bonnes stéréosélectivités, ce qui sera étudié en détail dans un chapitre ultérieur (Chapitre 1 Partie B. III. 1.).

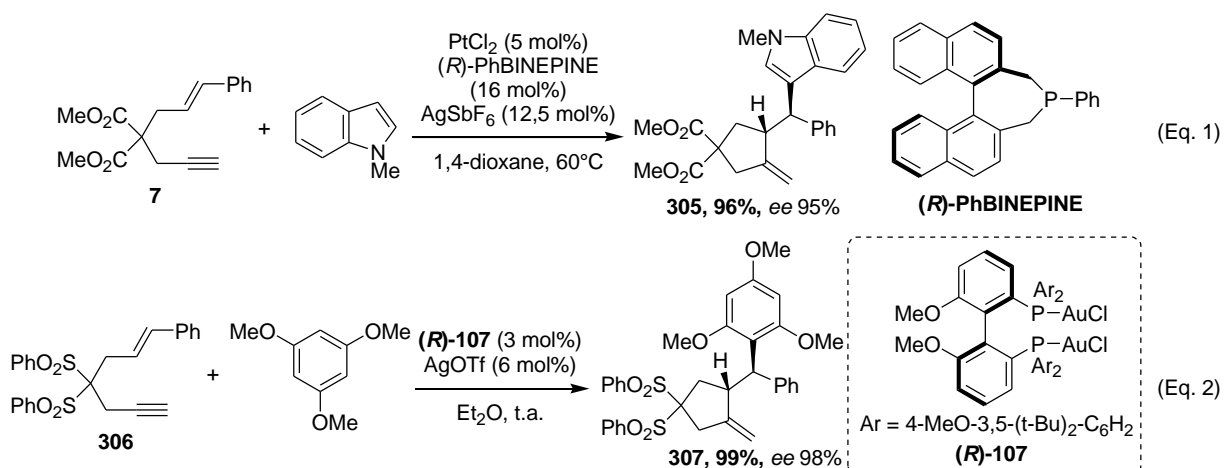


Figure 86

¹²⁶ P. Y. Toullec, C.-M. Chao, Q. Chen, S. Gladiali, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 2401.

¹²⁷ C.-M. Chao, M. R. Vitale, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1319.

En 2005, des réactions domino d'hydroarylation/cycloisomérisation d'énynes-1,6 intramoléculaires catalysés par des complexes cationiques d'or (I) ont été décrites par le groupe d'Echavarren.^{83a} L'énynne **308**, possédant un noyau aryle sur l'alcyne est cyclisé en présence du complexe d'or **310** pour donner le composé tricyclique **309** avec un rendement de 96% (Figure 87, Eq. 1). Alors que cette transformation peut être vue comme une cycloaddition [4+2], le mécanisme proposé ferait intervenir un intermédiaire cyclopropylcarbène. La stabilisation de la charge positive sur la position terminale de l'alcène semble être un paramètre clé pour l'obtention d'une bonne chimiosélectivité en faveur d'une addition nucléophile sur le noyau aromatique. Cette méthodologie a récemment été appliquée à la cyclisation de 1-aryl-6,8-dièn-1-yne.¹²⁸ L'énynne **311** est transformé en molécule tétracyclique **312** par cycloisomérisation 5-*exo* catalysée par une combinaison de chlorure de triphénylphosphine or (I) et de triflate d'argent avec un rendement de 94% (Figure 87, Eq. 2).

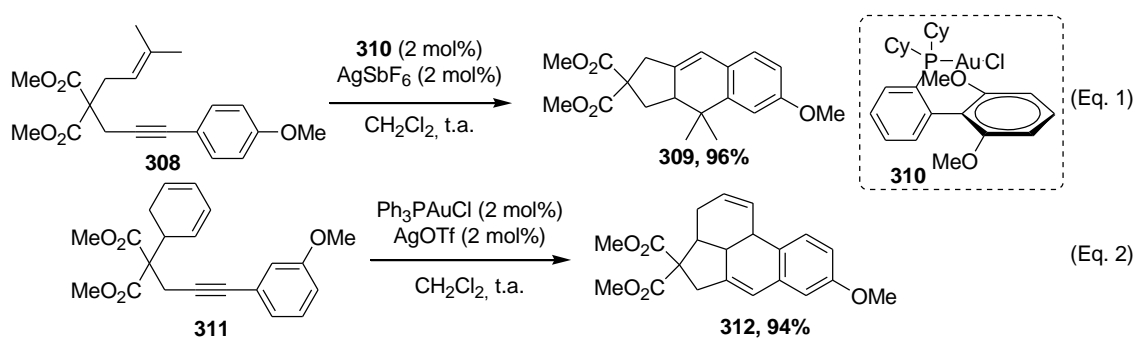


Figure 87

Au laboratoire, des réactions domino stéréosélectives de cycloisomérisation intramoléculaire ont été développées pour la synthèse de molécules tricycliques à l'aide de complexes d'or bimétalliques possédant une phosphine chirale par atropoisomérisation dérivée du MeOBIPHEP. L'énynne **313** est alors converti en composé tricyclique **314** avec un rendement de 99% et un excès énantiomérique de 93% (Figure 88).

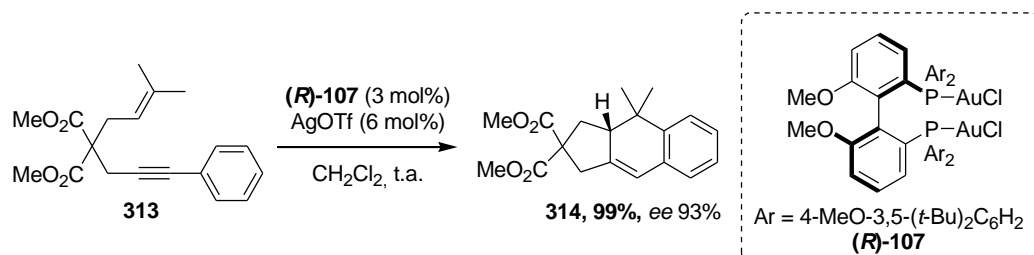


Figure 88

Une élégante réaction domino d'hydroarylation/cyclisation d'énynes-1,5¹²⁹ et de diénynes-1,5,9¹³⁰ possédant un noyau aromatique a été décrite par le groupe de Nishizawa en présence d'une quantité catalytique de sels de mercure. La réaction est réalisée de manière diastéréospécifique avec des rendements modestes à excellents pour des diénynes et des énynes en employant du triflate de mercure (II) $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ dans des conditions douces. Le polyène **315** réagit en présence de 10 mol% de sels de mercure dans le nitrométhane à température ambiante pour conduire au tétracycle **316** avec un rendement modeste de 58% (Figure 89).

¹²⁸ M.-C. P. Yeh, W.-C. Tsao, B.-J. Lee, T.-L. Lin, *Organometallics*, **2008**, *27*, 5326.

¹²⁹ H. Imagawa, T. Iyenaga, M. Nishizawa, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 451.

¹³⁰ H. Imagawa, T. Iyenaga, M. Nishizawa, *Synlett*, **2005**, 703.

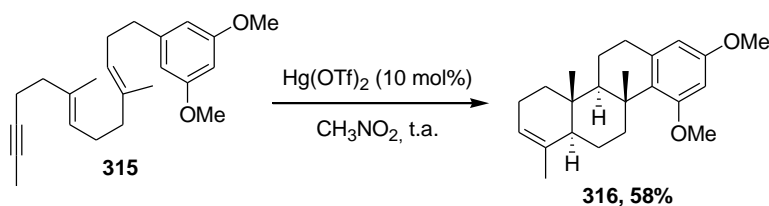


Figure 89

Lorsque des catalyseurs possédant des ligands triarylphosphites encombrés sont employés, une inversion dans la régiosélectivité de la cyclisation a lieu pour quelques substrats.^{83b} L'énynne **317**, qui cyclise selon un procédé 5-*exo* avec des catalyseurs classiques, se réarrange en présence du complexe d'or [2,4-(*t*-Bu)₂C₆H₃O]₃PAuCl et de AgSbF₆ par cyclisation 6-*endo* puis isomérisation de l'alcène en position interne pour générer le composé **318** avec un rendement de 96% (Figure 90, Eq. 1). Cette réaction a été étendue au cas d'énynes possédant une fonction énamine en guise de motif alcène.¹³¹ L'énynne **319** possédant un système hétéroaromatique riche sur l'alcène est transformé en composé pentacyclique **320** en présence de chlorure de platine (II) au reflux du toluène selon une voie 6-*endo* avec un bon rendement de 80% (Figure 90, Eq. 2).

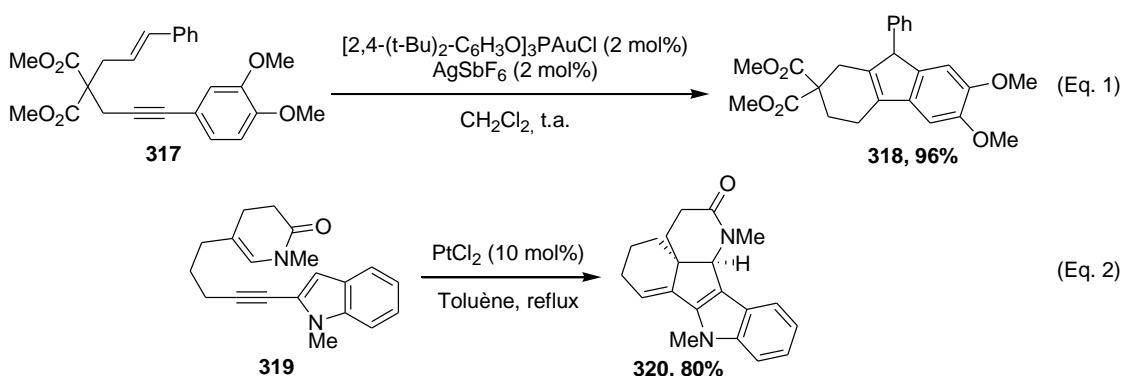


Figure 90

Récemment, le groupe de Corey a développé une méthodologie utilisant des complexes d'indium pour réaliser des cycloisomérisations cascades de polyénynes-1,6,*n* portant un noyau aromatique de manière stéréosélective par transfert de chiralité.¹³² L'indium, tout comme l'or et le platine, est capable d'activer les triples liaisons carbone-carbone par coordination du nuage π de l'alcène. En présence de tribromure d'indium (III), le composé **321** est transformé en molécule tétracyclique **322** avec un bon rendement de 82% et un excès énantiomérique de 92% (Figure 91).

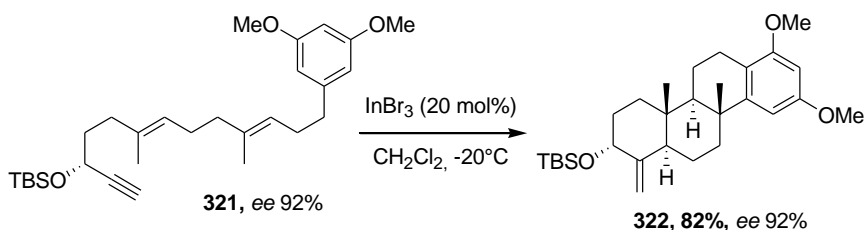


Figure 91

Le groupe de Toste a réalisé le même type de transformation par catalyse asymétrique. En présence du complexe chiral d'or (I) (**R**)-**107**, la cyclisation cascade du diénynne-1,6,10 **323** se termine

¹³¹ (a) T. J. Harrison, B. O. Patrick, G. R. Dake, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 367. (b) J. A. Kozak, J. M. Dodd, T. J. Harrison, K. J. Jardine, B. O. Patrick, G. R. Dake, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 6929.

¹³² K. Surendra, W. Qiu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 9724.

par une réaction d'hydroarylation conduisant au composé **324** avec un rendement de 61% et un excellent excès énantiomérique de 97% (Figure 92).

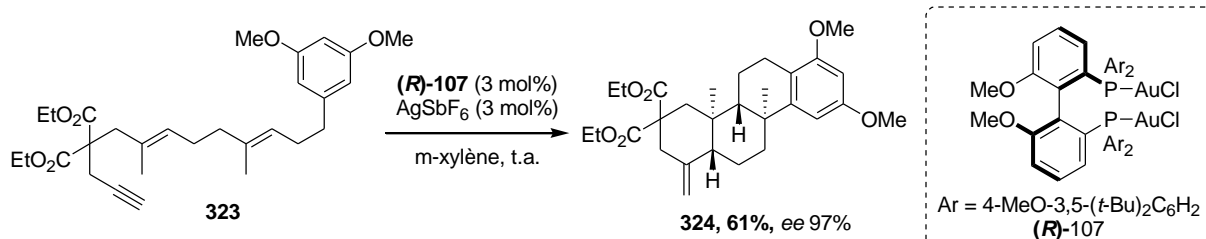


Figure 92

3.3. Utilisation d'autres nucléophiles carbonés.

Des composés 1,3-dicarbonylés ont été employés comme nucléophiles pour des réactions de cycloisomérisation domino d'énynes-1,6 lorsqu'ils sont sous la forme d'énol. Le groupe d'Echavarren a utilisé le dibenzoylméthane pour une réaction domino de cycloisomérisation/addition nucléophile en position C-2 du composé dicarbonylé. L'ényn-1,6 **306** est transformé en dérivé **326** par cycloisomérisation 5-*exo* suivie d'une addition nucléophile en présence d'un complexe d'or (I) possédant un ligand phosphite et l'hexafluoroantimonate d'argent (V) dans le dichlorométhane à température ambiante. Cette transformation s'effectue avec un bon rendement de 84% (Figure 93, Eq. 1). Dans les mêmes conditions, l'ényn **306** réagit avec de l'allylsilane par addition nucléophile de l'alcène et élimination d'un dérivé silylé et génère la molécule **328** avec un rendement plus modeste de 62% (Figure 93, Eq. 2).

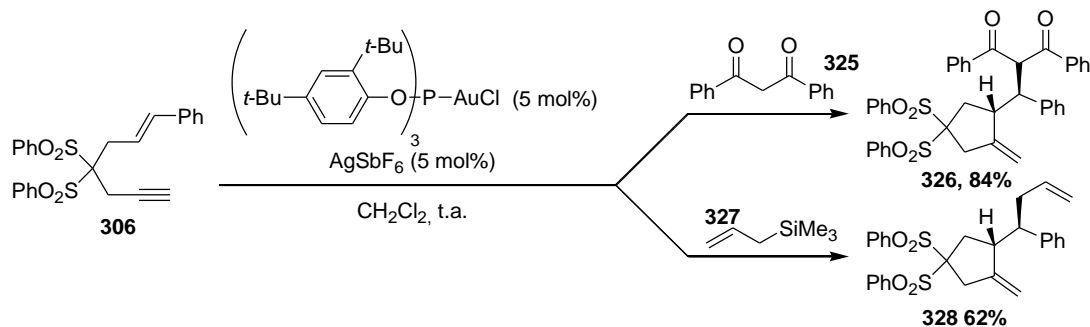


Figure 93

Les cycloisomérisations d'énynes-1,5 et -1,6 catalysées par des complexes de la droite du tableau périodique donnent accès à des composés cycliques hautement fonctionnalisés de structure complexe en une seule étape en version racémique ou énantiosélective. Les molécules synthétisées peuvent être vues comme des intermédiaires clés pour la synthèse de molécules naturelles et biologiquement actives.

Nous nous sommes intéressés à l'optimisation de certains de ces procédés, au développement de nouvelles méthodes donnant accès à des dérivés cycliques fonctionnalisés et à la synthèse de composés biologiquement actifs employant ces méthodologies de synthèse en présence de complexes d'or ou de platine.

Partie B : Activation électrophile d'énynes-1,6 par des complexes d'or (I) : Synthèse stéréosélective de dérivés exométhylèncyclopentane et de bicyclo[4.1.0]heptènes.

Les différents exemples de réactions de cycloisomérisation en version racémique et énantiosélective décrites dans la partie précédente donnent accès à des composés cycliques de structure complexe hautement fonctionnalisés en l'absence ou en présence d'un nucléophile supplémentaire. L'emploi de complexes d'or permet de réaliser ces transformations dans des conditions douces.

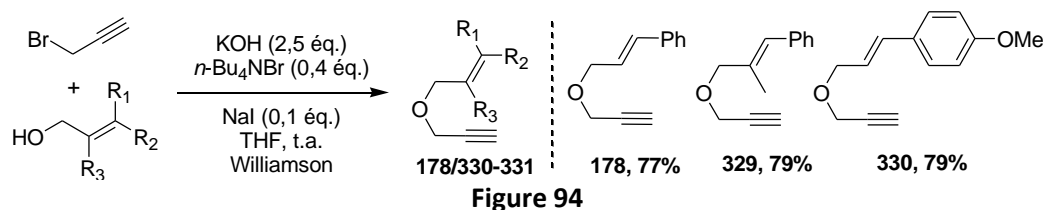
Nous nous sommes intéressés à l'optimisation de réactions stéréosélectives déjà développées au laboratoire : la synthèse de bicyclo[4.1.0]heptènes en l'absence d'un nucléophile supplémentaire et les réactions d'hydroxy-, d'alcoycyclisation et d'hydroarylation/cyclisation en présence d'un nucléophile externe. Une application à la synthèse formelle d'une molécule aux propriétés antidépressives sera discutée dans le cadre de la formation des bicyclo[4.1.0]heptènes.

I. Synthèse des énynes-1,6 utilisés pour les réactions de cycloisomérisation.

1. Synthèse d'énynes-1,6 de type éther et amine.

1.1. Synthèse d'énynes-1,6 de type éther.

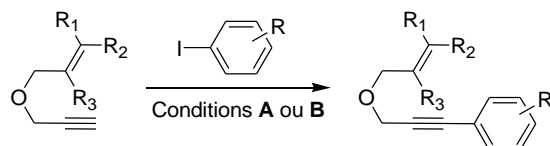
Des énynes-1,6 de type éther et amine ont été synthétisés en peu d'étapes grâce à des procédures classiques.¹³³ La voie la plus simple pour la synthèse des énynes-1,6 de type éther consiste dans une première étape en une réaction de Williamson entre le bromure de propargyle et un alcool allylique comme l'alcool cinnamique, le 2-méthyl-3-phénylprop-2-èn-1-ol ou le 3-anisylprop-2-èn-1-ol (Figure 94). Les énynes-1,6 **178**, **329** et **330** ont pu être isolés avec de très bons rendements respectivement de 77%, 79% et 79%.



Il est ensuite possible de greffer un noyau aromatique sur l'alcyne terminal de ces énynes dans une seconde étape. Grâce à une réaction de couplage de Sonogashira¹³⁴ selon deux jeux de conditions réactionnelles différentes et utilisant un catalyseur de palladium, les composés **331**, **332**, **333**, **334** et **335** sont obtenus respectivement avec des rendements de 73%, 51%, 75%, 85% et 71% (Tableau 1, entrées 1, 2, 3, 4 et 5 gauche) en utilisant des iodures aromatiques comme le 3-bromo-1-iodobenzène, le 4-méthoxyiodobenzène, le 4-iodobenzoate de méthyle, le 4-nitroiodobenzène et le 1-iodo-3,5-diméthylbenzène. Le substrat **329** est substitué par des noyaux 3-bromophényle et 4-méthoxyphényle et conduit aux molécules **336** et **337** avec des rendements respectifs de 76% et 57% (Tableau 1, entrées 1 et 2 droite).

¹³³ (a) L. Charruault, *Thèse de doctorat de l'université Pierre et Marie Curie*, **2003**. (b) E. Genin, *Thèse de doctorat de l'université Pierre et Marie Curie*, **2006**. (c) C.-M. Chao, *Thèse de doctorat de l'université Pierre et Marie Curie*, **2009**.

¹³⁴ (a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467. Pour des revues sur les réactions de couplage de Sonogashira, voir : (b) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 874. (c) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 834.



A : PdCl₂ (5 mol%), Cul (10 mol%), PPh₃ (10 mol%), Et₃N, THF, 60°C

B : PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%), Cul (10 mol%), *i*-Pr₂NH, t.a.



entrée	R		conditions	rdt (%) ^a		conditions	rdt (%) ^a
1	3-Br	331	B	73	336	B	76
2	4-MeO	332	A	51	337	B	57
3	4-CO ₂ Me	333	B	75			
4	4-NO ₂	334	A	85			
5	3,5-(CH ₃) ₂	335	B	71			

^arendement isolé.

Tableau 1

Le substrat **330** est aussi substitué par le 3-bromo-1-iodobenzène par réaction de couplage de Sonogashira dans les conditions **B**. L'ènyn-1,6 **338** est alors obtenu avec un rendement de 58% (Figure 95).

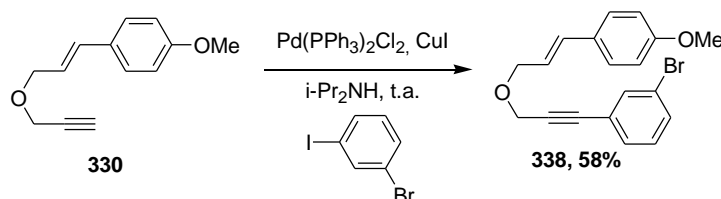
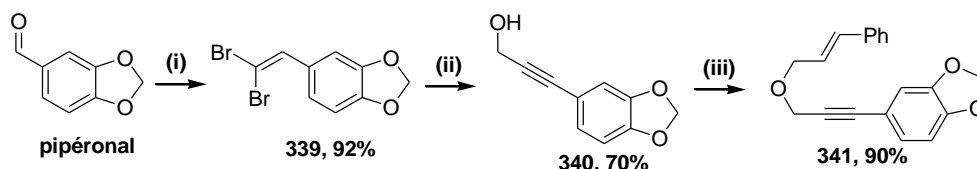


Figure 95

Un ènyn-1,6 possédant un noyau benzodioxolane sur l'alcyne a été préparé en trois étapes grâce à une autre méthode à partir du pipéronal et selon une procédure décrite dans la littérature.¹³⁵ L'alcène dibromé **339** est obtenu par réaction de Corey-Fuchs avec un rendement de 92%. L'addition de paraformaldéhyde en présence de deux équivalents de *n*-butyllithium sur le composé **339** conduit à l'alcool propargylique **340** avec un rendement de 70%. Dans les conditions de Williamson, l'alcool **340** réagit avec le bromure de cinnamyle pour conduire à l'ènyn **341** avec un rendement de 90% (Figure 96).



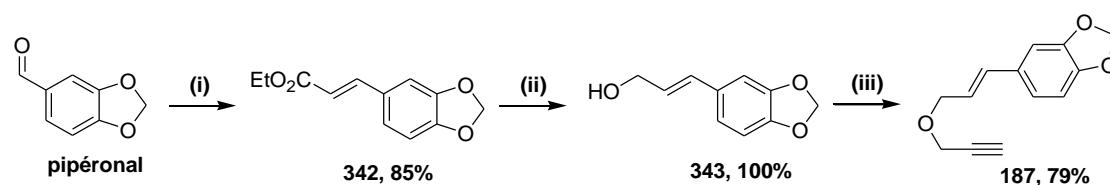
(i) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 0°C-t.a. **(ii)** *n*-BuLi (2,2 éq.), *p*-formaldéhyde, THF, -78°C-t.a. **(iii)** NaI, *n*-Bu₄NHSO₄, KOH, bromure de cinnamyle, THF, t.a.

Figure 96

Un ènyn-1,6 pour lequel l'alcène est substitué par un benzodioxolane a été synthétisé en trois étapes selon une procédure décrite dans la littérature.⁸⁸ La première étape consiste en la

¹³⁵ (a) H. Sai, T. Ogiku, T. Nishitani, H. Hiramatsu, H. Horikawa, T. Iwasaki, *Synthesis*, **1994**, 582. (b) A. Auffrant, F. Diederich, C. Bourdon, J.-P. Gisselbrecht, M. Gross, *Helv. Chim. Acta*, **2004**, *87*, 3085.

réaction de Wittig entre le pipéronal et un ylure de phosphore possédant un groupement ester électroattracteur. L'alcène **342** de stéréochimie (*E*) est obtenu avec un rendement de 85%. Dans une seconde étape, l'ester est réduit en alcool primaire **343** en présence d'hydruure de di-*iso*-butylaluminium dans le THF avec un rendement quantitatif. Le substrat de cycloisomérisation final **187** est alors obtenu avec un bon rendement de 79% par synthèse de Williamson avec le bromure de propargyle (Figure 97).



(i) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$, THF, reflux, 16h. (ii) DIBAL-H (4 éq.), THF, -78°C -t.a., nuit. (iii) NaI, $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$, KOH, bromure de propargyle, THF, t.a.

Figure 97

1.2. Synthèse d'énynes-1,6 de type amine.

Des substrats possédant un lien azoté ont également été synthétisés en deux ou trois étapes. La première étape consiste en une monoprotection de la propargylamine par un groupement tosylo ou nosyle en présence de pyridine.¹³⁶ La propargylamine réagit avec le chlorure de tosylo ou le chlorure de nosyle pour générer respectivement les composés **344** et **345** avec des rendements de 93% et 91% (Figure 98).

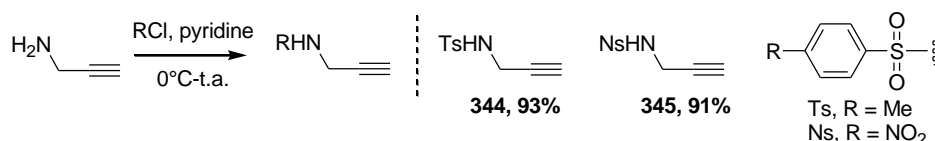


Figure 98

Une réaction d'allylation est ensuite menée avec du bromure d'allyle, du 2-bromopropène, du 1-bromo-3-méthyl-but-2-ène et du bromure de cinnamyle pour conduire à des énynes-1,6 **246**, **346-349** possédant une fonction alcyne terminale avec des rendements allant de 25% à 98% (Figure 99).

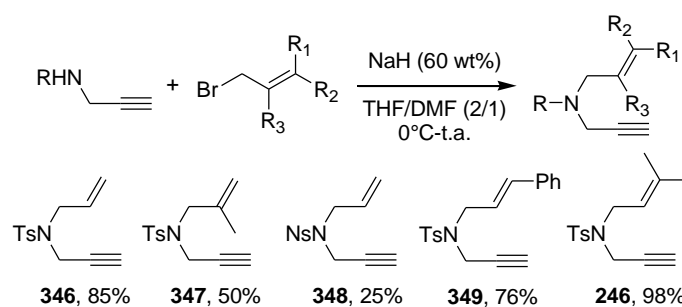
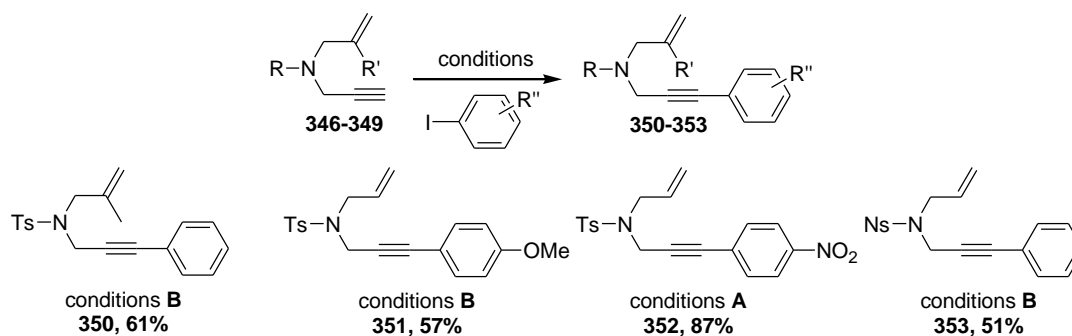


Figure 99

Il est également possible de substituer l'alcyne avec un noyau aromatique grâce à une réaction de couplage de Sonogashira en présence d'un complexe de palladium.^{134b} Le substrat **346** est substitué par un noyau phényle pour conduire au composé **350** avec un rendement de 61% selon la procédure **B** (Tableau 1) employée pour la synthèse des énynes-1,6 oxygénés (Figure 100). L'ényn

¹³⁶ (a) E. Genin, L. Leseurre, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Synlett*, **2007**, *11*, 1780. (b) T. Masquelin, D. Obrecht, *Synthesis*, **1995**, *3*, 276.

azoté **347** est engagé dans une réaction de couplage de Sonogashira dans les mêmes conditions avec le 4-iodoanisole et le produit **351** est isolé avec un rendement de 57% (Figure 100). Grâce aux conditions **A** (Tableau 1), l'ényne **347** est converti en molécule **352** avec un rendement de 87% (Figure 100). Le couplage de Sonogashira de l'ényne azoté **348** protégé par un groupement nosyle avec l'iodobenzène dans les conditions B conduit au composé **353** avec un rendement de 51% (Figure 100).



Conditions **A** : PdCl₂ (5 mol%), CuI (10 mol%), PPh₃ (10 mol%), Et₃N, THF, 60°C. Conditions **B** : PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%), CuI (10 mol%), *i*-Pr₂NH, t.a.

Figure 100

L'ényne **91** a été synthétisé selon une autre voie en deux étapes à partir de l'allylamine. La première étape consiste en une protection de l'allylamine par un groupement tosyle conduisant au composé **354** avec un rendement de 88%. La propargylation de cette amine par le bromure de phénylpropargyle permet finalement d'accéder au dérivé **91** avec un rendement de 74% (Figure 101).

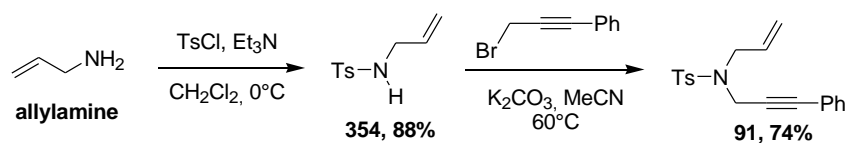


Figure 101

2. Synthèse des ènynes-1,6 à chaîne principale carbonée.

Les ènynes-1,6 avec un lien carboné en position C-4 sont synthétisés en deux étapes à partir de malonates de dialkyle ou à partir de bis(phénylsulfonyl)méthane commerciaux selon des procédures décrites dans la littérature.¹³⁷ La première étape consiste en la déprotonation du malonate de dialkyle ou de la disulfone suivie de l'addition nucléophile du carbanion formé sur le bromure de propargyle. Différents malonates comme le malonate de diméthyle,^{137a} de dibenzyle, de di-*iso*-propyle¹³⁸ et de di-*tert*-butyle ont été employés pour la synthèse d'ènynes-1,6 à chaîne carbonée. La monopropargylation de ces malonates en présence d'hydrure de sodium conduit aux composés **355-358** avec des rendements compris entre 41% et 55% (Figure 102). La propargylation du bis(phénylsulfonyl)méthane conduit au composé **359** avec un bon rendement de 67% (Figure 102). La seconde étape consiste à nouveau en la déprotonation du propargylmalonate de dialkyle ou du propargyldisulfonylméthane suivie de l'addition nucléophile sur le bromure d'allyle substitué souhaité.¹³⁹ Deux bromures d'allyle distincts ont été utilisés : le bromure de prényle et le bromure de cinnamyle. Les substrats **355-359** sont allylés par le bromure de cinnamyle en présence d'hydrure de

¹³⁷ (a) K. H. Dötz, M. Popall, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5797. (b) D. Llerena, O. Buisine, C. Aubert, M. Malacria, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9373. (c) J. R. Rodriguez, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2528.

¹³⁸ C. Czekelius, J. Hafer, Z. J. Tonzetich, R. R. Schrock, R. L. Christiansen, P. Müller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16664.

¹³⁹ B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 12491.

sodium et permettent de générer les ènyne-1,6 **7/360-363** avec des rendements compris entre 40% et 99% (Figure 102).¹³⁹ Les composés **355** et **359** sont allylés par le 1-bromo-3-méthylbut-2-ène dans les mêmes conditions avec des rendements de 80% et 96% (Figure 102).

La position terminale de la fonction alcyne peut être substituée par un groupement aryle par l'intermédiaire d'une réaction de couplage de Sonogashira dans des conditions décrites précédemment (Tableau 1, conditions **A** ou **B**). Ainsi, en présence d'iodobenzène et de 4-iodoanisole, les ènyne **363**, **313** et **308** sont isolés avec des rendements respectifs de 66%, 39% et 91%.

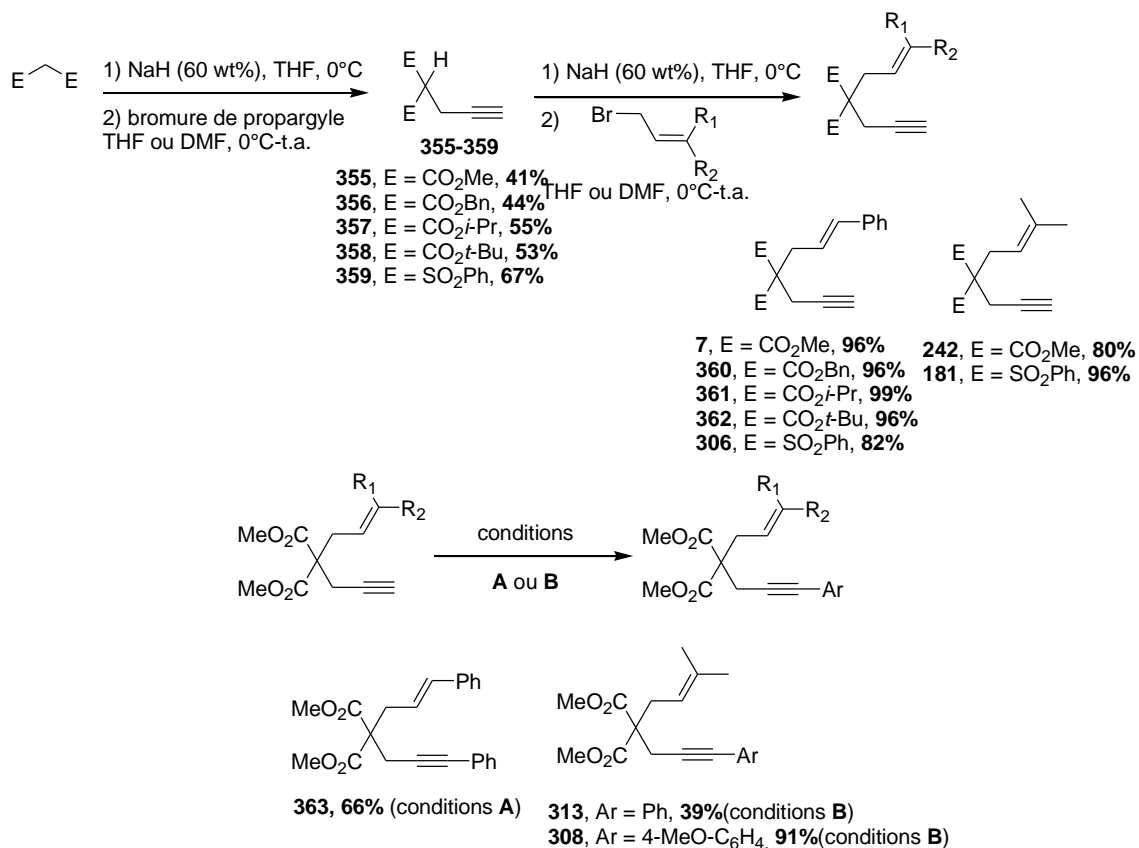


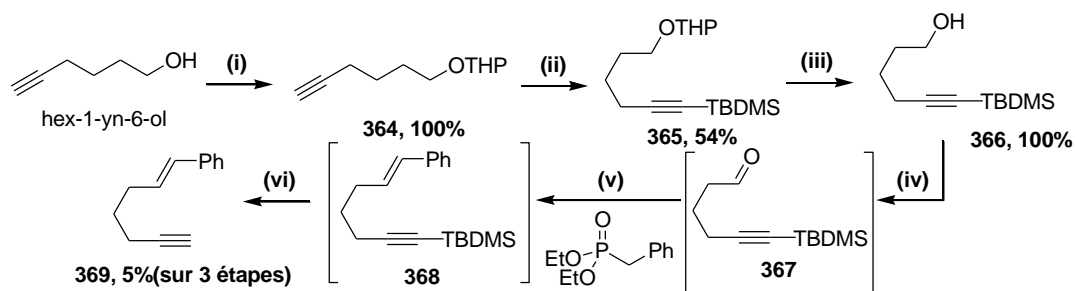
Figure 102

La synthèse d'un ènyne avec lien carboné mais sans fonctionnalité malonate de dialkyle sur la chaîne principale a été réalisée afin d'étudier l'influence de la substitution en position C-4 sur la réaction de cycloisomérisation.

Dans une première approche, cet ènyne a été synthétisé en six étapes à partir du hex-1-yn-6-ol. L'alcool est tout d'abord protégé par un groupement tetrahydropyrane en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique (APTS).¹⁴⁰ Le composé **364** est alors obtenu de manière quantitative. L'alcyne est ensuite protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle par déprotonation de l'alcyne vrai par du *n*-butyllithium à -78°C puis addition du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle à 0°C pour conduire à l'alcyne protégé **365** avec un rendement de 54%. La fonction alcool est ensuite déprotégée par une quantité catalytique d'APTS au reflux du méthanol pour générer le composé **366** avec un rendement quantitatif. L'alcool formé est alors oxydé en aldéhyde **367** avec du chlorochromate de pyridinium au reflux du dichlorométhane. Ce dernier est engagé sans purification par chromatographie sur colonne dans une réaction de Wittig-Horner avec

¹⁴⁰ (a) M. E. Fox, A. B. Holmes, I. T. Forbes, M. Thompson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 3379. (b) A. G. Myers, B. Zheng, *Org. Synth.*, **1999**, 76, 718.

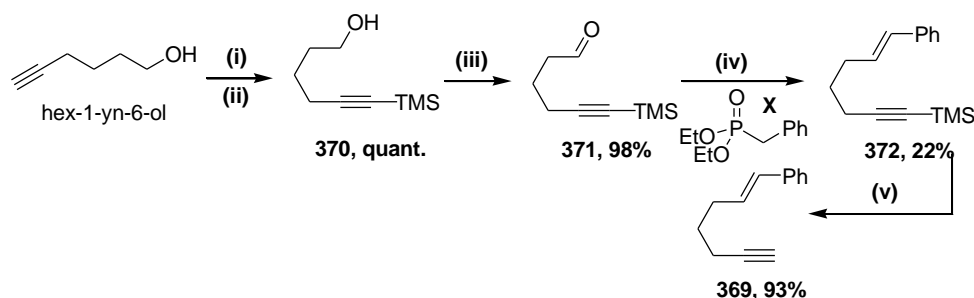
l'ylure préformé du benzylphosphonate de diéthyle.¹⁴¹ Seule l'oléfine **368** de stéréochimie (*E*) est obtenue lors de cette réaction. La dernière étape de cette synthèse consiste en la déprotection de l'alcyne terminal par le fluorure de tétrabutylammonium. L'ényne **369** est alors obtenue avec un rendement non optimisé de 5% sur trois étapes (Figure 103).



(i) DHP, APTS, CH₂Cl₂, 0°C. (ii) *n*-BuLi, THF, -78°C puis TBDMSCl, THF, 0°C-t.a. (iii) APTS, MeOH, reflux. (iv) PCC, CH₂Cl₂, 40°C. (v) benzylphosphonate de diéthyle, *n*-BuLi, THF, -78°C-t.a., nuit. (vi) TBAF, THF, t.a.

Figure 103

Il est cependant possible de s'affranchir de deux étapes en réalisant la protection de l'alcyne terminal et de l'alcool par un groupement triméthylsilyle dont la fonction alcool serait immédiatement déprotégée lors du traitement de la réaction en milieu acide.¹⁴² Le composé **370** est alors obtenu avec un rendement quantitatif. La suite de la synthèse reste la même que précédemment et l'ényne final est obtenu avec un rendement global de 20% sur trois étapes (Figure 104).



(i) *n*-BuLi (2 éq.), THF, -78°C puis TMSCl, THF, 0°C-t.a. (ii) HCl, EtOH/H₂O. (iii) PCC, CH₂Cl₂, 40°C. (iv) benzylphosphonate de diéthyle, *n*-BuLi, THF, -78°C-t.a., nuit. (v) TBAF, THF, t.a.

Figure 104

3. Synthèse des complexes bimétalliques d'or(I).

La préparation de ces complexes s'effectue à partir de deux équivalents du précurseur monomérique d'or (I) (tbt)AuCl synthétisé à partir du complexe d'or (III) HAuCl₄ commercial (Figure 105, Eq. 1)¹⁴³ et d'un équivalent du ligand bidenté. La réaction a lieu dans le dichlorométhane à température ambiante et fournit, après une simple filtration sur silice, les complexes bimétalliques d'or (I) avec de bons rendements (Figure 105, Eq. 2).¹⁴⁴

¹⁴¹ F. X. Felpin, K. Boubekour, J. Lebreton, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1497.

¹⁴² (a) J. Cossy, J. P. Pete, C. Portella, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7361. (b) J.-N. Téné Ghomsi, O. Goureau, M. Treilhou, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 1537.

¹⁴³ R. Usón, A. Laguna, *Inorg. Synth.*, **1989**, 26, 322.

¹⁴⁴ C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1935.

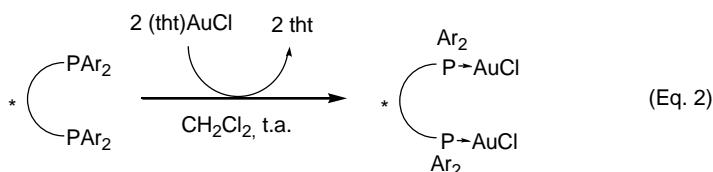
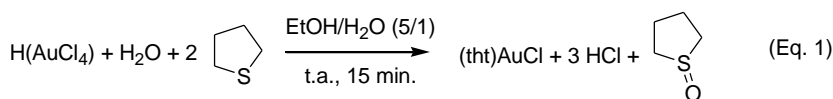


Figure 105

Suite aux résultats précédents obtenus au laboratoire,^{133b-c} des complexes chiraux d'or (I) mettant en jeu des diphosphines chirales par atropoisométrie de structures différentes ont pu être synthétisés avec de bons rendements grâce à cette méthode (Figure 106). Des spirodiphosphines substituées par des groupements phényles ((*R*)-SDP, (**R**)-373) et *p*-tolyles ((*R*)-ToISDP, (**R**)-374)¹⁴⁵ sont employées pour synthétiser des complexes bimétalliques chiraux d'or (I). Chacun de ces complexes est isolé avec un bon rendement de 67% (Figure 106). Les diphosphines à chiralité plane de la famille des PhanePhos, (*S*)-Phanephos ((**S**)-375) et (*S*)-XylylPhanePhos ((**S**)-376) ont permis de former des complexes bimétalliques d'or (I) correspondants avec des rendements respectifs de 94% et 63% (Figure 106). Des complexes portant des phosphines de la famille des DuPhos, efficaces pour les réactions d'hydrogénation asymétrique catalysées par des complexes d'or,¹⁴⁶ ont également été synthétisées et ont conduit dans le cas du (*R,R*)-MeDuPhos ((**R,R**)-377) et du (*R,R*)-EtDuPhos ((**R,R**)-378) aux complexes souhaités avec des rendements plus modestes de 54% et 47% (Figure 106). Des diphosphines chirales par atropoisométrie de la famille du MeOBIPHEP, du BINAP et du SEGPHOS ont été finalement employées pour former des complexes binucléaires d'or (I). L'utilisation du (*R*)-MeOPIPHEP ((**R**)-379) et du (*R*)-4-MeO-3,5-*t*-Bu₂C₆H₂MeOBIPHEP ((**R**)-380)^{109,147} ont conduit aux complexes d'or souhaités avec d'excellents rendements de 95% et 87% (Figure 106). De la même manière le (*R*)-BINAP ((**R**)-382) conduit au complexe souhaité avec un rendement de 75% (Figure 106). Finalement, la diphosphine (*R*)-DTBM-SEGPHOS ((**R**)-383)¹⁴⁸ a été utilisée pour synthétiser un complexe bimétallique d'or (I), ce dernier a pu être isolé avec un rendement de 80% (Figure 106).

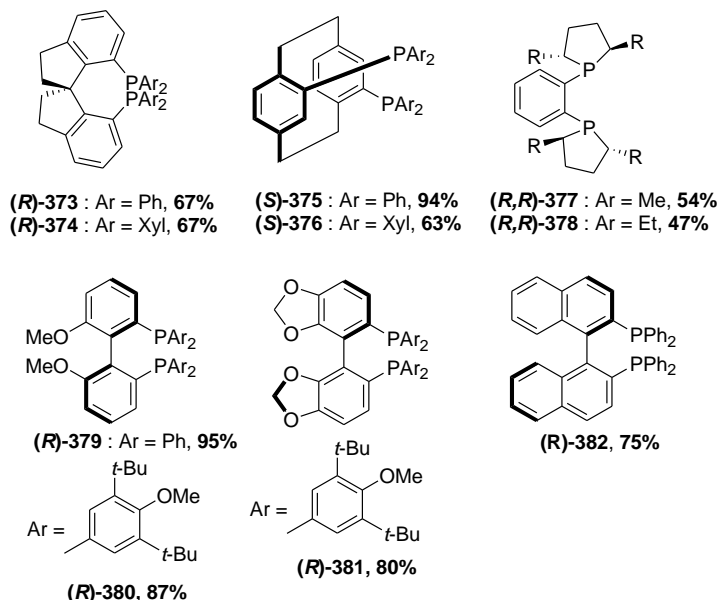


Figure 106

¹⁴⁵ Ligands offerts par le Prof. Q.-L. Zhou.

¹⁴⁶ C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Chem. Commun.*, **2005**, 3451.

¹⁴⁷ Ce ligand a été gracieusement offert par la société Hoffmann-LaRoche.

¹⁴⁸ Ligand offert par le Dr. T. Saito (Takasago International Corporation).

II. Synthèse stéréosélective de bicyclo[4.1.0]heptènes.

Dans un premier temps, nous avons voulu optimiser le système catalytique développé au laboratoire pour les réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6 azotés et oxygénés catalysées par des complexes d'or (I) pour la synthèse de bicyclo[4.1.0]heptènes de manière stéréosélective.^{64,133} En effet, la méthodologie développée conduisait à de faibles énantiosélectivités dans le cas de dérivés azotés (à l'exception d'un substrat) et à des rendements très modestes dans le cas des énynes oxygénés. Nous avons également envisagé la synthèse de la molécule GSK1360707F (propriétés antidépressives) selon des processus de catalyse asymétrique à l'or.

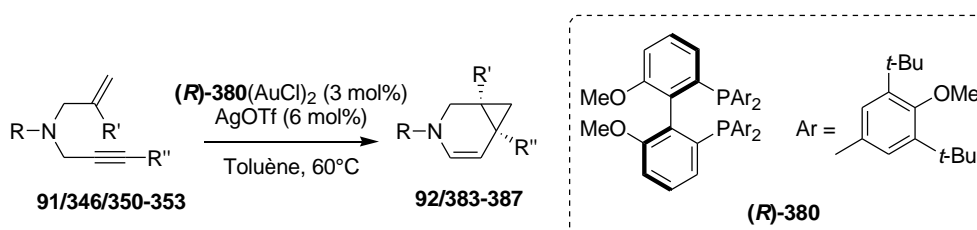
1. Cycloisomérisation stéréosélective d'énynes-1,6 de type éther et amine.

1.1. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 de type amine.

Les énynes-1,6 azotés sont engagés dans un premier temps dans des réactions de cycloisomérisation stéréosélectives en présence du complexe bimétallique d'or (I) (**R**)-**380** et de triflate d'argent. Les énynes-1,6 **91/346/350-353** sont transformés en bicyclo[4.1.0]heptènes **92/383-387** avec des rendements faibles à modestes et des excès énantiomériques compris entre 13 et 98% (Tableau 2). Le substrat **346** non substitué ni sur l'alcène, ni sur l'alcyne est engagé dans une réaction de cycloisomérisation et fournit le composé **383** avec un faible rendement de 23% et un excès énantiomérique peu élevé de 22% (Tableau 2, entrée 1). Le faible rendement observé est dû à la présence de deux produits secondaires diéniques **388** et **389**, obtenus avec des rendements respectifs de 10% et 5% et issus de réarrangements différents de l'intermédiaire cyclopropylcarbène (Figure 12). Le composé **350** portant un groupement méthyle sur le carbone interne de l'alcène a également été employé pour la synthèse de bicyclo[4.1.0]heptènes par cycloisomérisation d'énynes-1,6. Il conduit après cycloisomérisation 6-*endo* au composé **384** avec un rendement de 61% et un excès énantiomérique de 13% (Tableau 2, entrée 2). L'énynne *N*-tosylé **91** substitué par un groupement phényle en position propargylique permet en revanche de générer l'azabicyclo[4.1.0]heptène **92** avec un meilleur rendement de 74% et un excellent excès énantiomérique de 98% (Tableau 2, entrée 3). Les substrats **351-352** substitués sur l'aryle par des groupements électrodonneurs (*p*-méthoxy) ou électroattracteurs (*p*-nitro) sont convertis en bicyclo[4.1.0]heptènes **385-386** avec des rendements et des excès énantiomériques plus faibles. Le substrat **351** possédant un noyau anisyle riche en électrons sur l'alcyne est transformé en composé bicyclique **385** avec un rendement de 8% et un bon excès énantiomérique de 77% (Tableau 2, entrée 4). De la même manière avec un noyau aromatique désactivé nitré, le substrat **352** se réarrange pour conduire au composé **386** avec un rendement de 7% et un excès énantiomérique de 35% (Tableau 2, entrée 5). Cette observation est en accord avec celles du groupe de Marinetti pour la même transformation en présence de complexe chiraux de platine,^{63b} bien que dans le cas du platine la diminution du rendement ne soit pas aussi spectaculaire. Notre système catalytique à base d'or semble être plus sensible aux propriétés électroniques du substrat que le complexe de platine du groupe de Marinetti. Les propriétés électroniques du complexe d'or ne sont peut-être pas compatibles avec une triple liaison carbone-carbone enrichie ou appauvrie en électrons, ce qui pourrait expliquer la diminution du rendement observé dans notre cas. On ne peut pas expliquer la différence d'évolution des valeurs d'excès énantiomériques dans le cas d'une substitution d'un noyau aromatique entre notre système et celui utilisant des complexes de platine (pour lesquels les excès énantiomériques sont similaires quelque soit la substitution sur l'aryle) car ces derniers ne possèdent pas du tout la même structure spatiale, l'occupation des ligands dans l'espace n'étant pas la même puisque l'or forme des complexes linéaires et le platine des complexes plan carré (Figure 128). La présence de groupements sur le noyau aromatique semble donc avoir une influence sur la sélectivité.

L'énynne à chaîne azotée **353** protégée par un groupement nosyle est engagé dans une réaction de cycloisomérisation et a conduit dans les mêmes conditions au composé bicyclique **387**

avec un rendement de 36% et un excès énantiomérique de 73% (Tableau 2, entrée 5 et 6). En comparant avec la transformation du même substrat protégé par un groupement tosylé (Tableau 2, entrée 3), on observe une diminution à la fois du rendement et de l'excès énantiomérique. Cette observation n'est pas en accord avec celle du groupe de Malacria concernant la synthèse d'azabicyclo[4.1.0]heptènes en présence d'un complexe d'iridium et d'un sel d'argent chiral, dans laquelle des rendements et des excès énantiomériques similaires sont obtenus quelque soit le groupement protecteur.⁶¹ La baisse de rendement peut éventuellement s'expliquer par la température de réaction appliquée au milieu réactionnel, le groupe de Malacria réalisant ses réactions à 90°C, ce qui rend probablement la réaction du substrat nosylé plus efficace en présence d'un complexe d'iridium. On ne peut pas comparer la différence d'évolution des valeurs d'excès énantiomériques selon le groupement protecteur de l'amine entre notre système et celui utilisant des complexes d'iridium car les stratégies employées dans chacun des cas sont distinctes : dans un cas, l'information chirale est portée par le métal et dans l'autre cas, elle est portée par le contre-ion.



entrée	R	R'	R''	t (h)	Rdt (%) ^a	ee (%)	
1	346	Ts	H	382	17	23 ^b	22
2	350	Ts	Me	384	14	61	13
3	91	Ts	H	92	95	74	98
4	351	Ts	H	385	84	8	77
5	352	Ts	H	386	84	7	35
6	353	Ns	H	387	116	36	73

^arendement isolé. ^bles diènes **388** et **389** provenant des cyclisations 6-*endo* et 5-*exo* sont isolés avec des rendements respectifs de 10% et 5%. ^cconversion 60% évaluée par RMN ¹H. n.d. : non déterminé.

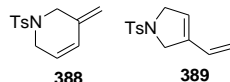


Tableau 2

Nous avons également testé l'effet du sel AgNTf₂, qui comme nous le verrons dans le paragraphe suivant a conduit à de meilleurs résultats dans le cas des ènyne oxygénés. L'ènyne **346** réagit en présence du complexe d'or (**R**)-**380**(AuCl)₂ et de AgNTf₂ et conduit au bicyclo[4.1.0]heptène **347** avec un rendement plus faible de 14% et un excès énantiomérique similaire de 18% (Figure 107). L'emploi du bistriflimidate d'argent à la place du triflate d'argent dans le cas des ènyne azotés ne permet pas d'améliorer la réactivité et l'énantiosélectivité de la réaction. En revanche, deux diènes **388** et **389** provenant de modes de cyclisation 6-*endo* et 5-*exo* sont isolés avec des rendements respectifs de 23% et 7%, l'emploi de bistriflimidate d'argent semblant favoriser la formation du diène **388** issu d'un mode de cyclisation 6-*endo*.

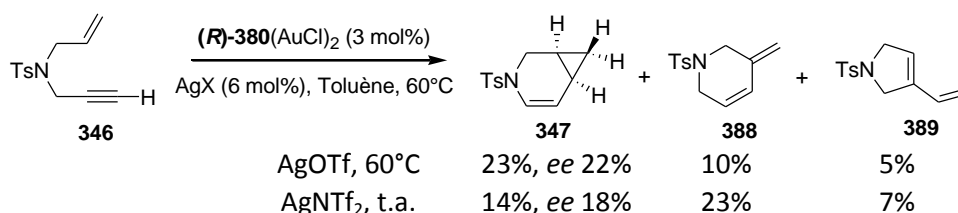


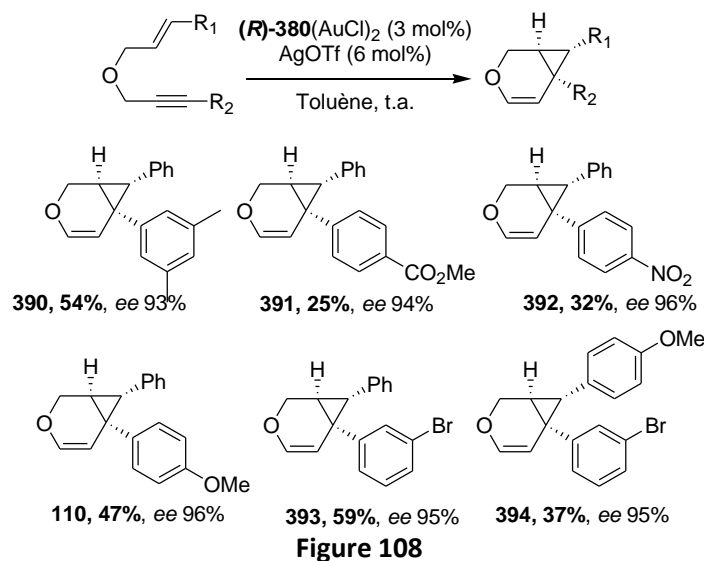
Figure 107

Le système catalytique développé pour la synthèse stéréosélective d'oxabicyclo[4.1.0]heptènes par cycloisomérisation⁶² n'est donc pas compatible avec l'emploi d'énynes-1,6 de type amine car les rendements obtenus dans chacun des cas sont très variables et les excès énantiomériques des produits isolés ne sont pas très élevés. D'autres systèmes comme celui développé par le groupe de Marinetti avec des complexes de platine (II),^{63b} celui décrit par le groupe d'Hayashi avec des complexes de rhodium,⁶² celui employant des complexes d'iridium⁶¹ ou bien en présence de complexes d'or (I)¹⁴⁹ sont plus adaptés pour la cycloisomérisation d'énynes-1,6 de type amine.

Nous nous sommes donc intéressés plus en détail à la cycloisomérisation d'énynes-1,6 de type éther pour laquelle de très bonnes stéréosélectivités avaient été observées dans l'étude menée précédemment au laboratoire.

1.2. Cycloisomérisation d'énynes-1,6 de type éther.

D'autres énynes-1,6 de type éther ont été transformés en bicyclo[4.1.0]heptènes dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment au laboratoire. Les substrats substitués sur l'alcyne par des noyaux aromatiques différents comme des noyaux 3,5-diméthylphényle, 4-benzoate de méthyle, 4-nitrophényle, 4-méthoxyphényle et 3-bromophényle et possédant une chaîne cinnamyle en guise d'alcène nucléophile sont convertis en composés bicycliques **110/390-393** avec des rendements modestes compris entre 25% et 59% et d'excellents excès énantiomériques compris entre 93% et 96% (Figure 108). L'ényn **338** substitué sur l'alcyne par un groupement 3-bromophényle et sur l'alcène par un groupement anisyle est transformé en bicyclo[4.1.0]heptène **394** avec un rendement modeste de 37% et un excès énantiomérique de 95% (Figure 108).¹⁵⁰



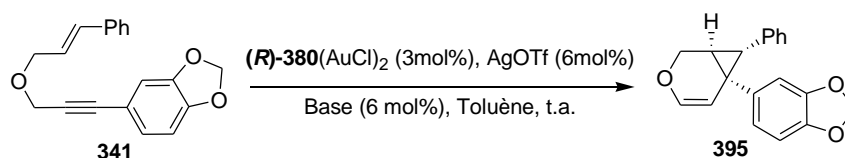
En se basant sur les observations de Gagné concernant la cycloisomérisation de diènes¹⁵¹ ainsi que sur les CCM de contrôle de l'avancement de la réaction, nous avons pensé que les rendements faibles à modestes observés étaient dus à la dégradation du produit de cyclisation au fur et à mesure qu'il se forme. Nous avons fait l'hypothèse que cette dégradation serait due à la

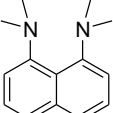
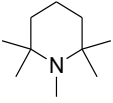
¹⁴⁹ H. Teller, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 7764.

¹⁵⁰ A. Pradal, C.-M. Chao, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Beilstein. J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 1021.

¹⁵¹ En milieu acide, les auteurs observent la formation de cyclopentènes ou de cyclohexènes par réarrangement des motifs cyclopropane, voir : J. A. Feducia, A. N. Campbell, M. Q. Doherty, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13290.

présence de traces d'acide^{152,153} provenant de l'hygroscopicité du triflate d'argent employé pour rendre le complexe chiral cationique. Pour résoudre ce problème, l'influence de l'ajout de base a été étudiée. En partant du substrat standard **341**, différentes bases non nucléophiles organiques ou inorganiques ont été employées pour cette réaction de cycloisomérisation conduisant au bicyclo[4.1.0]heptène **395** (Tableau 3). Nous avons choisi d'utiliser la même quantité de base que de sel d'argent introduit en considérant que chaque contre-ion libéré pouvait former une molécule d'acide. Dans les conditions n'employant pas de base, le bicyclo[4.1.0]heptène **395** est obtenu avec un rendement de 55% et un excès énantiomérique de 96% (Tableau 3, entrée 1). En ajoutant de la triphénylamine dans le milieu réactionnel, le même composé est obtenu avec un rendement plus faible de 38% mais avec la même stéréosélectivité (Tableau 3, entrée 2). L'emploi de 1,8-bis(diméthylamino)naphtalène, appelé aussi « éponge à protons », a permis de former le composé **395** avec un meilleur rendement de 66%. L'énantiosélectivité de la réaction reste inchangée, en revanche, la cinétique devient plus lente puisque trois jours sont nécessaires pour convertir la totalité du substrat, ceci étant probablement dû à une complexation de l'amine introduite sur la lacune électronique du complexe d'or (Tableau 3, entrée 3). Une chute de réactivité est observée avec l'introduction de pentaméthylpipéridine puisque seulement 9% de substrat a réagi au bout de soixante-douze heures. Le composé **395** est alors isolé avec un rendement de 5% et avec un excès énantiomérique supérieur à 99% (Tableau 3, entrée 4). Par ajout d'une base inorganique comme le carbonate de potassium, le substrat **341** est transformé en molécule bicyclique **395** en seulement trois heures avec un rendement de 54% et un excès énantiomérique de 97% (Tableau 3, entrée 5). Lors du contrôle de cette réaction, moins de dégradation est observée par CCM. L'emploi de carbonate de potassium a donc été conservé et son efficacité testée sur d'autres substrats.



Entrée	Base	t (h)	Conv. (%)	rdt (%) ^a	ee (%) ^b
1	-	1	100	55	96
2	Ph ₃ N	1	100	38	97
3		72	100	66	97
4		72	9	5	> 99
5	K ₂ CO ₃	3	100	54	97

^arendement isolé. ^bmesuré par HPLC sur phase chirale.

Tableau 3

En présence de carbonate de potassium, le substrat **333** est transformé en molécule bicyclique **391** avec un meilleur rendement de 59% par rapport aux 46% obtenus sans base.

¹⁵² Les triflates métalliques peuvent être employés comme source d'acide triflique, voir : (a) M. J.-L. Tschan, C. M. Thomas, H. Strub, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2496. (b) T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9353.

¹⁵³ L'acide triflique sert de catalyseur dans des réactions d'addition de nucléophiles sur des alcènes, voir : (a) Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C.-G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4175. (b) D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4179. (c) G. Kovács, A. Lledós, G. Ujaque, *Organometallics*, **2010**, 29, 3252. (d) G. Kovács, A. Lledós, G. Ujaque, *Organometallics*, **2010**, 29, 5919. (e) J. G. Taylor, L. A. Adrio, K. K. Hii, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 1171.

L'énantiosélectivité de cette réaction est similaire en présence de carbonate de potassium avec une valeur d'excès énantiomérique de 92% (Figure 109).

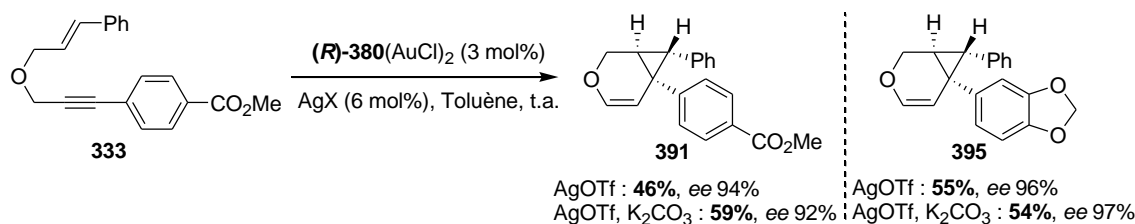


Figure 109

L'obtention de meilleurs rendements avec cette méthode semble donc très substrat-dépendant puisqu'un rendement identique est obtenu lors de la cycloisomérisation donnant **395** en présence ou en l'absence de carbonate de potassium (Figure 109). L'influence de la nature du sel d'argent a ensuite été engagée : le triflate d'argent étant hygroscopique, un autre sel d'argent stable à l'air, le bistriflimidate d'argent AgNTf₂,¹⁵⁴ a été employé et a donné de bien meilleurs résultats en terme de rendement tout en conservant la même stéréosélectivité. Changer le triflate d'argent par le bistriflimidate d'argent a permis d'isoler les produits souhaités avec des rendements d'environ 20% supérieurs. Les composés **391**, **393**, et **392**, sont obtenus avec des rendements respectifs de 64%, 34% et 63% avec AgNTf₂ au lieu de 46%, 9% et 41% avec AgOTf (Figure 110). La stéréosélectivité reste inchangée puisque les produits **391**, **393** et **392** sont isolés avec des excès énantiométriques compris entre 94% et 99%.

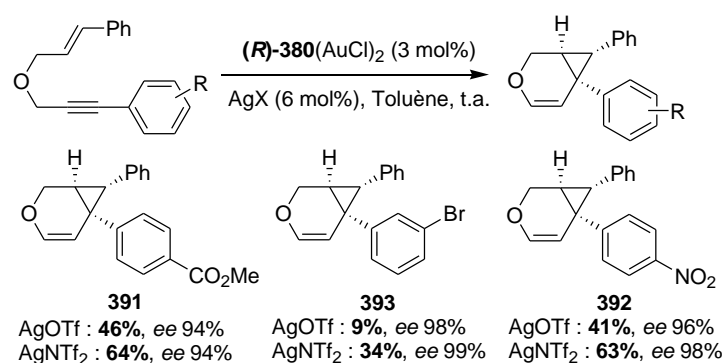


Figure 110

Des énynes-1,6 de type éther possédant un motif alcène trisubstitué ont été engagés dans des réactions de cycloisomérisation stéréosélective et conduisent à des bicyclo[4.1.0]heptènes pentasubstitués. En utilisant le triflate d'argent, le composé **396** possédant un noyau 3-bromophényle est synthétisé avec un rendement de 40% et un excès énantiomérique de 73% (Figure 111). Dans les mêmes conditions, le bicyclo[4.1.0]heptène **397** possédant un noyau anisyle est isolé avec un faible rendement de 5% et un excès énantiomérique de 91%. En changeant de sel d'argent pour AgNTf₂, ce même composé **397** est isolé après réaction à température ambiante avec un meilleur rendement de 27% et avec un meilleur excès énantiomérique de 97% (Figure 111). Lorsque la réaction est réalisée à 0°C, le composé **397** est obtenu avec un rendement de 36% et avec un excellent excès énantiomérique de 99% (Figure 111). Même si les rendements restent modestes, il est important de noter que cette méthodologie est l'une des rares permettant d'obtenir des cyclopropanes pentasubstitués avec des excès énantiométriques aussi élevés.¹⁵⁵

¹⁵⁴ Pour une revue sur la meilleure efficacité des bistriflimidates métalliques par rapport aux triflates métalliques, voir : S. Antoniotti, V. Dalla, E. Duñach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 7860.

¹⁵⁵ Pour des revues sur les méthodes de cyclopropanation stéréosélectives, voir : (a) H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charrette, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 977. (b) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 7041.

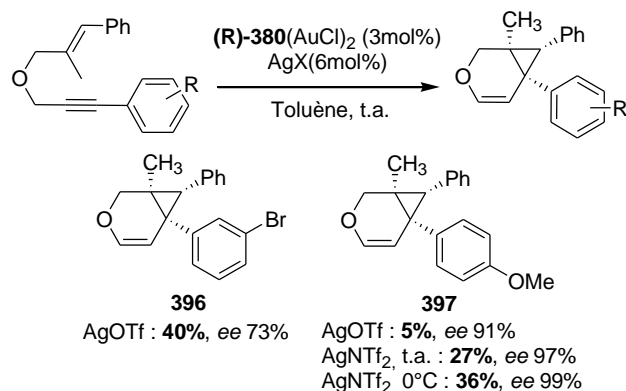


Figure 111

2. Application : synthèse formelle de l'antidépresseur GSK1360707F.

La molécule GSK1360707F (**-**)-**398** (Figure 112), développée par le groupe pharmaceutique GlaxoSmithKline, est un inhibiteur efficace de recapture des neurotransmetteurs sérotonine, noradrénaline et dopamine. En empêchant leur recapture par des récepteurs présynaptiques, ces derniers ne sont pas métabolisés et leur quantité dans l'organisme augmente, ce qui entraîne une amélioration de l'état dépressif du patient.¹⁵⁶

Au moment où nous avons commencé notre étude, trois synthèses de ce composé de la famille des bicyclo[4.1.0]heptanes avaient déjà été décrites dans la littérature,¹⁵⁷ toutes utilisant des méthodes différentes pour la formation du motif cyclopropane. La première synthèse, développée par le groupe Glaxo, est réalisée en treize étapes avec 5% de rendement global, l'étape-clé de cette synthèse étant la réaction de cyclopropanation du dérivé **399** (obtenu en cinq étapes à partir du but-3-yn-1-ol) catalysée par un le dimère de rhodium $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ conduisant au composé **400** avec un rendement de 98% (Figure 112).^{157a} Cette synthèse n'est pas envisageable à l'échelle industrielle car elle nécessite l'emploi de diazomalonate de méthyle qui est assez dangereux et l'étape de dédoublement du mélange racémique à la fin de la synthèse est réalisée avec un rendement faible.

La seconde synthèse, décrite par le groupe de Tabet, est réalisée en huit étapes avec un rendement global de 21%.^{157c} L'étape-clé de cette synthèse consiste en une cyclopropanation intramoléculaire de l'intermédiaire **402** (obtenu en trois étapes) par déprotonation en α de l'azote puis par addition nucléophile de la double liaison sur le carbone portant l'atome de chlore (Figure 112). Cette dernière a été réalisée à l'échelle du kilogramme conduit au composé souhaité **403** avec un rendement de 84% sur trois étapes. Cependant, cette synthèse n'est pas optimale car les produits de départ sont coûteux, l'étape de couplage de Suzuki-Miyaura génère des dérivés biphényles polychlorés et le composé chiral est purifié sur colonne dans les dernières étapes ce qui engendre une perte de produit.

La troisième synthèse, décrite pour la première fois par le groupe d'Elitzin (GSK), est réalisée en six étapes avec un rendement global de 58%.^{157b} L'étape-clé de cette synthèse consiste en une réaction de cycloisomérisation d'énynne stéréosélective catalysée par un complexe chiral d'or (I) (Figure 112). En présence d'un complexe bimétallique chiral d'or formé *in situ* avec un ligand (*R*)-Tol-

¹⁵⁶ a) M. L. Wong, J. Licinio, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **2004**, 3, 136. b) C. B. Nemeroff, *J. Psychiatr. Res.*, **2007**, 41, 189. c) R. H. Belmaker, G. Agam, *N. Engl. J. Med.*, **2008**, 358, 55. d) M. Scubert-Zsilavec, H. Stark, *Pharm. Unserer Zeit*, **2004**, 33, 282.

¹⁵⁷ a) B. Bertani, R. Di Fabio, F. Micheli, G. Tedesco, S. Terreni (Glaxo group) WO 2008031772A1, **2008**. b) V. I. Elitzin, K. A. Harvey, H. Kim, M. Salmons, M. J. Sharp, E. A. Tabet, M. A. Toczko, *Org. Process. Res. Dev.*, **2010**, 14, 912. c) N. M. Deschamps, V. I. Elitzin, B. Liu, M. B. Mitchell, M. J. Sharp, E. A. Tabet, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 712.

BINAP, l'ène-1,6 de type amine **404** est transformé en bicyclo[4.1.0]heptène **405** précurseur du composé GSK1360707F avec un excès énantiomérique de 59%.

Le groupe de Fürstner a très récemment décrit la synthèse de ce composé pharmaceutique selon la même stratégie que la synthèse d'Elitzin mais en utilisant un complexe d'or (I) mononucléaire portant un ligand dérivé du TADDOL.^{65,149} La cycloisomérisation de l'ène **406** donne accès au composé bicyclique **407** dans ces conditions avec un bon rendement de 88% et un excès énantiomérique de 95% (Figure 112).

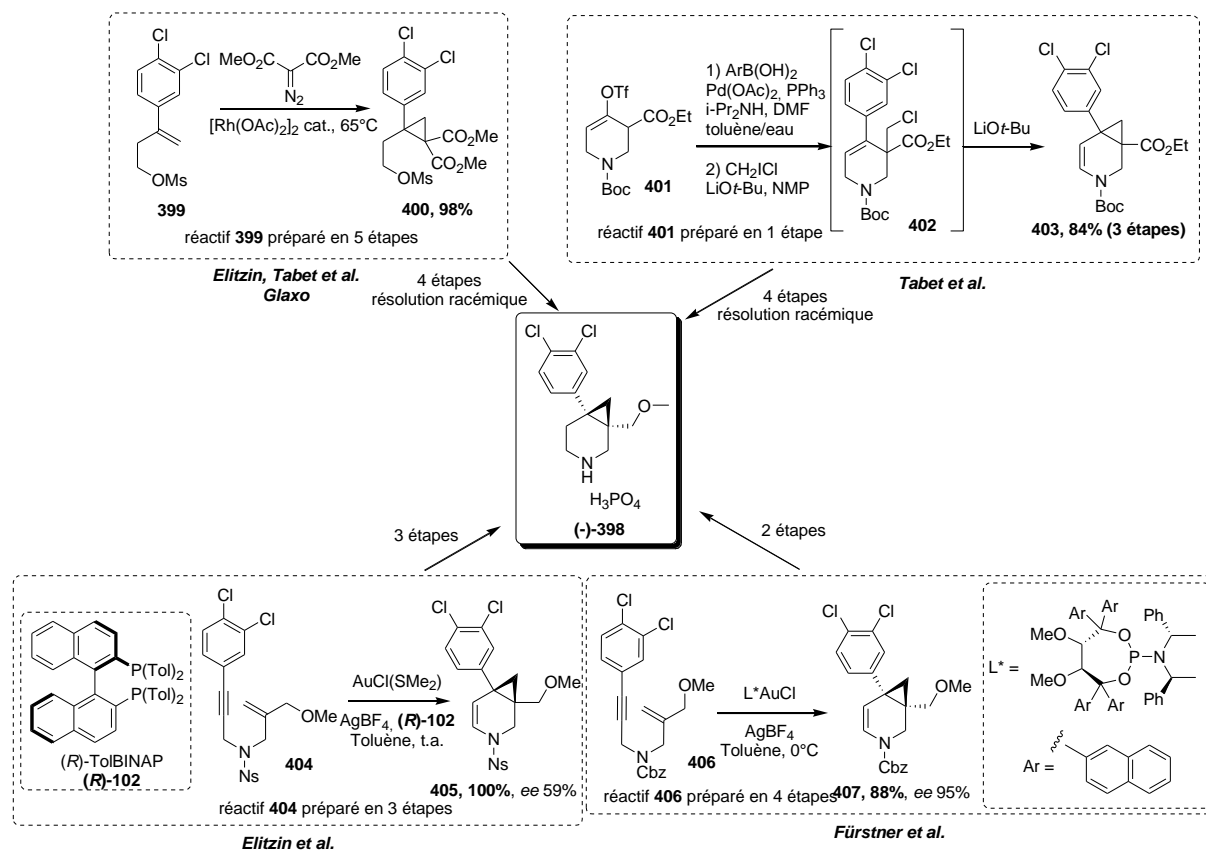
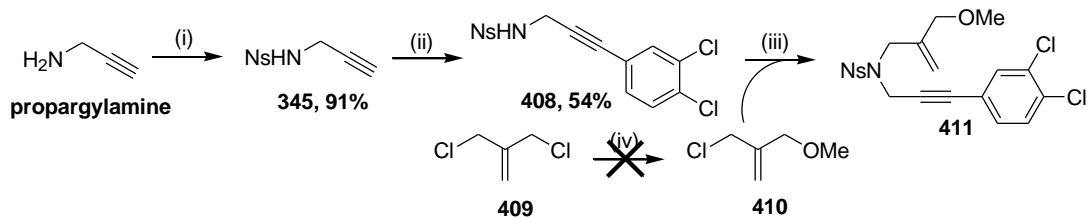


Figure 112

Ayant en main un procédé de cycloisomérisation asymétrique pour la synthèse stéréosélective de bicyclo[4.1.0]heptènes et compte tenu des résultats obtenus par l'équipe d'Elitzin (*ee* 59%), nous avons voulu réaliser la synthèse de cet intermédiaire pharmaceutique.

Nous avons alors repris la synthèse décrite par le groupe d'Elitzin pour tester le substrat dans nos conditions de cycloisomérisation. L'ène-1,6 azoté précurseur du composé bicyclique peut être synthétisé en quatre étapes à partir de la propargylamine (Figure 113). La première étape consiste en la monoprotection de la propargylamine par le chlorure de nosyle, groupement qui sera plus facile à déprotéger qu'un tosyle à la fin de la synthèse. Cette réaction, déjà réalisée lors de la synthèse des substrats de cycloisomérisation conduit au produit **345** avec 91% de rendement. Le composé **345** obtenu est ensuite engagé dans une réaction de couplage de Sonogashira en présence de 3,4-dichloriodobenzène pour conduire au produit de couplage **408** avec un rendement isolé de 54%.



(i) NsCl, pyridine, 0°C. (ii) $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, CuI, *i*-Pr₂NH, 3,4-dichloroiodobenzène, t.a. (iii) NaH, THF/DMF (1:1), 0°C-t.a. (iv) NaH, MeOH, t.a.

Figure 113

L'énynne **411** peut ensuite être obtenue après alkylation du produit de couplage **408** en présence de 1-chloroéthyl-1-méthoxyprop-2-ène non commercial. Ce dernier peut être préparé à partir de 1-chloro-1-chloroéthylprop-2-ène par substitution nucléophile d'un atome de chlore par un groupement méthoxyle.¹⁵⁸ Cette réaction, décrite avec un rendement faible de 22%, n'a pas pu être reproduite au laboratoire. Ce problème de reproductibilité a également été soulevé par le groupe de Fürstner,¹⁴⁹ mais au moment où nous travaillions sur cette synthèse, aucune alternative n'était proposée. Deux voies d'accès alternatives à l'énynne **411** ont été envisagées.

La première alternative consiste au couplage d'un fragment alcène facilement transformable sur le composé **408**. En réalisant la substitution nucléophile de la molécule **408** en présence d'un dérivé acrylate, il suffira de réduire l'ester en alcool puis de former l'éther méthylique (Figure 114, **voie A**). La seconde alternative consiste en la synthèse du réactif d'alkylation **414** à partir de l'alcool **416** pour pouvoir le greffer par la suite sur la nosylpropargylamine substituée **408**. Le dérivé bromé serait obtenu à partir de l'alcool correspondant par bromation et cet alcool serait obtenu par réduction de l'ester après formation de l'éther méthylique (Figure 114, **voie B**).

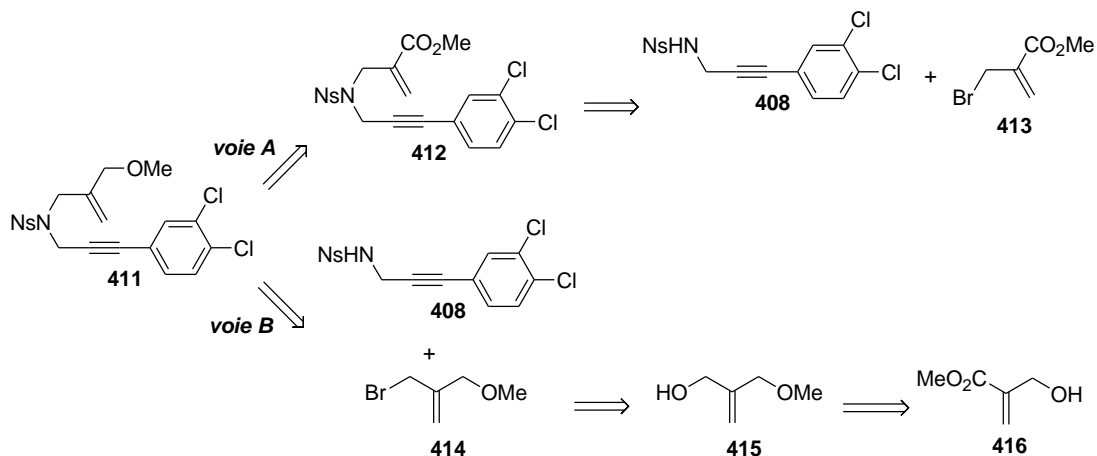


Figure 114

Le produit d'alkylation peut être synthétisé en une étape à partir de l'alcool **416** par bromation en présence de tribromure de phosphore (Figure 115).¹⁵⁹ Le dérivé bromé **413** est isolé avec un rendement de 69%. Ce dernier est ensuite greffé sur l'amine **408** déprotonée par de l'hydruide de sodium pour conduire à l'énynne **412** avec un rendement de 70%. Différentes méthodes

¹⁵⁸ R. M. Wilson, R. K. Thalji, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1745.

¹⁵⁹ J. I. Bornell, J. Teixidó, B. Martinez-Teipel, J. L. Matallana, M. T. Copete, A. Llimargas, E. García, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 3539.

de réduction utilisant de l'hydruure de di-isobutylaluminium (DIBAL-H)¹⁶⁰ ont été étudiées mais n'ont conduit qu'à une dégradation du composé de départ.

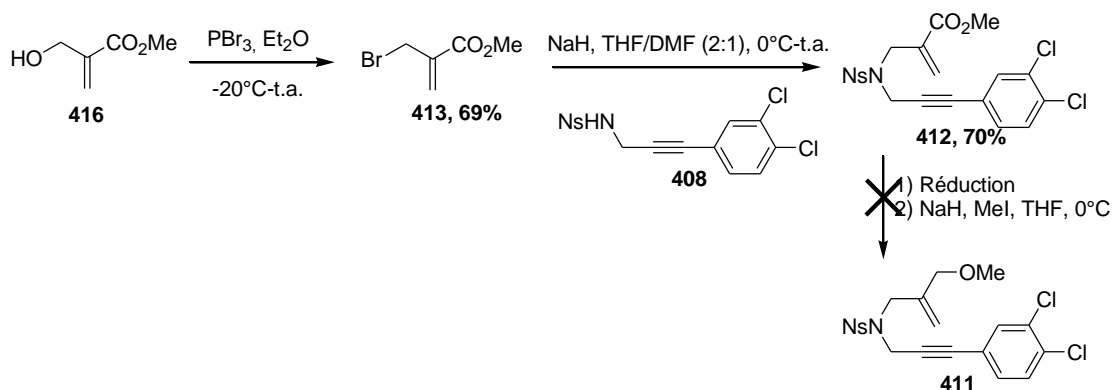


Figure 115

Selon l'autre voie de synthèse envisagée (*voie B*), deux tentatives de méthylation de l'alcool ont été réalisées au laboratoire : la première en déprotonant l'alcool avec de l'hydruure de sodium (Figure 116, conditions **A**) et la seconde en présence d'une quantité catalytique de palladium (Figure 116, conditions **B**).¹⁶¹ Cependant ces deux méthodes n'ont conduit qu'à des produits de dégradation.

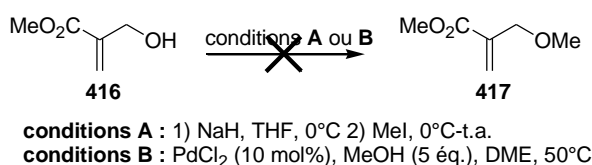
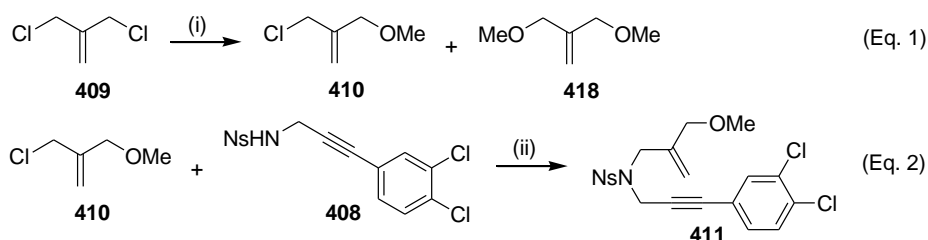


Figure 116

Au vu de ces résultats, et compte tenu de l'alternative proposée par le groupe de Fürstner, nous avons repris les conditions décrites pour la synthèse du composé **410**. Un mélange du composé souhaité et du composé disubstitué a pu être isolé (Figure 117, Eq. 1). La substitution nucléophile du composé **410** sur l'amine **408** conduit ensuite à l'ényne **411** avec un rendement non optimisé de 19% sur deux étapes (Figure 117, Eq. 2).



(i) MeONa/MeOH, 70°C. (ii) NaH, THF/DMF (1:1), 0°C-t.a., 19% (sur deux étapes).

Figure 117

L'ényne **411** est alors cycloisomérisé en présence de 2 mol% du complexe (**R**)-**380**(AuCl)₂ et de 4 mol% de bistriflimidure d'argent et le bicyclo[4.1.0]heptène **419** est alors obtenu avec un rendement de 50% et un excès énantiomérique de 60% (Figure 118).

¹⁶⁰ M. Menges, R. Brückner, *Liebigs Annalen*, **1995**, 365.

¹⁶¹ T. Hosokawa, T. Sugafuji, T. Yamanaka, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.*, **1994**, 470, 253.

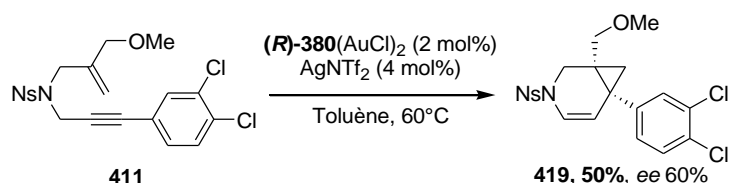


Figure 118

De meilleurs excès énantiomériques peuvent peut-être être obtenus pour la cycloisomérisation en remplaçant le groupement méthoxy par un groupement plus volumineux comme un chlore ou un ester par exemple (Figure 119). Dans le cas d'un chlorure, il ne resterait plus qu'à réaliser la substitution nucléophile du chlorure par un ion méthanolate générant le dérivé **419**. Dans le cas d'un ester, la réduction de ce dernier en alcool puis l'étherification^{157b} peuvent être effectuées pour conduire au composé **419**, précurseur de la molécule GSK1360707F.

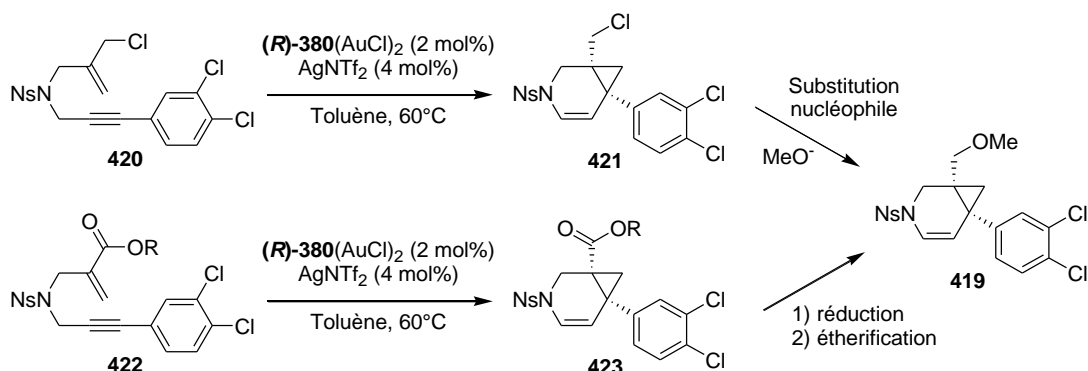


Figure 119

III. Réactions domino de cycloisomérisation fonctionnalisante d'énynes en présence d'un second nucléophile.

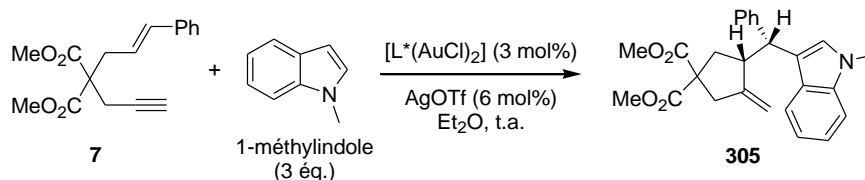
Nous nous sommes également intéressés aux réactions domino impliquant un nucléophile externe. En effet, les travaux précédemment décrits au laboratoire ont montré que les conditions réactionnelles étaient très substrat-dépendantes d'une part et d'autre part que les excès énantiomériques dépendaient du nucléophile. Nous avons envisagé deux stratégies : la première basée sur une optimisation des conditions et un design des substrats en vue d'accéder à des meilleurs excès énantiomériques. Ceci a été réalisé en présence de complexes d'or. Une deuxième stratégie a été développée en présence de complexes de platine selon une approche combinatoire et sera présentée dans la partie suivante.

Divers énynes-1,6 ont été engagés dans des processus domino en présence de nucléophiles comme des alcools, l'eau ou bien des noyaux aromatiques. Dans un premier temps sera décrit la cycloisomérisation domino intermoléculaire d'énynes-1,6 catalysée par des complexes chiraux d'or (I) en présence d'un nucléophile aromatique. Dans un second temps, les réactions d'hydroxy- et d'alcoycyclisation d'énynes-1,6 stéréosélectives employant des complexes chiraux d'or (I) seront étudiées.

1. Cycloisomérisation domino fonctionnalisante en présence de dérivés aromatiques : Réaction d'hydroarylation/cyclisation stéréosélective.

L'optimisation du système catalytique pour les réactions domino de cycloisomérisation/addition nucléophile stéréosélectives catalysées par des complexes d'or (I) a été réalisée en présence de 1-méthylindole jouant le rôle de nucléophile externe carboné. Les complexes

bimétalliques d'or (I) synthétisés précédemment (Chapitre 1 Partie B. I. 3.) ont été engagés dans des réactions d'hydroarylation/cyclisation énantiosélectives. Le substrat test **7** a donc été utilisé avec différents complexes d'or en présence de trois équivalents 1-méthylindole dans l'éther diéthylique à température ambiante. Les rendements et les valeurs d'excès énantiomériques sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 4).



entrée	L*	rdt (%) ^a	ee (%) ^b
1	(R)-373	65	20 (+)
2	(R)-374	61	18 (+)
3	(S)-375	43	7 (-)
4	(S)-376	41	20 (+)
5	(R,R)-377	43	7 (/)
6	(R,R)-378	64	2 (/)
7 ^c	(R)-379	71	54 (+)
8	(R)-380	99	83 (+)
9	(R)-381	58	47 (+)
10 ^a	(R)-382	46	12 (+)

^arendement isolé. ^bmesuré par HPLC sur phase chirale. ^créaction réalisée à 0°C.

Tableau 4

Les complexes portant des ligands de la famille des spirodiphosphines **(R)-373**(AuCl)₂ et **(R)-374**(AuCl)₂ permettent d'obtenir le composé **305** provenant de la réaction domino avec des rendements respectifs de 65% et 61% et de faibles excès énantiomériques de 20% et 18% (Tableau 4, entrées 1 et 2). Les complexes formés avec des ligands de la famille des Phanephos **(R)-375**(AuCl)₂ et **(R)-376**(AuCl)₂ ont été engagés dans des processus domino.¹⁶² Dans chaque cas, le produit d'hydroarylation/cyclisation est obtenu avec une faible énantiosélectivité (Tableau 4, entrées 3 et 4). L'encombrement stérique de la phosphine influence l'énantiosélectivité puisqu'en remplaçant les groupements phényles du complexe possédant un ligand Phanephos par des groupements xylyles (3,5-diméthylphényle), la valeur de l'excès énantiomérique passe de 7% à 20%. Les complexes possédant des ligands de la famille des DuPhos ont également été testés dans des réactions d'hydroarylation/cyclisation. Ces derniers permettent l'obtention des produits de cycloisomérisation 5-*exo* avec des rendements modestes de 43% et 64% pour les complexes **(R)-377**(AuCl)₂ et **(R)-378**(AuCl)₂ et de faibles énantiosélectivités de 7% et 2% (Tableau 4, entrées 5 et 6). L'encombrement stérique de ce type de ligand n'est donc pas adapté à notre combinaison substrat/nucléophile externe.

Les complexes d'or portant des ligands atropoisomères possédant un squelette biphenyle sont ceux qui donnent les meilleurs résultats. Le complexe **(R)-379**(AuCl)₂ conduit au composé **305** avec un rendement de 71% et un excès énantiomérique de 54% (Tableau 4, entrée 7). Lorsque la phosphine est plus encombrée, le complexe **(R)-380**(AuCl)₂ permet de convertir l'ényne **7** en composé **305** avec un rendement de 99% et un excès énantiomérique de 83% (Tableau 4, entrée 8). Le complexe **(R)-381**(AuCl)₂ ne possédant pas la même richesse électronique¹⁶³ permet de transformer le composé **7** en dérivé souhaité **305** avec un rendement de 58% et un excès énantiomérique modeste de 47% (Tableau 4, entrée 9). L'emploi du ligand BINAP dans le complexe

¹⁶² A. Pradal, C.-M. Chao, M. R. Vitale, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 4371.

¹⁶³ H. Shimizu, T. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5405.

d'or (**R**)-**382**(AuCl)₂ permet de générer le composé **305** avec un rendement de 46% et un excès énantiomérique plus faible de 12% (Tableau 4, entrée 10).

Les meilleures conditions pour la réaction domino d'hydroarylation/cyclisation sont alors l'emploi du complexe (**R**)-**380**(AuCl)₂ présynthétisé, de triflate d'argent pour rendre le complexe cationique dans l'éther diéthylique. Ce système catalytique permet de synthétiser de nombreux dérivés cycliques avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

De nombreux nucléophiles carbonés ont été engagés avec une grande variété d'énynes-1,6 dans les conditions catalytiques optimisées. Une bonne activité est observée dans tous les cas avec des rendements compris entre 85% et 99% (Figure 120). Les énantiosélectivités dépendent davantage des substrats. Pour l'addition de 1,3,5-triméthoxybenzène, les meilleurs résultats en terme d'énantiosélectivité sont obtenus avec la disulfone **306**, conduisant au composé **307** avec un excès énantiomérique de 94% comparé aux 72% *ee* du composé **424**. Dans le cas du substrat **306**, une excellente énantiosélectivité a été observée avec l'introduction de 1,3-diméthoxybenzène ou bien de 1-bromo-2,4,6-triméthoxybenzène. Les dérivés arylés **425** et **426** sont alors obtenus avec des excès énantiomériques respectifs de 98% et 94% (Figure 120). Une tendance similaire est observée lorsque des énynes encombrés par un diester isopropylique ou benzylique se réarrangent en présence de 1-méthyl-2-phénylindole encombré jouant le rôle de nucléophile externe. Les dérivés cycliques arylés **427** et **428** sont isolés avec des excès énantiomériques de bons à excellents respectivement de 82% et 95% (Figure 120). Le substrat **7** possédant un diester méthylique sur la chaîne principale est converti en dérivé cyclique **429a** en présence de pyrrole jouant le rôle de nucléophile externe avec un rendement de 84% et un excès énantiomérique de 80% (Figure 120).¹⁶⁴

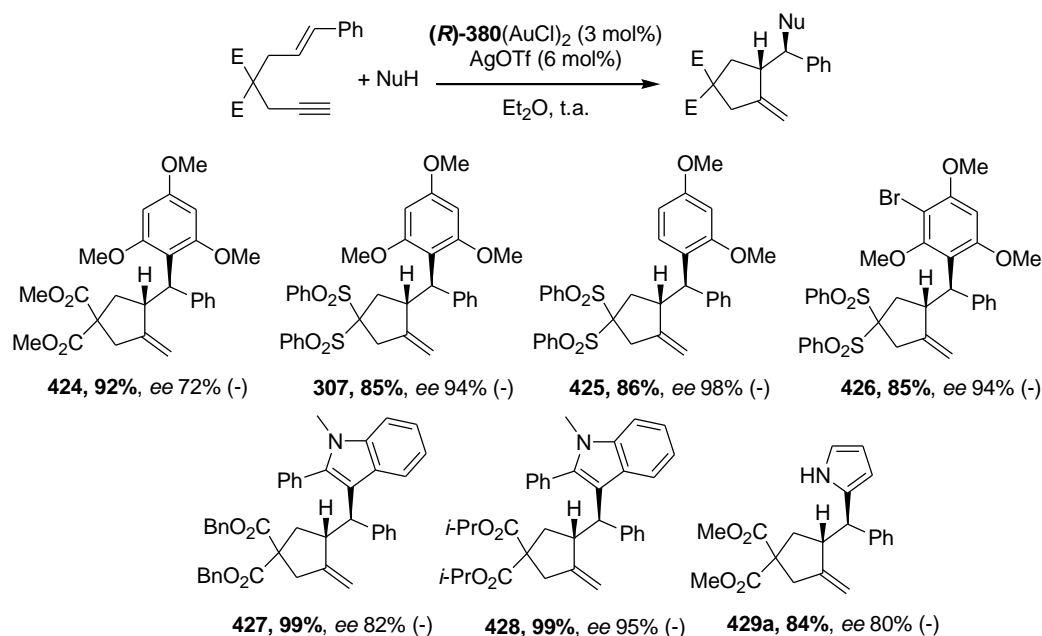


Figure 120

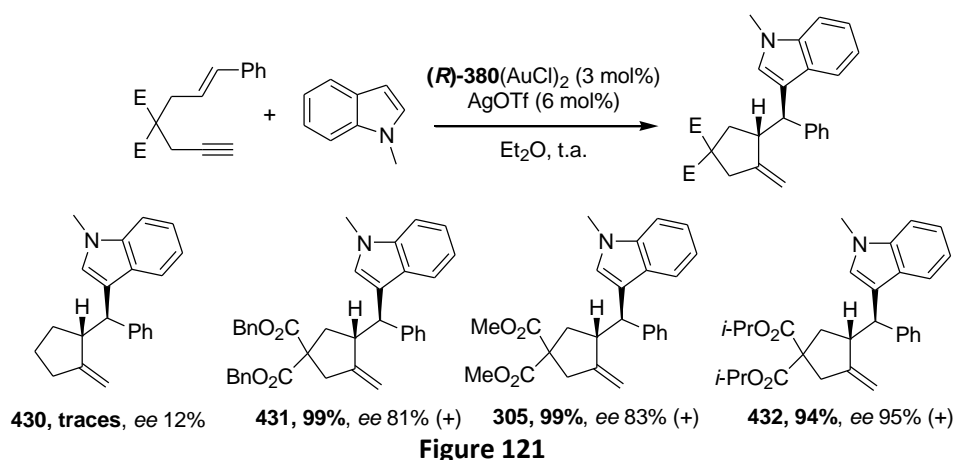
Une étude de l'influence de l'effet Thorpe-Ingold¹⁶⁵ du substrat sur la réaction d'hydroarylation/cyclisation a été menée. Des substrats différemment substitués sur la chaîne principale ont été engagés dans un processus domino d'hydroarylation/cyclisation en présence de 1-méthylindole dans les conditions catalytiques optimisées. Lorsque la chaîne principale n'est pas

¹⁶⁴ Le produit d'addition du pyrrole sur le carbone C-3 est aussi observé, le composé **429b** provenant de l'addition du pyrrole sur le carbone C-2 est isolé d'un mélange de régioisomères C-2/C-3 dans un rapport 84:16.

¹⁶⁵ (a) R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1915**, 107, 1080. (b) Pour une revue récente, voir: M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 1735.

substituée, la réaction de cycloisomérisation de l'ényne **369** se produit et conduit au composé cyclique **430** sous forme de traces et un excès énantiomérique de 12% (Figure 121). En encombrant la chaîne principale avec un diester méthylique ou benzylique, une réactivité et une stéréosélectivité similaire sont observés avec l'obtention des composés **431** et **305** avec un rendement de 99% dans chaque cas et des excès énantiomériques respectifs de 81% et 83% (Figure 121). En encombrant davantage la chaîne principale avec un diester *isopropylique*, un meilleur excès énantiomérique est obtenu pour le dérivé cyclique **432** avec une valeur de 95% *ee* (Figure 121).

L'augmentation des valeurs d'excès énantiomériques avec l'encombrement sur la chaîne principale peut s'expliquer par la distance séparant la double liaison et l'alcyne activé. Lorsque l'encombrement stérique de la chaîne principale augmente, l'angle de valence entre les carbones sp^3 de la chaîne diminue, ce qui a pour conséquence de rapprocher l'alcène de l'alcyne. L'alcène subit alors davantage l'influence du ligand chiral lors de l'attaque nucléophile sur l'alcyne activé formant les composés souhaités avec des valeurs d'excès énantiomérique plus élevées.



Lorsque le nucléophile supplémentaire est porté par l'alcyne, des processus domino d'hydroarylation/cyclisation intramoléculaires peuvent avoir lieu pour conduire à des molécules tricycliques.

Ainsi, les ènyne-1,6 substitués par des noyaux aromatiques sur l'alcyne sont engagés dans des réactions de cycloisomérisation domino intramoléculaire en présence de complexes chiraux d'or (I). Grâce au système catalytique optimisé composé du complexe **(R)-380(AuCl)₂** et de triflate d'argent (Tableau 4), les ènyne **308** et **313** possédant un motif alcène substitué en position terminale par deux groupements méthyle sont transformés en molécules tricycliques **309** et **314** avec un excellent rendement de 99% lorsque le noyau aromatique n'est pas substitué et un rendement plus modeste de 44% lorsque le noyau aromatique est substitué par un groupement méthoxyle en position *para* (Figure 122). La transformation est réalisée avec une excellente stéréosélectivité, les composés **314** et **309** étant isolés avec respectivement des excès énantiomériques de 93% et 92%. L'influence de la structure de l'ényne a de nouveau été mise en évidence. En effet, l'ényne **363** possédant un alcène de stéréochimie *trans* substitué en position terminale par un groupement phényle se réarrange avec une moins bonne énantiosélectivité car le dérivé tricyclique **433** est obtenu avec un excès énantiomérique de 16%. Cela pourrait s'expliquer par le plus faible encombrement de l'alcène dans le substrat **363** comparé à l'alcène trisubstitué dans le composé **313**. Plus l'alcène est encombré, plus il est « gêné » par le ligand lors de l'attaque nucléophile de l'alcène sur l'alcyne activé. Cependant, une bonne réactivité est observée, le dérivé tricyclique **433** étant isolé avec un bon rendement de 86% (Figure 122).

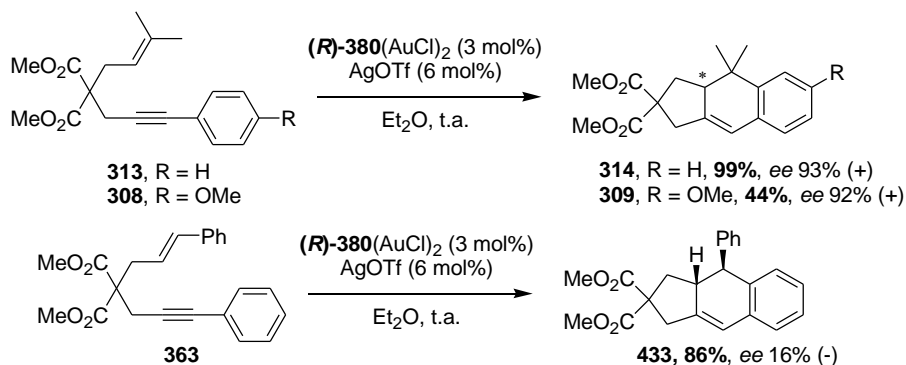


Figure 122

Nous nous sommes également intéressés aux dérivés possédant un lien oxygéné. L'ényné de type éther **187** est transformé en dérivés furanniques fonctionnalisés par cycloisomérisation domino dans les conditions catalytiques optimisées en présence d'une grande variété de nucléophiles aromatiques carbonés avec de très bons rendements mais avec des énantiosélectivités plus modestes comprises entre 36% et 61%. L'encombrement stérique des ligands ne semble plus du tout adapté à la géométrie adoptée par le substrat lors de la cyclisation. En présence d'indole, le composé **300** est isolé avec un rendement de 97% et un excès énantiomérique de 36% (Figure 123). En encombrant l'indole par un groupement méthyle sur l'azote puis par un groupement phényle en position 2 du 1-méthylindole, une augmentation de l'excès énantiomérique a été mise en évidence, les composés **434** et **435** étant obtenus avec des excès énantiomériques de 53% et 61% (Figure 123). L'encombrement du nucléophile semble donc avoir une influence sur la stéréosélectivité de la réaction. Cela signifie que plus le nucléophile est encombré, plus il subit l'influence du ligand chiral lors de son approche vers le substrat. Cela signifie également que l'attaque du nucléophile externe s'effectue de manière concertée avec la cycloisomérisation. En présence de 1,3,5-triméthoxybenzène, l'ényné **187** est transformé en dérivé cyclique **436** avec un rendement de 96% et un excès énantiomérique modeste de 59% (Figure 123).

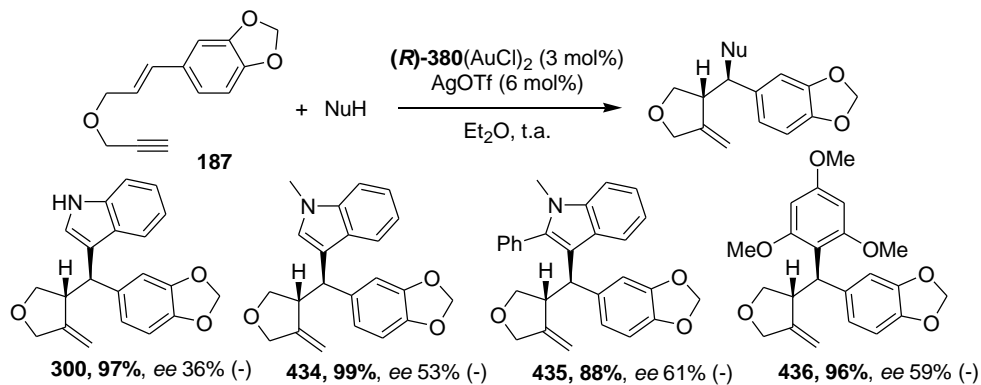


Figure 123

2. Réactions d'hydroxy- et d'alcooxycyclisation d'énynes-1,6.

Ayant mis en évidence l'influence du substrat et du nucléophile dans le cas des réactions domino d'hydroarylation/cyclisation, nous avons étudié les réactions mettant en jeu des nucléophiles oxygénés dont des résultats modestes avaient été obtenus en présence de complexes de platine^{97a} et d'or.⁹⁸

Des énynes à chaîne carbonée ont été engagés en présence de complexes chiraux d'or(I) dans des réactions d'hydroxycyclisation et de méthoxycyclisation avec de bons rendements mais avec des énantiosélectivités modestes. Dans les conditions optimisées, le substrat **242** est converti en dérivé **437** avec un rendement de 99% et un excès énantiomérique de 46% (Figure 124). Deux

autres complexes chiraux d'or (I) portant des ligands de la famille des spirodiphosphines (**R**)-**373**(AuCl)₂ et (**R**)-**374**(AuCl)₂ permettent de transformer l'ènyne **242** en composé cyclique **437** avec de bons rendements respectifs de 100% et 93% mais de faibles excès énantiomériques de 9% et 11% (Figure 124). L'encombrement stérique des ligands ne semble donc pas être suffisant pour induire de bonnes énantiosélectivités pour la réaction d'hydroxycyclisation.

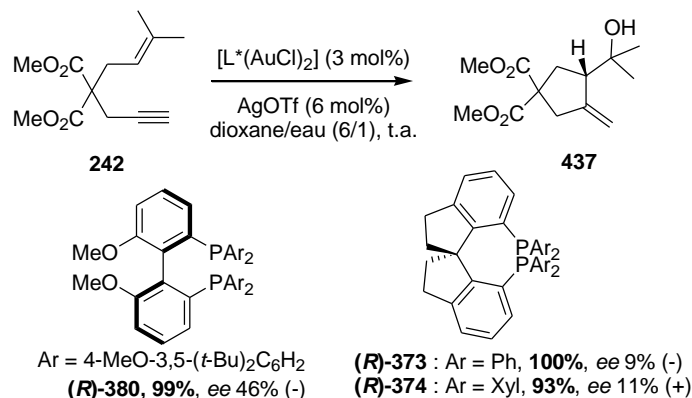


Figure 124

L'influence de l'effet Thorpe-Ingold¹⁶⁵ du substrat sur la stéréosélectivité de la réaction d'hydroxycyclisation a de nouveau été étudiée avec des substrats portant différents diesters encombrés sur la chaîne principale. Lorsque le substrat n'est pas substitué sur la chaîne principale, le produit **438** provenant de la cycloisomérisation 5-*exo* est isolé avec un excès énantiomérique de 37% (Figure 125). En encombrant la chaîne principale avec un diester méthylique, le dérivé cyclique **189** est isolé avec un excès énantiomérique de 72% (Figure 125). Une meilleure stéréosélectivité a été observée avec les substrats possédant des diesters *iso*-propylique et *tert*-butylique, les produits **439** et **440** étant isolés avec des excès énantiomériques respectifs de 84% et 89% (Figure 125). Comme dans le cas des réactions d'hydroarylation/cyclisation, plus la chaîne principale est encombrée, plus les valeurs d'excès énantiomériques sont élevées. Notons également que l'encombrement de la chaîne principale a un effet sur le rendement de la transformation. Plus la chaîne est encombrée, meilleur est le rendement de la transformation. Ceci s'explique par le rapprochement de l'alcène vers l'alcyne activé plus important lorsque la chaîne principale est encombrée. La réaction nécessite moins d'énergie et elle s'effectue plus rapidement, les éventuels produits secondaires n'ayant pas le temps de se former.

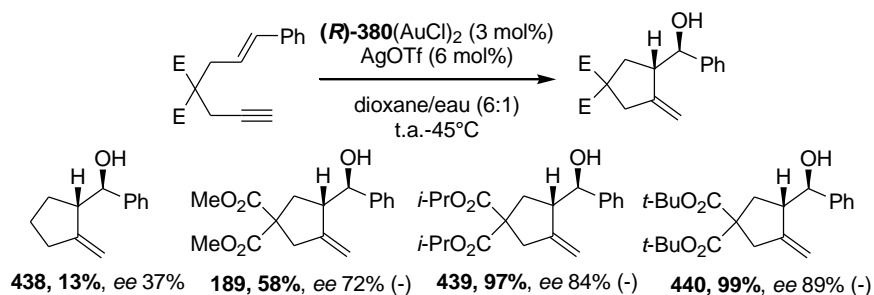


Figure 125

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence du nucléophile oxygéné ainsi qu'aux dérivés possédant un lien azoté ou oxygéné. Des ènynes-1,6 diversement substitués possédant une chaîne principale carbonée, azotée ou oxygénée ont été engagés dans des réactions d'hydroxycyclisation et de méthoxycyclisation en présence du système catalytique optimisé.

Les substrats **7** et **242** possédant un diester méthylique sur la chaîne principale sont cycloisomérisés dans un mélange 1,4-dioxane/eau et conduisent au composés **189** et **437** avec des excès énantiomériques respectifs de 72% et 46% (Figure 126). En employant un nucléophile oxygéné

plus encombré comme le méthanol par exemple, les dérivés **441** et **442** sont obtenus avec des excès énantiomériques respectifs plus faibles de 11% et 44% (Figure 126). Étonnamment, l'emploi d'un nucléophile encombré ne conduit pas à de meilleurs excès énantiomériques contrairement à ce qui avait été observé avec des nucléophiles aromatiques.

D'ailleurs, les valeurs d'excès énantiomériques des produits d'hydroxycyclisation ou de méthoxycyclisation sont plus faibles que celles des composés issus de processus d'hydroarylation/cyclisation. A titre de comparaison, le composé **305** provenant d'une réaction domino en présence de 1-méthylindole est obtenu avec un excès énantiomérique de 83% (Figure 121) alors que le même substrat soumis aux conditions de méthoxycyclisation fournit le composé **441** avec un excès énantiomérique plus faible de 11% (Figure 126).

L'énynne **180** possédant une disulfone sur sa chaîne principale est transformé en dérivé **443** avec un excès énantiomérique de 68% (Figure 126). Cette valeur est supérieure à celle obtenue pour la transformation de l'énynne **437** possédant un diester méthylique moins encombrant sur sa chaîne principale puisque le produit d'hydroxycyclisation correspondant est isolé avec un excès énantiomérique de 46%. Comme dans le cas de nucléophiles aromatiques, plus l'encombrement stérique de la chaîne principale est important, plus la valeur de l'excès énantiomérique est élevée.

Les énynes à chaîne azotée **246** et **349** sont cycloisomérisés à 45°C en présence d'eau et conduisent aux composés **444** et **445** avec des rendements modestes de 64% et 46% et des excès énantiomériques faibles de 0% et 23% (Figure 126). L'énynne **187** est hydroxy- et méthoxycyclisé en composés **209** et **446** avec des rendements respectifs de 54% et 84% et des excès énantiomériques de 38% et 0% (Figure 126). L'encombrement stérique des ligands ne semble pas adaptée à la géométrie adoptée par le substrat lors de la cyclisation car la présence d'un hétéroatome sur la chaîne principale change les angles de valence en position 4 de l'énynne et ne permet pas, dans les conditions optimales d'hydroarylation/cyclisation, de former les produits désirés avec de bons excès énantiomériques.

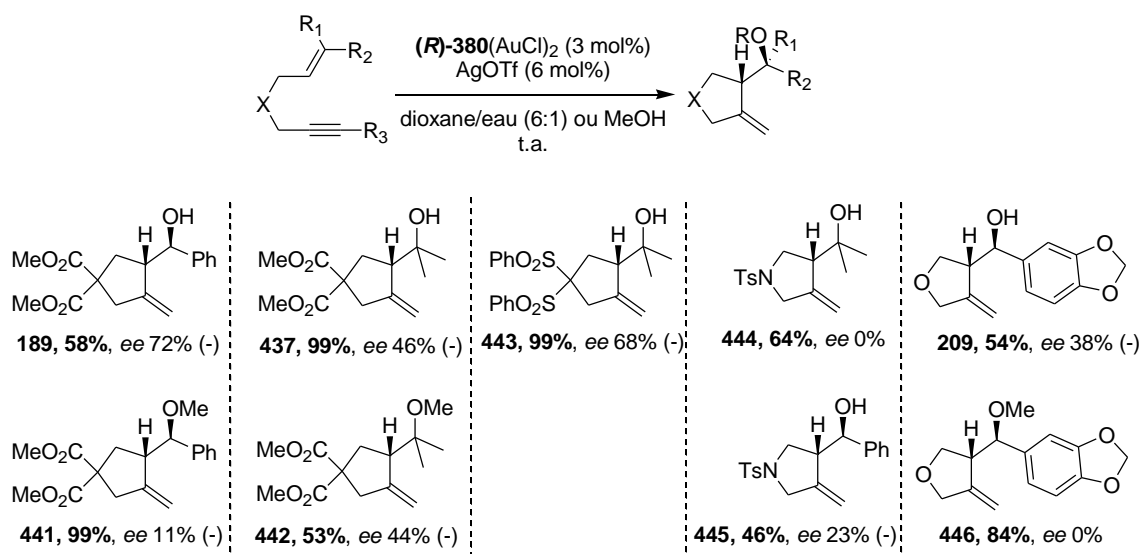


Figure 126

Le système catalytique développé pour les réactions d'hydroarylation/cyclisation conduit à des énantiosélectivités plus modestes lorsqu'il est employé dans des réactions d'hydroxy- et d'alcooxycyclisation.

Le mécanisme de cette transformation commence par l'activation de la triple liaison carbone-carbone par le complexe d'or cationique conduisant à l'intermédiaire **A**. Sur la base d'études théoriques et expérimentales, deux intermédiaires réactionnels ont été proposés par les groupes d'Echavarren et de Fürstner : un intermédiaire cyclopropylcarbène **B** ou un intermédiaire carbocationique **C** (Figure 127). Au vu des excès énantiomériques variables observés pour un substrat

donné et différents nucléophiles, aucun de ces intermédiaires ne permet d'expliquer la formation des produits attendus avec de bons excès énantiomériques, l'attaque du nucléophile pouvant s'effectuer sur chacune des faces du cyclopropane ou du carbocation. En présence d'un nucléophile externe aromatique, si l'intermédiaire **C** est impliqué dans le mécanisme, alors un mélange de diastéréoisomères *syn/anti* doit être obtenu en considérant que la rotation de la liaison portant le carbocation est plus rapide que l'attaque du nucléophile externe, ce que nous n'avons jamais observé lors de nos études. Dans ce cas, une plus grande contribution est apportée par l'intermédiaire cyclopropylcarbène **B** (et son diastéréoisomère) expliquée par l'existence d'un équilibre entre les intermédiaires **A** et **B**.

Les résultats obtenus pour la cycloisomérisation d'énynes en présence de nucléophiles oxygénés semblent montrer que l'attaque du nucléophile externe s'effectue de manière concertée avec la cycloisomérisation. Contrairement aux nucléophiles aromatiques, la contribution de l'intermédiaire **C** est un peu plus prononcée dans le cas de nucléophiles oxygénés, ce qui explique les plus faibles excès énantiomériques mesurés. Afin d'expliquer l'ensemble des résultats expérimentaux, le groupe de Fürstner propose le passage par un intermédiaire de type chaise **D** permettant également d'expliquer l'augmentation des excès énantiomériques avec l'encombrement de la chaîne principale.

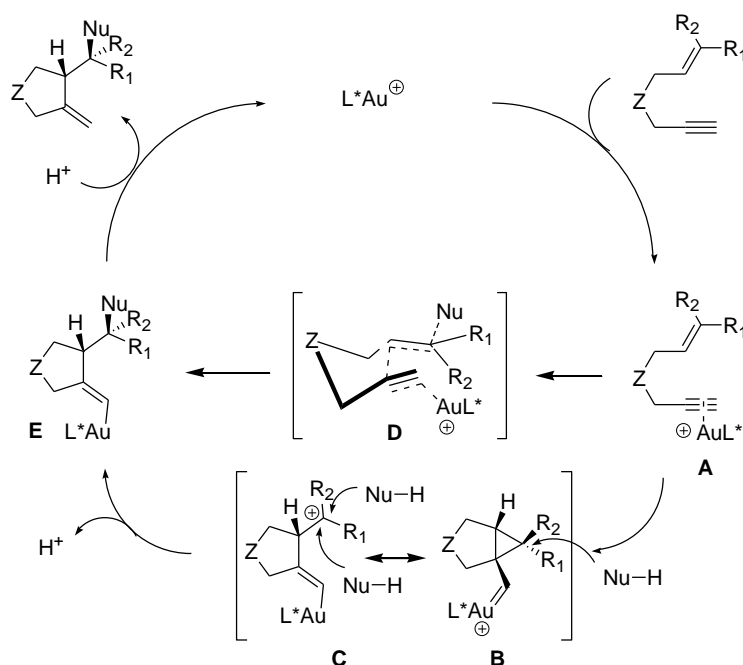


Figure 127

Les complexes d'or permettent de réaliser de nombreuses transformations en l'absence ou en présence d'un nucléophile supplémentaire. Des versions énantiosélectives de ces réactions ont été développées au laboratoire en présence d'un système catalytique optimal employant un complexe cationique bimétallique d'or (I) possédant le ligand chiral 3,5-*t*-Bu₂-4-MeO-MeOBIPHEP pour les réactions de cycloisomérisation avec ou sans nucléophiles supplémentaires. Cependant, l'obtention de bonnes stéréosélectivités avec ce système catalytique pour chaque transformation dépend la fois du substrat (substitution de la chaîne principale de l'énynne et de la chaîne alcényle) et du nucléophile. Les difficultés associées à la synthèse d'analogues du complexe (R)-4-MeO-3,5-(*t*-Bu)₂C₆H₂-MeOBIPHEP(AuCl)₂ pour optimiser les réactions catalytiques de cycloisomérisation nous ont conduit à étudier les systèmes catalytiques basés sur les complexes plan carré dicationiques du platine dont l'environnement chiral peut être aisément modulé par une approche combinatoire.

Partie C : Activation électrophile d'énynes-1,5 et -1,6 par des complexes de platine (II) : Approche combinatoire pour des réactions d'hydroarylation/cyclisation et synthèse de bicyclo[3.1.0]hexanones.

L'emploi de complexes d'or chiraux s'est révélé très performant pour la catalyse asymétrique de réactions de cyclisation d'énynes. Néanmoins, l'énantiosélectivité obtenue dans les réactions de cycloisomérisation est très influencée par la nature du nucléophile et des substituants du substrat. L'optimisation de la structure stéréoélectronique du ligand pour permettre une meilleure induction de la réaction catalytique étant extrêmement difficile d'un point de vue synthétique, une approche impliquant un système catalytique plus modulable a été envisagée. Les complexes de platine possèdent une réactivité vis-à-vis des énynes similaire à celle observée avec les complexes d'or. Dans l'état d'oxydation II, ils possèdent une structure plan carré et quatre sites de coordination (Figure 128). L'activité acide de Lewis carbophile du platine impliquant un seul site de coordination, l'environnement chiral autour du métal résulte des ligands coordonnés sur les trois sites restants. Une méthode combinatoire testant une grande variété de systèmes catalytiques à base de platine a été mise en place afin de pouvoir rapidement évaluer l'influence des combinaisons de ligands sur l'énantiosélectivité des réactions de cycloisomérisation.

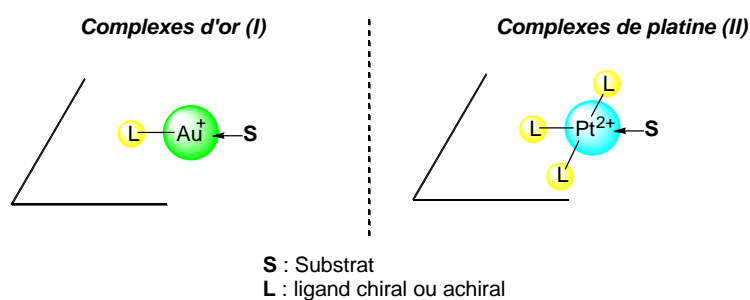


Figure 128

Quelques rappels bibliographiques sur la mise au point de méthodes combinatoires ainsi que sur l'emploi de combinaisons de ligands différents autour d'un centre métallique en catalyse asymétrique seront abordés. La recherche des meilleurs systèmes à base de platine pour ce type de transformation sera développée dans la partie qui va suivre principalement pour des processus domino de cycloisomérisation/addition nucléophile d'énynes-1,6 ainsi que pour des cycloisomérisation d'énynes-1,5.

I. Rappels bibliographiques

Les stratégies combinatoires pour la synthèse d'un très grand nombre de molécules ont été développées dans l'industrie pharmaceutique dans les années 1990 dans l'optique d'accélérer la recherche de nouvelles molécules d'intérêt. Au départ, les stratégies employées consistaient à la réalisation successive de séquences réactionnelles sur des molécules greffées sur un support solide, méthode mise au point par Merrifield trente ans plus tôt,¹⁶⁶ essentiellement pour la synthèse peptidique. Il a alors été possible de synthétiser simultanément une grande variété de molécules (ou librairie de molécules) devant être testées rapidement avec des méthodes appropriées. Récemment,

¹⁶⁶ R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149.

les méthodologies combinatoires ont été étendues à la synthèse de molécules non plus sur support solide mais en solution¹⁶⁷ pour la synthèse de molécules pharmaceutiques.¹⁶⁸ Le principal avantage de cette méthode réside dans le très grand nombre de variantes pouvant être apportées sur les molécules à synthétiser permettant ainsi, après analyses, de reconsidérer si nécessaire le design des dérivés fabriqués et de relancer une grande quantité de réactions en une seule fois.^{167b}

Depuis, les méthodologies combinatoires se sont étendues non plus uniquement à la synthèse de molécules pharmaceutiques mais également à la mise au point de méthodes de formation de molécules. Cette approche a notamment été employée à de nombreuses reprises afin de découvrir rapidement des systèmes catalytiques pour certaines transformations ainsi que pour l'optimisation de procédés catalytiques énantiosélectifs.^{167e,169}

Les paragraphes qui vont suivre vont rendre compte des principaux développements de méthodes combinatoires pour le screening de systèmes métal-ligands en catalyse asymétrique ainsi que des exemples de combinaisons de ligands effectués sur les complexes lors de transformations stéréosélectives et plus particulièrement sur les réactions de cycloisomérisation.

1. Développement de méthodes combinatoires en catalyse asymétrique.

1.1. Stratégies de criblage par méthode combinatoire.

De nouvelles méthodes sont apparues afin de pouvoir générer de nombreuses molécules et de toutes les analyser simultanément. Pour ces méthodes combinatoires,^{167c,e,170} deux stratégies peuvent être envisagées : une synthèse itérative appelée « split-and-mix »¹⁷¹ et une synthèse parallèle.

1.1.1. Criblage par synthèse « split-and-mix ».

La synthèse « split-and-mix », développée au départ pour l'identification de peptides actifs¹⁷² et réalisée en général sur support solide, consiste en la transformation chimique de n portions d'un substrat greffé sur une résine avec un réactif différent par portion. Les n composés greffés sont ensuite mélangés et répartis en n fractions sur chacune d'elles un réactif **A** différent va réagir. A la fin de ces réactions réalisées simultanément, n mélanges de n produits sont obtenus. Une fois encore, n réactifs **B** différents sont ajoutés à chacun des mélanges obtenus précédemment et des mélanges composés de nouveaux produits **AB** sont obtenus. Au total, m réactions différentes

¹⁶⁷ Pour des revues, voir : (a) B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1668. (b) K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1885. (c) B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 2495. (d) S. Dahmen, S. Bräse, *Synthesis*, **2001**, 1431. (e) J. G. de Vries, A. H. M. de Vries, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 799.

¹⁶⁸ (a) E. A. Thomson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 555. (b) K. S. Lam, M. Lebl, V. Krcňák, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 411. (c) R. A. Houghten, D. B. Wilson, C. Pinilla, *Drug Discovery Today*, **2000**, *5*, 276. (d) R. M. Sanchez-Martin, S. Mittoo, M. Bradley, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2004**, *4*, 653. (e) C. Jäkel, R. Paciello, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2912. (f) R. E. Kleiner, C. E. Dumelin, D. R. Liu, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5707.

¹⁶⁹ (a) G. Liu, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7712.

¹⁷⁰ Pour une sélection de revues traitant d'exemples de synthèses de ligands et de tests catalytiques grâce à des méthodes combinatoires, voir : (a) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 284. (b) C. Gennari, U. Piarulli, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3071. (c) K. Ding, H. Du, Y. Yuan, J. Long, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2872. (d) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2556.

¹⁷¹ (a) A. Furka, *Drug Discovery Today*, **2002**, *7*, 1. (b) K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersch, V. J. Hruby, W. M. Kazmierski, R. J. Knapp, *Nature*, **1991**, *354*, 82. (c) R. A. Houghten, C. Pinilla, S. E. Blondelle, J. R. Appel, C. T. Dooley, J. H. Cuervo, *Nature*, **1991**, *354*, 84.

¹⁷² Pour des revues, voir : (a) J. Eichler, *Comb. Chem. High T. Scr.*, **2005**, *8*, 135. (b) O. H. Aina, R. Liu, J. L. Sutcliffe, J. Marik, C. X. Pan, K. S. Lam, *Mol. Pharm.*, **2007**, *4*, 631.

peuvent être réalisées successivement sur n mélanges contenant chacun n produits pour générer une bibliothèque de n^m composés après coupure de la résine (Figure 129).

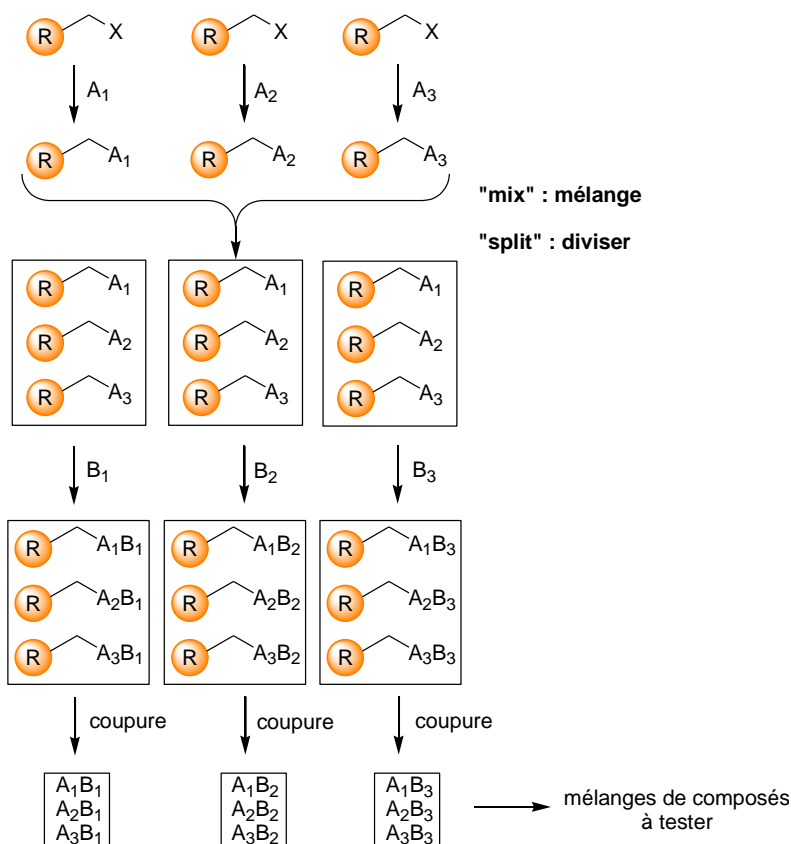


Figure 129

1.1.2. Criblage par synthèse parallèle.

Le terme « combinatoire », destiné au préalable aux synthèses « split-and-mix »,¹⁷³ n'est pas bien défini¹⁷⁴ et les méthodes faisant appel à la synthèse parallèle peuvent être considérées comme « combinatoires », la définition de la chimie « combinatoire » établie par Combs comme « l'emploi des technologies et de l'automatisation pour la synthèse rapide d'un très grand nombre de composés »^{170b} reflétant l'opinion de la majorité des chercheurs dans ce domaine.

La synthèse parallèle consiste, elle, en la répartition du substrat de départ dans n réacteurs puis d'introduire simultanément un réactif A_n différent dans chaque réacteur. A la fin des n réactions, une librairie de n composés est obtenue dans laquelle chaque produit seul peut être analysé par une méthode appropriée (Figure 130).

¹⁷³ (a) F. Balkenkohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2288. (b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 17. (c) S. R. Wilson, A. W. Czarnick, *Combinatorial Chemistry : Synthesis and Application*, Wiley, New-York, **1997**. (d) R. P. Hertzberg, A. J. Pope, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2000**, *4*, 445. (e) R. T. Koehler, S. L. Dixon, H. O. Villar, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 4695.

¹⁷⁴ Voir par exemple : (a) D. P. Curran, P. Wipf, *Chem. Eng. News*, **1997**, *75*, 6. (b) A. W. Czarnick, *Chem. Eng. News*, **1997**, *75*, 7.

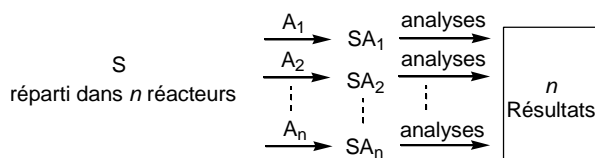


Figure 130

L'avantage de la synthèse « split-and-mix » réside dans le très grand nombre de composés pouvant être obtenus en un minimum de temps comprenant toutes les itérations possibles apportées par le nombre de séquences réactionnelles et le nombre de réactifs employés. Cependant, la caractérisation et l'identification de chaque composé de la librairie nécessite beaucoup de temps et d'efforts. En synthèse parallèle toutes les réactions sont réalisées dans des réacteurs distincts soit manuellement, soit grâce à l'utilisation de systèmes automatisés. En général, cette méthode permet de générer moins de composés que la synthèse « split-and-mix » mais ces derniers sont tout de même obtenus aussi rapidement. En outre, grâce à la synthèse parallèle, chaque composé formé peut directement être analysé selon la méthode souhaitée.

Avec les méthodes combinatoires développées sont apparues de nouvelles méthodes d'analyse permettant d'avoir accès aux rendements et aux excès énantiomériques si nécessaire. En plus des traditionnelles GC et HPLC sont apparues des techniques comme la thermographie infrarouge,¹⁷⁵ la spectrométrie de masse¹⁷⁶ ou encore des analyses par dichroïsme circulaire.

1.2. Applications des méthodes combinatoires à la catalyse asymétrique.

Le succès des méthodes combinatoires en recherche pharmaceutique et en matériaux a encouragé de nombreux groupes à appliquer ces méthodes à la catalyse et plus particulièrement à la catalyse asymétrique.^{167d,168e,177} La méthode « split-and-mix » peut difficilement être appliquée à la catalyse asymétrique¹⁷⁸ car cette approche est basée sur des mélanges de complexes, ce qui rend la détermination de la stéréosélectivité de chaque système catalytique difficile (en général par GC ou HPLC chirale). La solution est alors de réaliser les différents tests catalytiques en synthèse parallèle, c'est-à-dire avec un seul complexe par réacteur pour pouvoir déterminer la stéréosélectivité apportée par chaque système métal-ligand pour la transformation.^{167c,170a}

Dans ce cas, après avoir formé un certain nombre de catalyseurs chiraux par synthèse parallèle, les tests catalytiques peuvent être menés de deux façons différentes : soit la réaction a lieu pour un mélange de substrats avec un catalyseur par réacteur dans un criblage multi-substrat (Figure 131, **méthode 1**), soit chaque réaction catalytique est menée en parallèle avec un substrat et un catalyseur par réacteur dans un criblage parallèle (Figure 131, **méthode 2**). La méthode 1 permet de limiter le nombre de réacteurs et donc de gagner du temps, cependant, elle n'est réalisable que si les substrats **S** sont convertis totalement et proprement en produits **P** et que ces derniers sont tous facilement séparables les uns des autres sur une même colonne par GC ou HPLC chirale. La méthode

¹⁷⁵ (a) G. Gaussorgues, *Infrared Thermography*, Chapman & Hall, Londres, **1994**. (b) J. D. Vincent, *Fundamentals of Infrared Detector Operation and Testing*, Wiley, New-York, **1990**.

¹⁷⁶ R. F. Service, *Science*, **1997**, 277, 474.

¹⁷⁷ Pour des revues traitant du développement de méthodes combinatoires en catalyse asymétrique, voir : (a) J. P. Stambulli, J. F. Hartwig, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2003**, 7, 420. (c) T. Satyanarayana, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 737.

¹⁷⁸ Quelques exemples d'utilisation de la méthode « split-and-mix » sont reportés dans la littérature, voir : (a) S. J. Taylor, J. P. Morken, *Science*, **1998**, 280, 267. (b) A. Berkessel, R. Riedel, *J. Comb. Chem.*, **2000**, 2, 215. (c) J. Tian, G. W. Coates, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3626. (d) M. T. Reetz, T. Sell, A. Meiswinkel, G. Mehler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 790. (e) A. Duursma, R. Hoen, J. Schuppan, R. Hulst, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3111. (f) C. Markert, A. Pfalz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 2494. (g) K. Ding, *Chem. Commun.*, **2008**, 909.

2 permet de gagner du temps sur les analyses effectuées car la recherche de conditions de séparation pour les produits par HPLC ou GC chirale est plus rapide qu'avec la méthode 1.

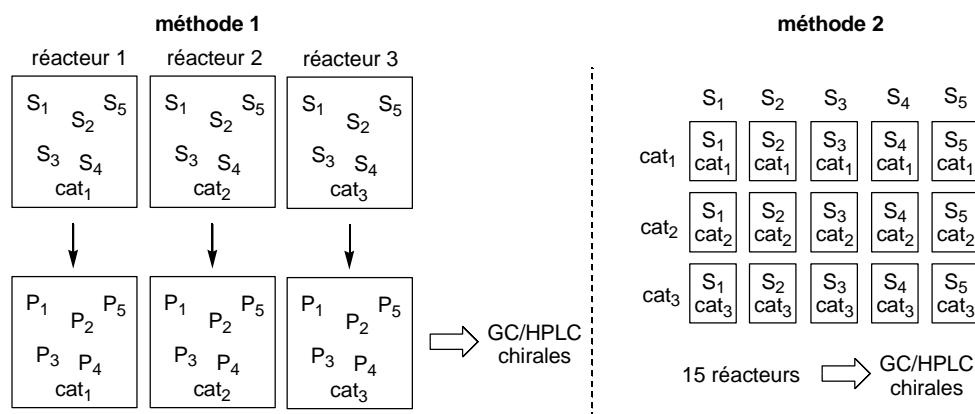


Figure 131

De nombreux exemples de la littérature permettent d'illustrer la méthode de criblage multi-substrat dans des procédés combinatoires.¹⁷⁹ Cette méthode de criblage multi-substrat a été mise au point pour la première fois par le groupe de Kagan pour des réactions de réduction de cétones catalysées par un dérivé organoboré chiral (Figure 132).¹⁸⁰ Dans cette étude, des cétones sont mélangées pour former des groupes de réactifs, qui sont ensuite soumis à l'action d'un unique catalyseur. La mise au point de conditions analytiques par HPLC chirale séparant tous les alcools a permis de valider cette approche et d'envisager son étendue sur des tests catalytiques combinatoires.

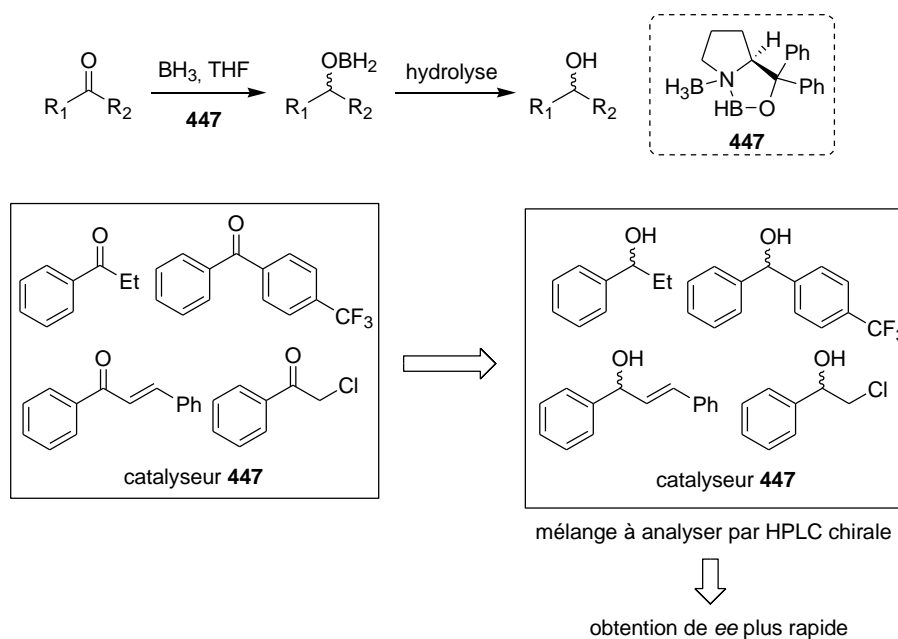


Figure 132

¹⁷⁹ (a) T. Vries, H. Wynberg, E. van Echten, J. Koek, W. Ten Hoewe, R. M. Kellogg, Q. B. Broxterman, A. Minaard, B. Kaptein, S. van der Sluis, L. Hulshof, J. Kooistra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2349. (b) A. J. Brouwer, H. J. van der Linden, R. M. J. Liskamp, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1750. (c) A. Duursma, A. J. Minaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5773. (d) C. J. Cobley, J. Klosin, C. Qin, G. T. Whiteker, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3277. (e) H. Bernsmann, M. van den Berg, R. Hoen, A. J. Minaard, G. Mehler, M. T. Reetz, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 943. (f) T. Irrgang, T. Schareina, R. Kempe, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2006**, *257*, 48. (g) S. Zeror, J. Collin, J.-C. Fiaud, L. A. Zouioueche, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 197.

¹⁸⁰ X. Gao, H. B. Kagan, *Chirality*, **1998**, *10*, 120.

La réaction d'addition stéréosélective de diéthylzinc en présence d'un complexe de titane sur des aldéhydes est un autre exemple d'approche combinatoire employant une méthode de criblage multi-substrat. Cette réaction, largement décrite en synthèse classique dans la littérature,¹⁸¹ a été choisie par le groupe de Gennari et Piarulli pour tester des ligands préparés par synthèse parallèle sur résine.¹⁸² Dans un premier temps, les ligands utilisés en quantité catalytique dans la réaction sont préparés par synthèse parallèle et isolés grâce à une méthode d'extraction sur phase solide (SPE) en utilisant deux amines greffées sur une résine, la première catalysant la réaction de couplage puis capturant l'acide chlorhydrique libéré et la seconde permettant de retenir l'excès de chlorure d'acide par réaction avec ce dernier avant filtration (Figure 133). Une bibliothèque de trente ligands a pu être ainsi synthétisée et testée dans des réactions d'addition de diéthylzinc sur des aldéhydes assisté par un complexe de titane.

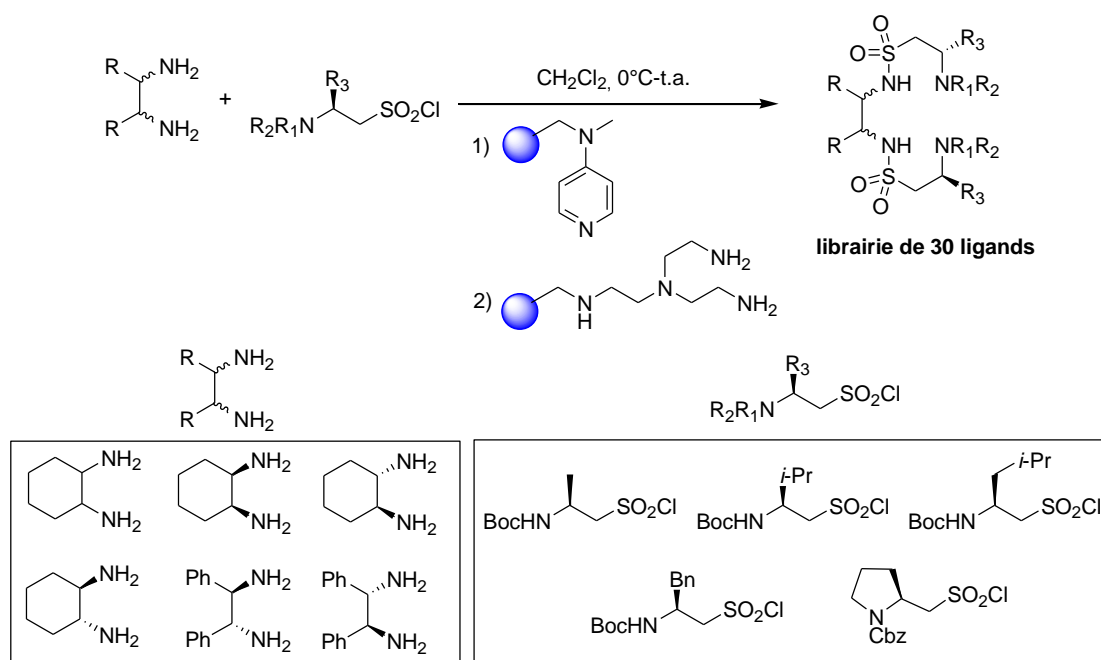


Figure 133

Les tests catalytiques ont alors été réalisés par criblage multi-substrat en introduisant dans trente réacteurs différents, les complexes métalliques, un ligand différent pour chaque réacteur et quatre aldéhydes (Figure 134). Après réaction, trente mélanges d'alcools sont obtenus puis chaque mélange est alors injecté sur une colonne chirale par chromatographie en phase gazeuse pour évaluer l'efficacité de chaque ligand. Les chromatogrammes, présentant huit pics séparés représentant chaque énantiomère des alcools obtenus montrent d'excellents excès énantiomériques. Les meilleurs excès énantiomériques (*ee* 96%) sont obtenus pour les aldéhydes grâce au ligand formé à partir de (*S,S*)-cyclohexyl-1,2-diamine et du chlorure de sulfonyle substitué par un groupement benzyle et dont l'amine est protégée par un groupement Boc (Figure 134).

¹⁸¹ Pour une sélection d'exemples, voir : (a) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Yoshioka, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7095. (b) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5691. (c) X. Zhang, C. Guo, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4947. (d) C. Lutz, P. Knochel, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7895. (e) D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2479. (f) M. Cernerud, A. Skinning, I. Bérgère, C. Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3437. (g) C. Halm, M. J. Kurth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 510.

¹⁸² C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, C. A. G. N. Montalbetti, R. F. W. Jackson, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5312.

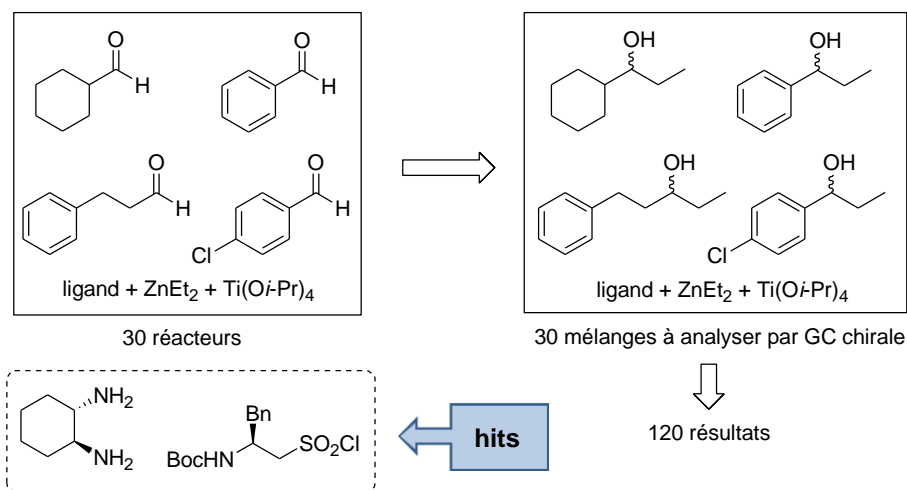


Figure 134

L'emploi d'une méthode de criblage parallèle a été effectué pour de nombreuses études en catalyse asymétrique pour rechercher des systèmes catalytiques performants favorisant la synthèse de nouvelles molécules avec de bonnes stéréosélectivités.^{167d,168e,170b} Un exemple illustrant cette méthode a été réalisé par le groupe de Lefort et de Vries pour la recherche des meilleurs phosphoramidites capables de générer des amines chirales avec les meilleurs excès énantiomériques possibles par hydrogénation asymétrique de β -acétamidoacrylates catalysée par des complexes de rhodium.¹⁸³ Une bibliothèque de trente-deux phosphoramidites a été synthétisée dans un premier temps par synthèse parallèle en solution. Le chlorophosphite du (*R*)-BINOL et les amines nécessaires à la synthèse des ligands sont stockés en solution dans le toluène et après injection de la quantité souhaitée de ces solutions et agitation grâce à un système automatisé, les ligands sont formés en parallèle en présence de triéthylamine permettant de capturer l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction. Une filtration en parallèle permet d'avoir les ligands chiraux en solution prêts à l'emploi (Figure 135).

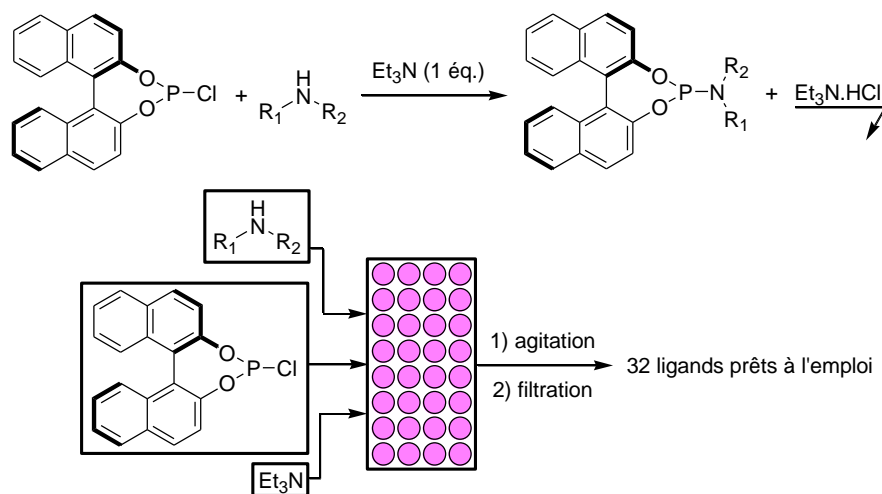
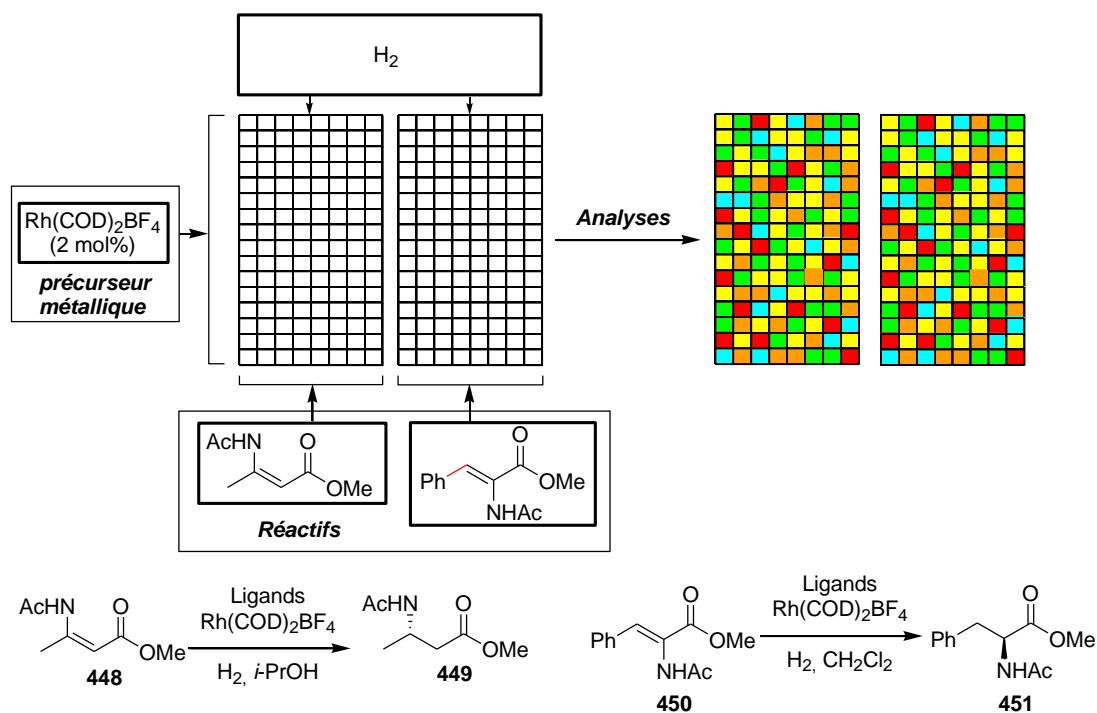


Figure 135

Les ligands formés sont alors utilisés dans deux réactions d'hydrogénation de β -acétamidoacrylates catalysées par un complexe de rhodium. Dans deux racks de trente-deux réacteurs sont placés le complexe $Rh(COD)_2BF_4$, les ligands en solution dans un rapport ligand/Rh (2:1) et le substrat en solution dans le solvant de réaction. Chaque transformation, réalisée en parallèle pour chaque ligand, est effectuée dans un réacteur automatisé (Figure 136). Les valeurs

¹⁸³ L. Lefort, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1733.

d'excès énantiomériques sont déterminées par GC chirale par injection des amines **449** et **451** obtenues les unes après les autres. Pour les deux réactions d'hydrogénation, de bons excès énantiomériques jusqu'à 95% sont obtenus pour des phosphoramidites possédant un motif amine tertiaire substitué par des groupements aliphatiques.



Les méthodes combinatoires mises au point ces vingt dernières années ont permis de découvrir bien plus rapidement des systèmes catalytiques chiraux capables de transformer une grande gamme de substrats en molécules chirales avec d'excellentes stéréosélectivité. Les synthèses parallèles sont les plus simples à mettre en œuvre en catalyse asymétrique lorsqu'on souhaite évaluer l'efficacité de catalyseurs variés. Au laboratoire, nous avons voulu utiliser l'une de ces méthodes afin de cribler rapidement un grand nombre de conditions catalytiques afin d'adapter l'environnement chiral de catalyseurs de platine en fonction des substrats de réactions d'hydroarylation/cyclisation.

2. Association de ligands pour des réactions stéréosélectives.

Pour les réactions de cycloisomérisation domino d'énynes-1,6 catalysées par des complexes de platine, le meilleur système employant trois ligands monodentes identiques autour de l'atome de platine consiste en l'utilisation de la monophosphine chirale Ph-BINEPINE. Dans ces conditions, les produits de processus domino en présence de nucléophiles aromatiques, d'eau ou d'alcools peuvent être isolés avec des excès énantiomériques compris entre 70% et 96% (Chapitre 1, Partie A. II. 1. et 3.).

Nous avons envisagé de faire varier l'environnement chiral autour du centre métallique en remplaçant deux ligands monodentes par un ligand bidenté (Figure 137). Les paragraphes qui vont suivre retracent quelques exemples de réactions pour lesquelles une combinaison de ligands bidenté et monodente est employée en catalyse asymétrique.¹⁸⁴ Nous nous concentrerons principalement sur les transformations catalysées par des complexes de platine.

¹⁸⁴ (a) P. Y. Toullec, V. Michelet, *Curr. Org. Chem.*, **2010**, *14*, 1245.



Figure 137

2.1. Combinaison d'un ligand bidente chiral et d'un ligand halogénure.

La combinaison entre un ligand bidente et un ligand monodente sur un complexe plan carré est peu décrite dans la littérature pour des transformations énantiosélectives. La première description d'une combinaison de tels ligands a été réalisée par le groupe de Strukul pour des réactions de Diels-Alder énantiosélectives catalysées par des complexes de palladium (II) et de platine (II).¹⁸⁵ En combinant un ligand (*R*)-BINAP et un ligand chlorure autour d'un atome de platine, le produit **454** résultant de la cycloaddition [4+2] *endo* du cyclopentadiène **452** et du prop-2-èn-1-al **453** est obtenu avec un excès énantiomérique modéré de 49% (Figure 138). Le mécanisme de cette transformation commence par l'activation de l'aldéhyde par un complexe cationique de platine formant l'intermédiaire **457**. L'alcène réalise ensuite une réaction de cycloaddition de Diels-Alder générant le dérivé **458** qui évolue vers le produit désiré en régénérant le catalyseur.

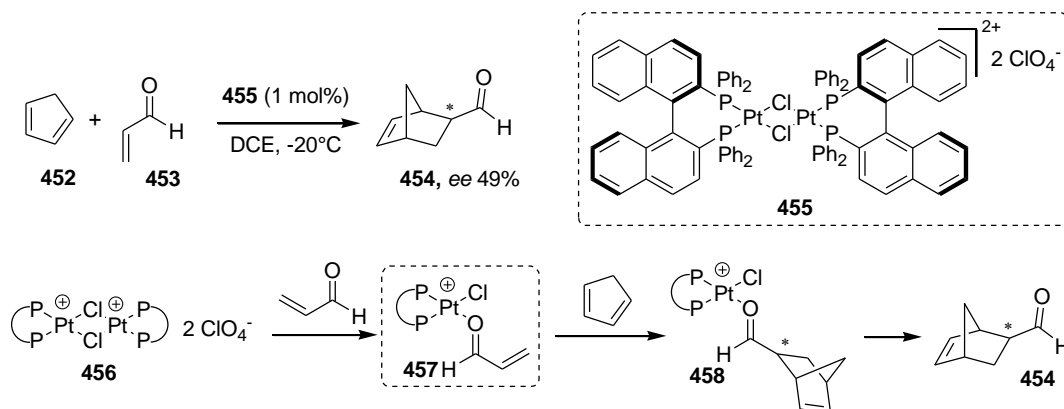


Figure 138

Le groupe de Widenhoefer a réalisé une réaction de cycloisomérisation de diène en présence de complexes de platine portant un ligand bidente chiral et un ligand chlorure sur l'atome de platine.¹⁸⁶ L'association du ligand (*S*)-**380** et du chlorure permet de convertir par exemple le diène **459** en molécule tricyclique **460**, dont la stéréochimie du carbone asymétrique n'a pas été déterminée, avec un rendement de 93% et un excès énantiomérique de 90% (Figure 139).

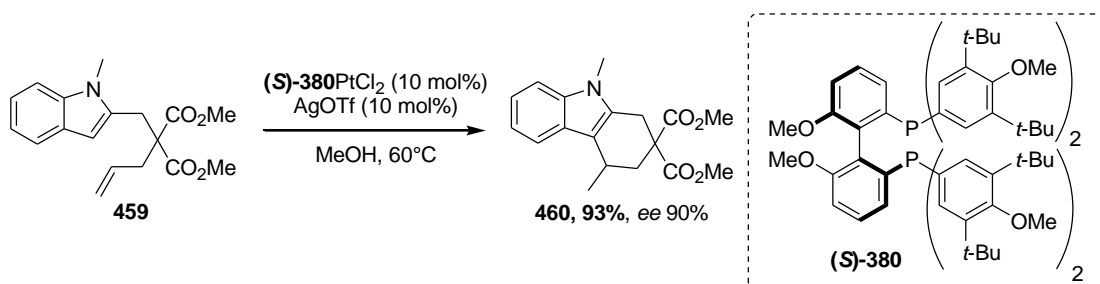


Figure 139

¹⁸⁵ K. Pignat, J. Vallotto, F. Pinna, G. Strukul, *Organometallics*, **2000**, *19*, 5160.

¹⁸⁶ X. Han, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3801.

Les réactions de cycloisomérisation impliquant un dérivé carbonyle jouant le rôle de nucléophile sont aussi menées de manière stéréosélective grâce à cette stratégie. La combinaison d'un ligand bidente chiral et d'un ligand chlorure a permis au groupe d'Iwasawa de réaliser des réactions de cycloaddition [3+2] inter- ou intramoléculaires asymétriques catalysées par des complexes de platine.¹⁸⁷ De nombreux oxabicyclo[3.2.1]octanes peuvent ainsi être synthétisés à partir d'ynones et d'éthers d'énols grâce à un complexe de platine portant un ligand chlorure et un dérivé du ligand Walphos **463**. L'ynone **461** a pu être convertie en composé bicyclique **462** en présence d'un éther d'énol avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique de 93% (Figure 140).

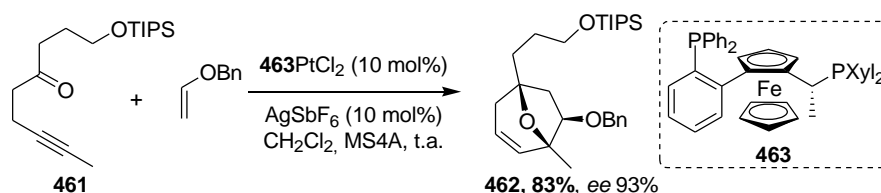


Figure 140

2.2. Combinaison d'un ligand bidente et d'un ligand monodente.

Un des premiers exemples de réaction de cycloisomérisation de diènes catalysée par des complexes de platine et employant une combinaison d'un ligand bidente chiral et d'un ligand monodente achiral a été reportée par le groupe de Gagné.¹⁸⁸ L'emploi d'un ligand tridentate entourant l'atome de platine pour réaliser de telles transformations avec des diènes-1,6 et -1,7 avait précédemment été décrit (Figure 141).¹⁸⁹

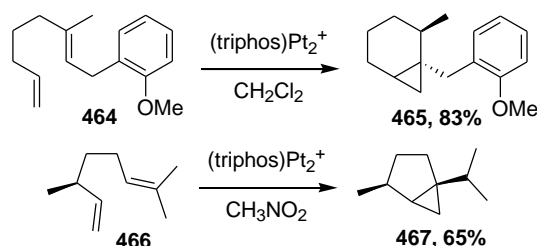


Figure 141

La synthèse de ligands tridentates étant difficile surtout en ce qui concerne des analogues chiraux, l'équipe de Gagné a remplacé le ligand tridentate par une combinaison d'un ligand monodente et d'un ligand bidente pour réaliser les réactions de cycloisomérisation de diènes en version énantiosélective. Aussi, les auteurs ont choisi d'utiliser des diphosphines chirales, ligands couramment employés en catalyse asymétrique, en combinaison avec la triméthylphosphine pour induire de bonnes stéréosélectivités pour les réactions de cycloisomérisation de diènes. Le composé **464** est par exemple transformé en molécule bicyclique **465** en présence du complexe (*R*)-**468** formé *in situ* à partir d'iodure de platine (II), de triméthylphosphine et de la diphosphine chirale (*R*)-Xylyl-BINAP avec un rendement de 92% et un excellent énantiomérique de 91% (Figure 142).

¹⁸⁷ K. Ishida, H. Kusama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 8842.

¹⁸⁸ J. A. Feducia, A. N. Campbell, M. Q. Doherty, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13290.

¹⁸⁹ (a) W. D. Kerber, M. R. Gagné, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3379. (b) W. D. Kerber, J. H. Koh, M. R. Gagné, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3013.

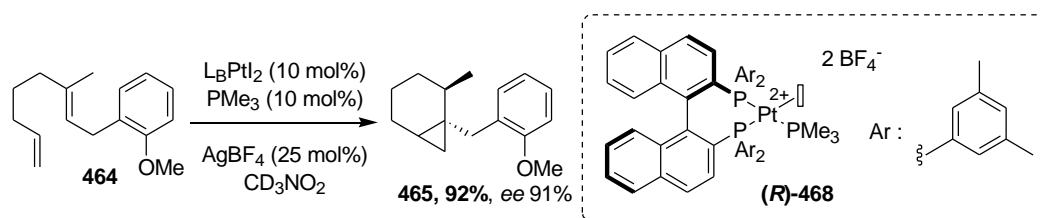


Figure 142

Cette stratégie a également été employée pour la synthèse stéréosélective d'azabicyclo[4.1.0]heptènes par cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée par des complexes de platine. Le groupe de Marinetti a décrit la synthèse de complexes de platine plan carré possédant un ligand bidentate chiral Me-DuPhos et CHIRAPHOS et associé à un ligand carbène NHC.^{63a,c} L'un de ces complexes **469** a été utilisé pour la cycloisomérisation de l'énynne **91** avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique de 56% (Figure 143, Eq. 1). De meilleurs excès énantiomériques sont obtenus grâce à un complexe de platine comportant un ligand bidentate achiral et la monophosphine chirale (*S*)-PhBINEPINE.^{63b} Grâce à ce complexe, l'énynne **91** a été transformé en bicyclo[4.1.0]heptène **92** avec un rendement de 90% et un excès énantiomérique de 96% (Figure 143, Eq. 2).

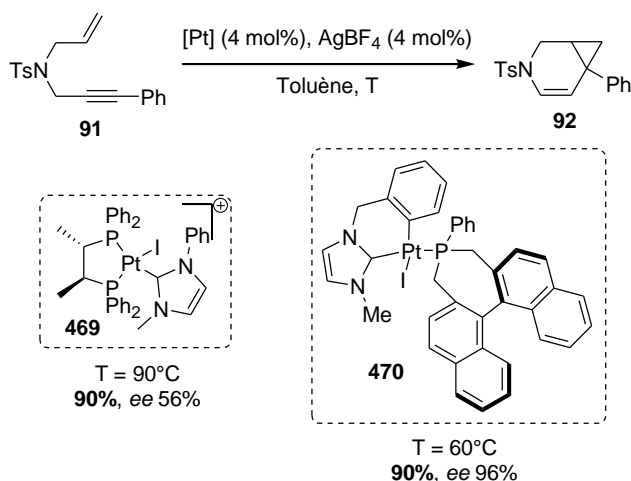


Figure 143

Grâce à une approche combinatoire, nous avons alors voulu rechercher de nouveaux systèmes catalytiques en modulant l'environnement chiral autour de complexes de platine (II) pour des réactions présentant encore des verrous technologiques. La mise au point d'une méthode combinatoire dans le cas des réactions d'hydroarylation/cyclisation comme réaction modèle sera discutée dans le paragraphe suivant.

II. Approche combinatoire pour des réactions domino d'hydroarylation/cyclisation catalysées par des complexes chiraux de platine(II).

Dans le cas de réactions de cycloisomérisation domino d'énynes-1,6 en présence d'un nucléophile externe catalysées par des complexes d'or ou de platine, nous nous sommes penchés sur la mise au point d'une méthode combinatoire permettant de déterminer rapidement l'excès énantiomérique de ces transformations en présence de complexes de platine pour chaque système catalytique.

1. Mise au point du procédé combinatoire.

Afin de pouvoir réaliser plusieurs dizaines de réactions en une fois, un procédé reproductible et simple a dû être mis en place. Dans les procédures expérimentales décrites au laboratoire pour des réactions domino impliquant des complexes de platine,^{97a,126} l'espèce dicationique de platine est formé *in situ*. Dans un premier temps, deux ligands sont greffés sur une molécule de PtCl₂ dans le dioxane à 60°C. Selon les ligands greffés, cette opération peut prendre plus ou moins de temps, ce qui n'est pas approprié pour mettre en place un procédé combinatoire. Aussi pour contourner cette difficulté, les complexes dichlorés de platine possédant un ligand bidenté ont été au préalable synthétisés et isolés, l'avantage étant que la très grande majorité de ces complexes, contrairement parfois à leurs ligands respectifs, sont stables à l'air et à température ambiante (Figure 144, étape (i)).

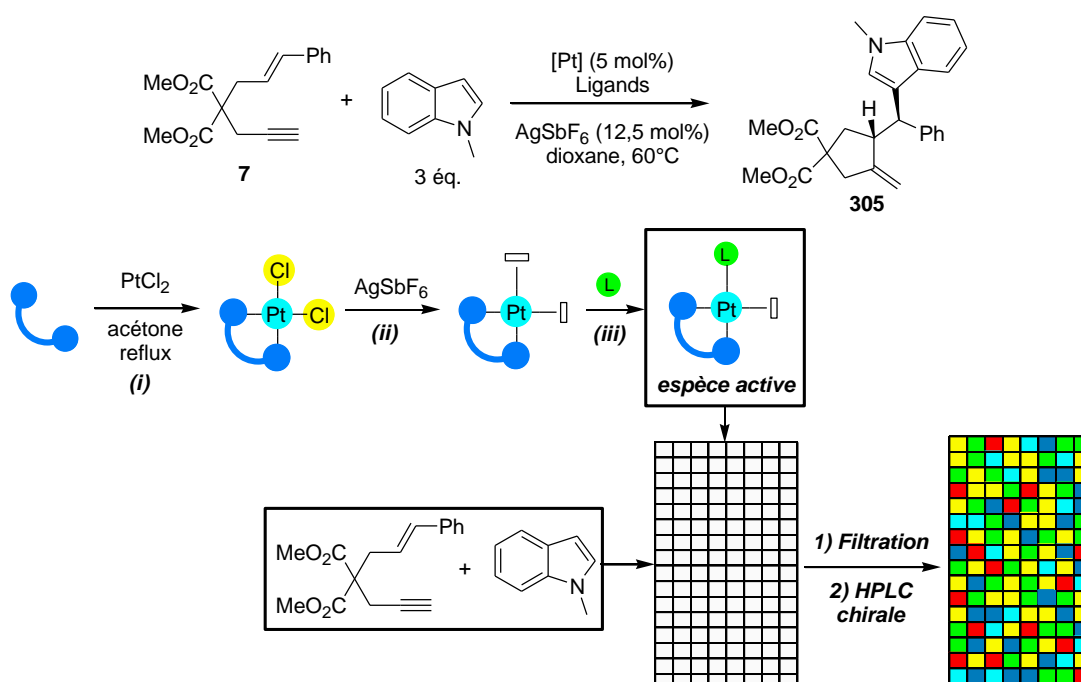


Figure 144

La deuxième étape impliquait la formation du complexe dicationique en présence d'un sel : l'hexafluoroantimonate d'argent (V).^{97a,126} Ce dernier étant très hygroscopique, nous avons envisagé pour une meilleure précision et une meilleure reproductibilité de peser dans les piluliers servant de réacteur sous atmosphère inerte en boîte à gants. Sous système étanche, les piluliers peuvent être conservés quelques semaines à température ambiante (Figure 144, étape (ii)).

Dans une troisième étape, le dernier ligand (1 éq./Pt) est introduit pour venir chélater le complexe dicationique de platine à 60°C, laissant un site de coordination libre pour le substrat. Cette étape est assez rapide, le point éventuellement délicat pour une méthodologie combinatoire étant la pesée de ces ligands du fait de leur sensibilité et du temps nécessaire à l'opération. Ces derniers n'étant pas tous solubles dans le dioxane, une solution de ligands dans ce solvant n'a pas été envisagée afin d'établir le même protocole pour tous les ligands utilisés. Ils ont donc été pesés avant leur introduction lorsque ces derniers n'étaient pas ou peu sensibles à l'air. Seule une solution du ligand **(R,R)-495** a été réalisée car c'est le seul ligand sous la forme d'une huile et non d'un solide (Figure 144, étape (iii)).

La dernière étape de la manipulation est l'introduction du nucléophile externe et du substrat. Le 1-méthylindole étant liquide, son prélèvement peut être réalisé grâce à une microsiringue (Figure 145a). Ce dernier est introduit en excès (trois équivalents) suite à l'optimisation réalisée

précédemment à propos de la quantité de nucléophile à introduire.¹²⁵ Le substrat étant une huile, une solution de concentration connue dans le dioxane a été réalisée pour une introduction du substrat grâce à une seringue.

Le traitement classique consistait en la filtration sur silice du milieu réactionnel dilué dans de l'éther diisopropylique puis le filtrat était purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant éther de pétrole/acétate d'éthyle (8:2). Ne pouvant réaliser toutes les colonnes rapidement, une méthode différente de traitement et de purification a été mise en place pour s'adapter au procédé combinatoire. Différentes méthodes ont été examinées sur une expérience test entre le substrat **7** et le 1-méthylindole et la méthode de purification optimisée a consisté en une double filtration sur silice avec des volumes d'éluant précis. L'excès de 1-méthylindole étant plus apolaire que le substrat éventuel restant qui, lui, est plus apolaire que le produit, le nucléophile externe et le substrat peuvent être éliminés en majeure partie lors d'une première filtration sur cartouche de 8 mm de diamètre contenant deux centimètres de silice avec six millilitres d'un éluant hexane/alcool isopropylique de qualité HPLC (9:1) (Figure 145b). La même cartouche est gardée en changeant le récipient de filtration et à nouveau 4 millilitres d'éluant sont passés pour récupérer le produit d'hydroarylation/cyclisation ainsi que des traces de 1-méthylindole restant (Figure 145c). Les solvants utilisés comme éluant sont de qualité HPLC pour pouvoir réaliser directement des échantillons à injecter en HPLC sur colonne chirale à partir du second filtrat.



De gauche à droite : a) réactions à 60°C, b) première filtration (1-méthylindole et substrat éventuel), c) seconde filtration (produit final et traces de 1-méthylindole).

Figure 145

Afin de valider la méthodologie employée, une réaction test impliquant le système $\text{PtCl}_2/(\text{R})$ -PhBINEPINE (1:3) a été menée dans les conditions de chimie en parallèle, c'est-à-dire dans un pilulier, mais en présence de trois équivalents de ligand (R) -PhBINEPINE. Cette dernière a conduit au produit d'hydroarylation/cyclisation souhaité avec un excès énantiomérique de 92% similaire à celui obtenu dans des conditions non-combinatoires (Figure 146).¹²⁶ La méthode combinatoire est donc validée.

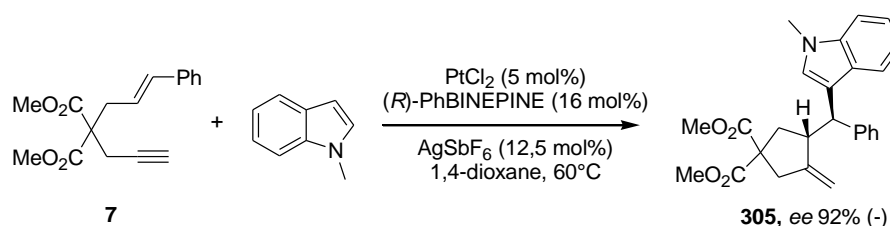


Figure 146

Le procédé ayant été mis en place, nous nous sommes intéressés à la synthèse des complexes de platine.

2. Synthèse des complexes précurseurs de platine(II).

Les complexes précurseurs de platine ont été synthétisés au préalable pour être utilisés dans le procédé combinatoire. Ces derniers sont obtenus simplement en une étape à partir de chlorure de platine (II) et d'une diphosphine au reflux de l'acétone pendant la nuit. Une librairie de diphosphines chirales par atroposomérie comme les dérivés biphenyles ((*R*)-4-MeO-3,5-(*t*-Bu)₂C₆H₂-MeOBIPHEP¹⁹⁰ et (*S*)-4-CF₃C₆H₄-MeOBIPHEP¹⁹¹) ou le BINAP, chirales planes comme les dérivés du Phanephos, dont la chiralité est portée par un atome de carbone comme les dérivés des DuPhos ou du JosiPhos et dont la chiralité est portée par l'atome de phosphore comme le Tangphos ou le Dipamp ont été employées pour synthétiser les complexes de platine dichlorés correspondants. De façon générale, tous les complexes synthétisés ont pu être isolés avec d'excellents rendements compris entre 87% et 100% (Figure 147).

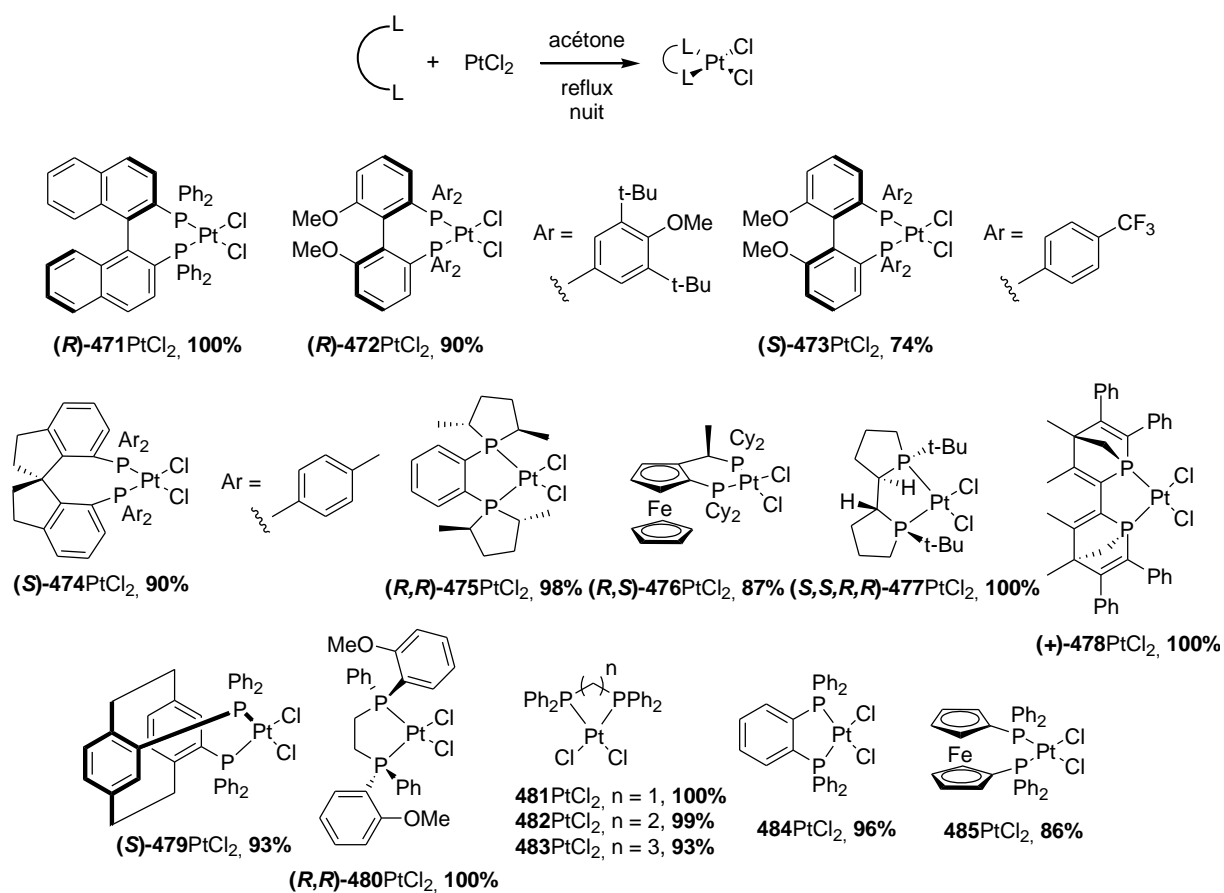


Figure 147

Des complexes achiraux de platine portant des ligands bidentes diphénylphosphinoalcano (dppx), diphénylphosphinobenzène (dppbz) ou diphénylphosphinoferrrocène (dppf) ont également été synthétisés avec d'excellents rendements compris entre 86% et 100% afin d'étudier l'influence d'une combinaison d'un ligand monodente chiral et d'un ligand bidente achiral sur l'énantiosélectivité des réactions de cycloisomérisation domino (Figure 147).

¹⁹⁰ Ligand offert par la société Hoffmann-LaRoche.

¹⁹¹ La synthèse de ce complexe a été effectuée par M. F. Le Boucher d'Hérouville, voir : L. Leseurre, F. Le Boucher d'Hérouville, K. Püntener, M. Scalone, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3250.

3. Criblage de systèmes platine-ligands pour une réaction test.

Le criblage de ligands pour sélectionner les meilleurs systèmes catalytiques a été réalisé pour une réaction de cycloisomérisation test entre l'ényne-1,6 **7** et le 1-méthylindole. Différentes combinaisons de phosphines chirales ou non ont été criblées : d'abord lorsque l'information chirale est portée par le ligand bidenté, ensuite lorsque des ligands monodentes chiraux sont employés et finalement lorsque l'information chirale est portée sur chacun des ligands bidenté et monodente.

3.1. Combinaison d'un ligand bidenté chiral et d'un ligand monodente achiral.

Dans un premier temps, des ligands chiraux bidentés et des ligands achiraux monodentes ont été combinés dans des réactions d'hydroarylation/cyclisation.¹²⁶ Les ligands bidentés employés sont ceux pour lesquels la synthèse des complexes de platine chlorés a été réalisée (Figure 147). Les ligands monodentes achiraux sont des phosphines de richesse électronique et encombrement divers comme des tri(cyclo)alkylphosphines **486** et **491** ou des triarylpshosphines **487** et **490**. Les ligands XPhos **488** et triphénylphosphole **499** ont également été intégrés dans la bibliothèque de ligands (Figure 148).

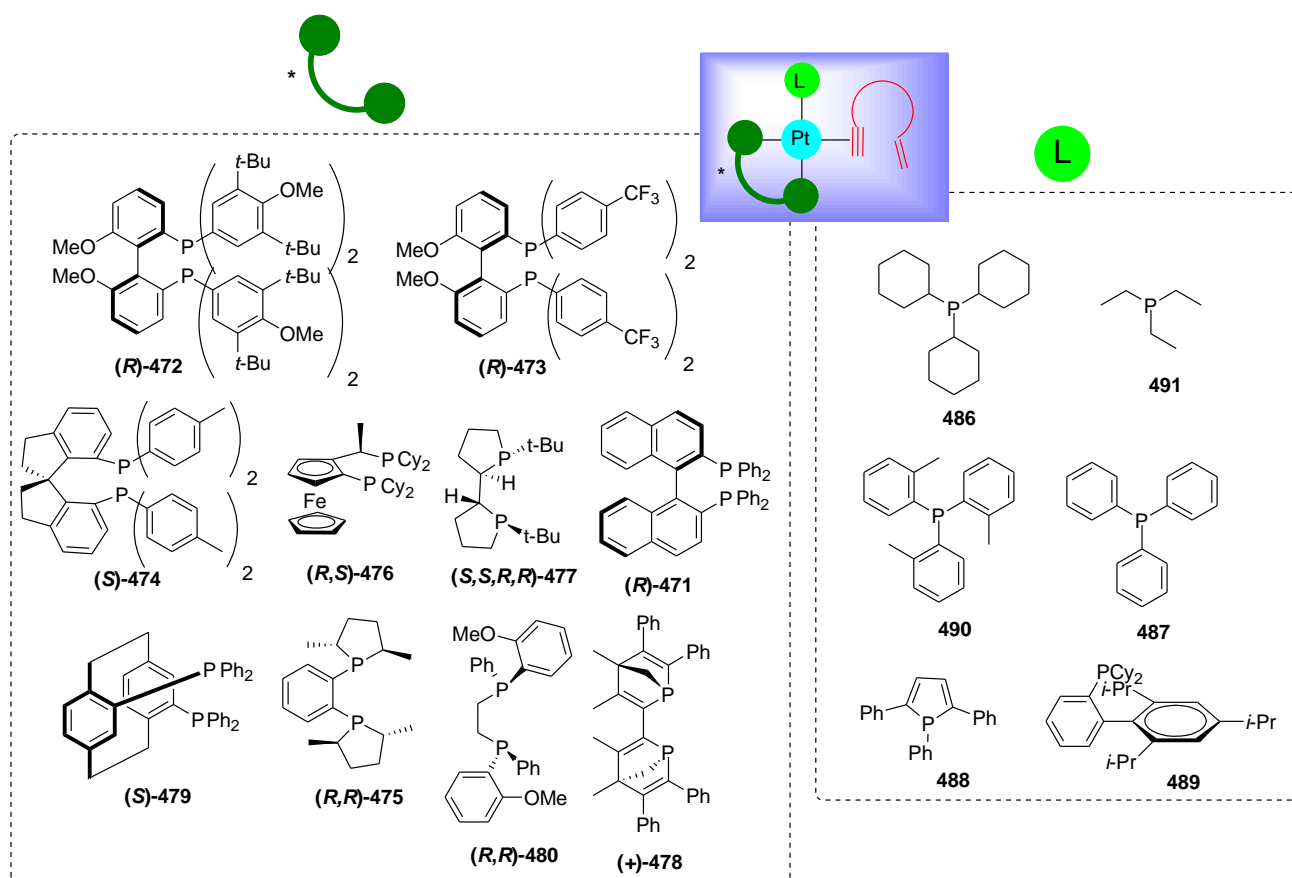


Figure 148

Le substrat test **7** a alors été engagé dans un processus domino avec le 1-méthylindole selon la procédure combinatoire décrite précédemment (Figure 149). Les excès énantiomériques sont reportés selon un code couleur allant du bleu pour les excès les plus faibles au rouge pour les excès les plus forts.

Quel que soient les combinaisons de ligands effectuées, les excès énantiomériques pour la réaction test d'hydroarylation/cyclisation sont faibles et ne dépassent jamais 30% ee. Dans deux cas faisant intervenir le ligand monodente triphénylphosphole, la réaction n'a pas lieu. Ceci est

probablement dû à la répartition des ligands dans l'espace empêchant l'alcyne d'approcher le centre métallique.

L'approche consistant en la combinaison d'un ligand monodente achiral et d'un ligand bidenté chiral ne semble pas la plus appropriée pour permettre la synthèse du dérivé cyclique **305** avec un bon stéréocontrôle de la réaction domino d'hydroarylation/cyclisation. Une autre approche possible consiste en la modification de la place de l'information chirale sur le catalyseur.

De nouveaux essais seront décrits dans le paragraphe suivant dans lequel l'information chirale se situe sur le ligand monodente au lieu de se trouver sur le ligand bidenté.

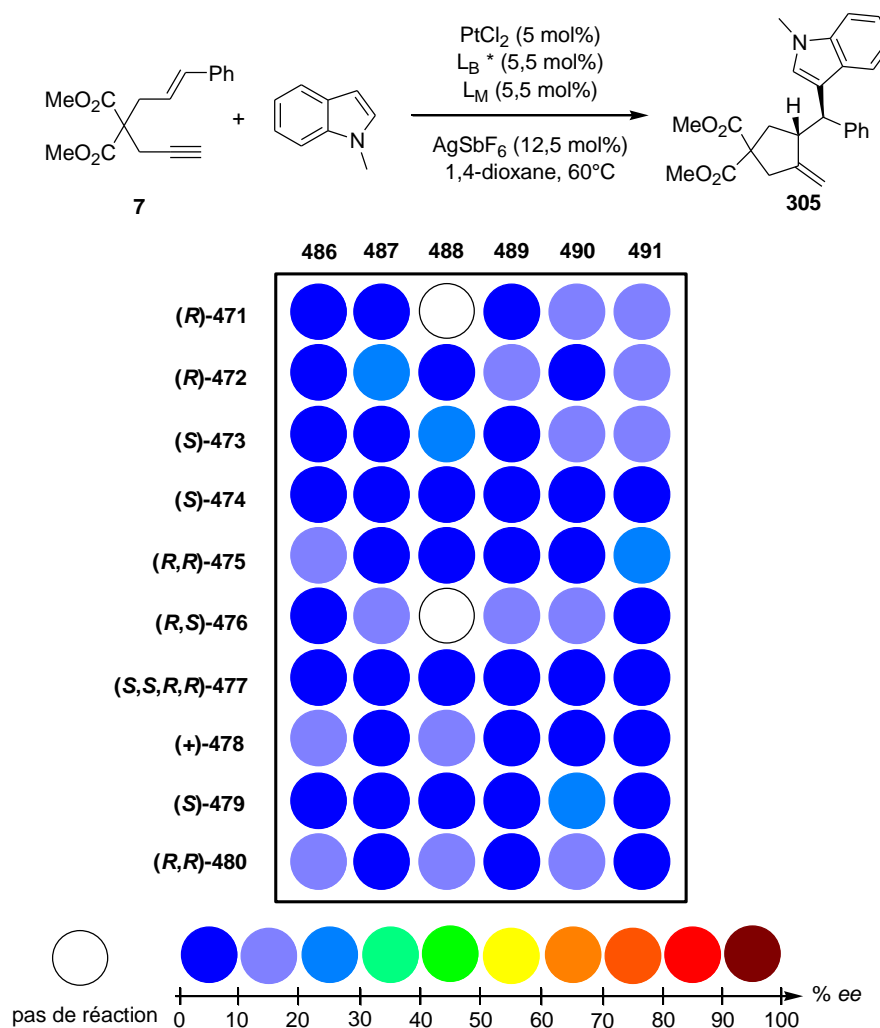


Figure 149

3.2. Combinaison d'un ligand bidenté achiral et d'un ligand monodente chiral.

Des combinaisons de ligands bidentes achiraux et de ligands monodentes chiraux ont été testés pour des processus domino cycloisomérisation/addition nucléophile. Cette fois, la bibliothèque de ligands comprend des ligands bidentes achiraux de type diphénylphosphinoalcane (dppm **481**, dppe **482** et dppp **483**), diphénylphosphinobenzène **484** et diphénylphosphinoferrrocène **485** dont les complexes de platine chlorés correspondants ont été synthétisés au préalable (Figure 147). Elle comprend également des ligands monodentes chiraux phosphorés comme des phosphoramidites ((R)-PipPhos **(R)-497** et **(R)-498**), des monophosphines chirales par atropoisomérisation

((*R*)-MOP (**R**)-492, (*R*)-PhBINEPINE (**R**)-493¹⁹² et (*R*)-SITCP (**R**)-499), des phosphines dont la chiralité est portée par un atome de carbone ((*S*)-NMDPP (**S**)-494 et (**R**)-495) et une phosphite encombrée (**R**)-496¹⁹³ (Figure 150).

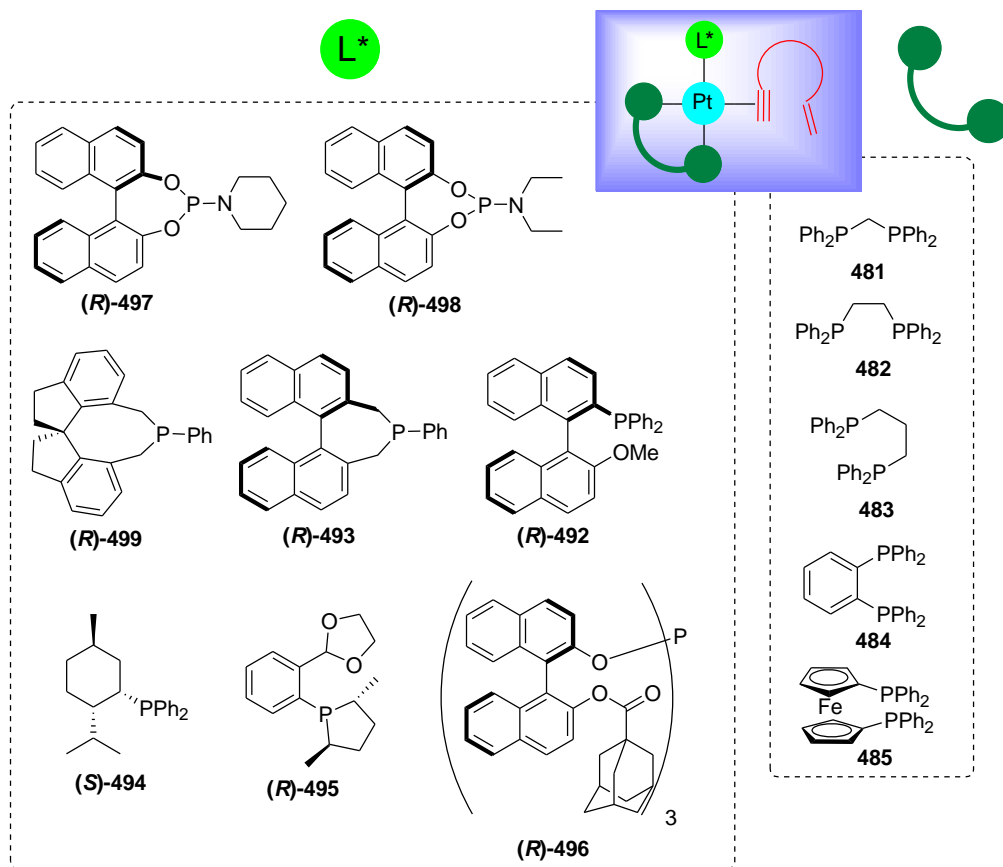


Figure 150

La réaction test d'hydroarylation/cyclisation engageant le substrat standard **7** et le 1-méthylindole a été menée avec des systèmes catalytiques résultant de l'association de tous ces ligands. Les excès énantiomériques sont reportés dans la Figure 151 selon le même code couleur que celui utilisé précédemment.

La méthodologie combinatoire mise au point a permis de mettre en évidence plusieurs hits, indiquant les combinaisons de ligands favorisant le contrôle de l'énantiosélectivité de la réaction test. Quel que soit le ligand bidentate achiral employé, l'utilisation de (*R*)-PhBINEPINE (**R**)-493 conduit dans chaque cas à des excès énantiomériques supérieurs à 80% avec un maximum de 92% *ee* atteint pour une combinaison (*R*)-PhBINEPINE/dppe (Figure 151).¹²⁶ Ce dernier résultat est identique à celui obtenu en présence de trois équivalents de PhBINEPINE chirale (Figure 146). Cela signifie d'abord que trois équivalents de ligand chirale ne sont absolument pas nécessaires pour avoir un bon stéréocontrôle de la réaction, un seul suffit. Cela signifie également qu'il est possible de moduler la forme de l'environnement chiral autour du métal en fonctions des substrats pour obtenir les meilleures valeurs d'excès énantiomérique possibles.

D'autres hits ont été identifiés avec le ligand (*R*)-SITCP mais seulement en combinaison avec les ligands **484** et **485** avec des valeurs d'excès énantiomérique supérieures à 80% avec un maximum de 90% *ee* atteint pour la combinaison (*R*)-SITCP/dppbz (Figure 151).

¹⁹² (a) S. Gladiali, A. Dore, D. Fabbri, O. de Lucchi, M. Manassero, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1994**, 5, 511. (b) ligand préparé par l'équipe du Pr. S. Gladiali.

¹⁹³ M. T. Reetz, H. Guo, J.-A. Ma, R. Goddard, R. J. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 4136.

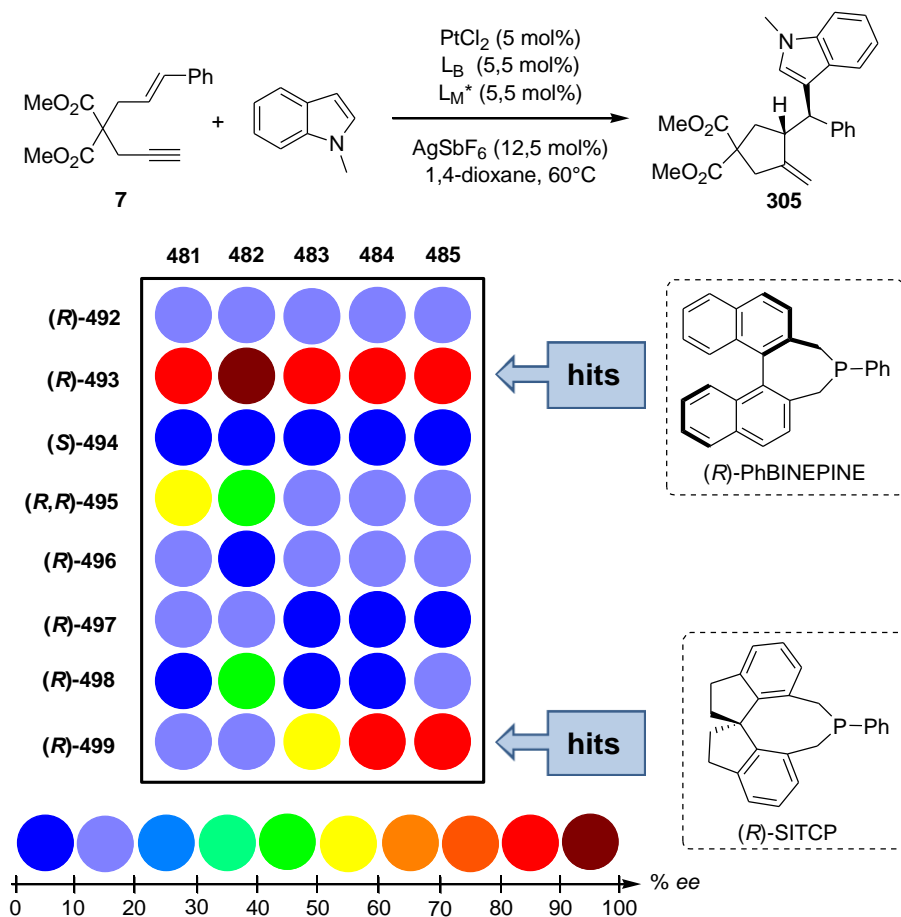


Figure 151

Une expérience de cycloisomérisation de l'èneyne **7** en présence de 1-méthylindole et avec un catalyseur de platine portant trois équivalents du ligand (R)-SITCP (**R**)-499 a été menée et conduit au produit cyclique souhaité avec un excès énantiomérique de 20% (Figure 152). Cela renforce l'idée selon laquelle l'environnement chiral peut être modulé pour induire de meilleures stéréosélectivités dans les réactions domino d'hydroarylation/cyclisation.

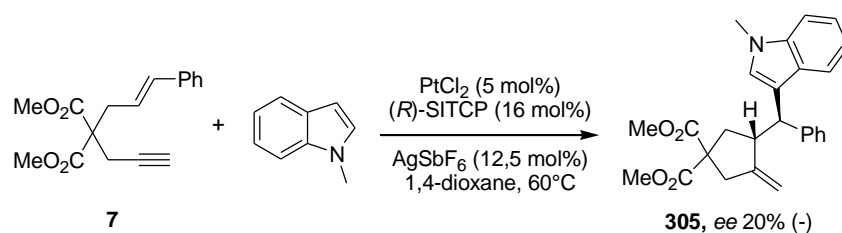


Figure 152

Certaines expériences, ayant donné de bons résultats, ont été reproduites en tube de Schlenck pour valider la méthode de synthèse parallèle. Le substrat standard **7** a alors été engagé d'abord avec une combinaison $\text{dppe}/(R)$ -PhBINEPINE puis avec une combinaison $\text{dppf}/(R)$ -SITCP en présence de trois équivalents de 1-méthylindole. La première combinaison donne accès au dérivé souhaité **305** avec un excès énantiomérique de 90% (Figure 153). La combinaison $\text{dppf}/(R)$ -SITCP permet de générer le même composé avec un excès de 76% (Figure 153). Ces valeurs correspondent aux excès énantiomériques déterminés par méthode combinatoire, ce qui valide la méthode.

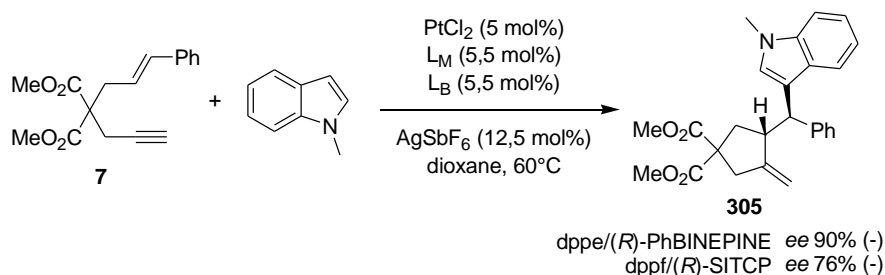


Figure 153

Dans le cas des ligands bidente de type diphénylphosphinoalcane, l'évolution de l'excès énantiomérique en fonction de l'angle de morsure β_n du complexe a été étudiée (Figure 154). Dans le cas des complexes portant un ligand (*R*)-PhBINEPINE, la courbe atteint un maximum pour un angle de morsure¹⁹⁴ du complexe de l'ordre de 83° (dppe). Dans ces conditions, l'encombrement stérique autour du centre métallique est optimal pour réaliser la transformation de l'énynne **7** avec les meilleurs excès énantiomériques. Dans le cas du ligand (*R*)-SITCP, on observe que plus la valeur de l'angle de morsure augmente, plus l'excès énantiomérique de la réaction d'hydroarylation/cyclisation de l'énynne **7** augmente. Cependant, dans la gamme d'angles de morsure balayés, aucun sommet n'est atteint, les meilleurs résultats étant possibles avec des angles de morsure plus grands.

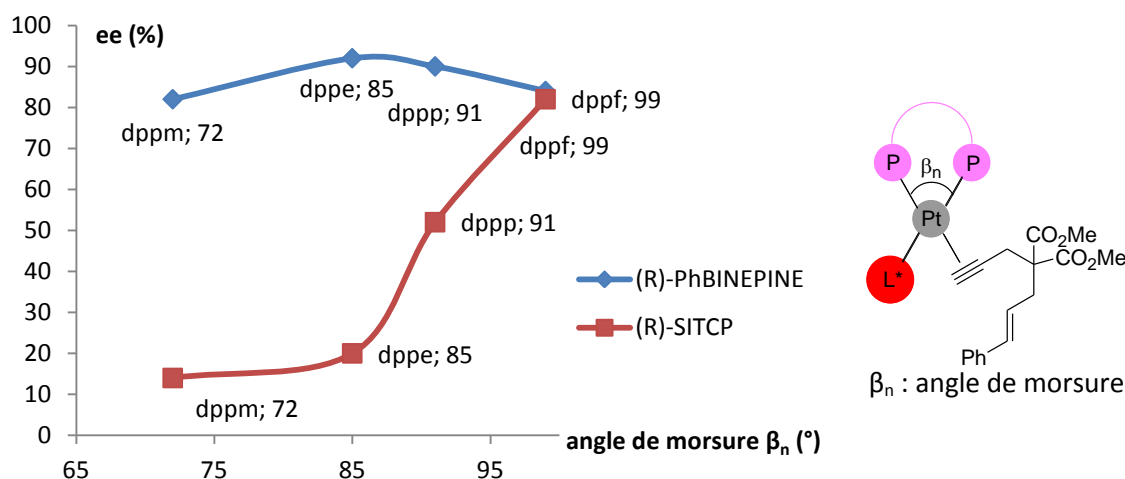


Figure 154

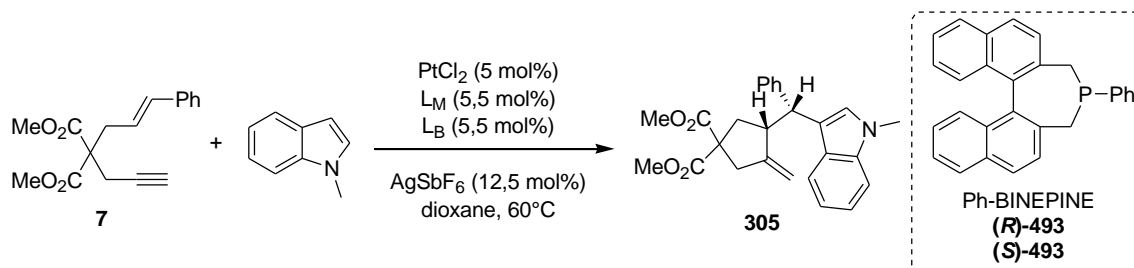
Dans le cas de complexes portant un ligand (*R*)-SITCP, de meilleurs excès sont obtenus avec la diphosphine plane dppbz ou avec une disphosphine possédant un grand angle de morsure comme le ligand dppf. En considérant les différentes variations des valeurs d'excès énantiomériques mesurés en fonction de l'angle de morsure du complexe, il semble donc que la valeur de l'angle de morsure ne suffit pas pour expliquer les variations d'excès énantiomériques observées dans chacune des combinaisons ligand bidente/ligand monodente.

Les autres combinaisons ne permettent pas d'obtenir d'aussi bons résultats en terme d'énantiosélectivité, l'encombrement stérique des ligands n'étant probablement pas adapté au contrôle de la stéréochimie de cette transformation. Les ligands chiraux susceptibles de former le composé **305** de manière stéréosélective semblent devoir avoir des propriétés stéréoélectroniques proches de celles de la PhBINEPINE.

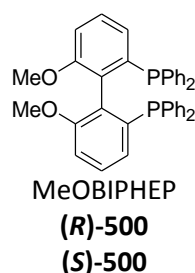
¹⁹⁴ P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2741.

3.3. Combinaison d'un ligand bidente chiral et d'un ligand monodente chiral.

Dans un troisième temps, des combinaisons de ligands bidentes chiraux et d'un ligand chiral Ph-BINEPINE ont été employées pour des réactions d'hydroarylation/cyclisation. Les excès énantiomériques mesurés par HPLC sont consignés dans le Tableau 5.



entrée	L _M	L _B	ee (%) ^a
1	(R)-493	(R)-500	85 (-)
2	(R)-493	(S)-500	81 (-)
3	(S)-493	(R)-500	86 (+)
4	(S)-493	(S)-500	84 (+)
5	(R)-493	(R)-471	50 (-)
6	(S)-493	(R)-471	86 (+)
7	(S)-493	(S)-471	84 (+)
8	(R)-493	(R,S)-476	50 (-)
9	(S)-493	(R,S)-476	83 (+)



^ale signe du pouvoir rotatoire a été mesuré par polarimétrie pour les systèmes ayant obtenu les meilleurs énantiosélectivités puis pour les autres par comparaison des isomères majoritaires sur les chromatogrammes HPLC.

Tableau 5

En utilisant un équivalent de MeOBIPHEP **(R)-500** ou **(S)-500** et un équivalent de ligand **(R)-493** et **(S)-493** par atome de platine de bonnes énantiosélectivités similaires d'environ 85% ee sont obtenues quelque soit la stéréochimie du ligand PhBINEPINE (Tableau 5, entrées 1, 2, 3 et 4). Le signe du pouvoir rotatoire nous indique que la stéréochimie du produit d'hydroarylation/cyclisation est gouvernée uniquement par la stéréochimie du ligand Ph-BINEPINE utilisé.

En revanche, ce phénomène n'est pas observé avec les ligands bidentes **(R)-471** et **(S)-471** car seule la combinaison du ligand (S)-PhBINEPINE et du ligand **(S)-471** (combinaison match) permet de générer le composé souhaité **305** avec un bon excès énantiomérique (Tableau 5, entrées 5 et 6). Un effet match se produit également en utilisant un dérivé du JosiPhos **(R,S)-476** comme ligand bidente chiral. Seul l'énantiomère (S) du ligand Ph-BINEPINE fournit le composé **305** avec un bon excès énantiomérique de 83% (Tableau 5, entrées 9 et 10). La combinaison entre un ligand (R)-PhBINEPINE et **(R,S)-476** ne forme pas un environnement chiral idéal autour de l'atome de platine pour réaliser la cycloisomérisation domino de l'ényne **7** avec un bon excès énantiomérique.

Les effets synergiques observés, bien qu'intéressants, ne permettent cependant pas d'avoir des excès énantiomériques aussi élevés qu'avec l'emploi de trois équivalents de ligand chiral PhBINEPINE par atome de platine.

La méthodologie développée peut à présent être appliquée et adaptée à d'autres substrats et d'autres nucléophiles externes dans l'optique de trouver rapidement de meilleurs systèmes catalytiques.

4. Criblage de systèmes platine-ligand pour d'autres substrats et d'autres nucléophiles.

De bonnes stéréosélectivités ayant été obtenues avec trois équivalents de (*R*)-PhBINEPINE pour de très nombreux substrats (Chapitre 1, Partie A II. 3.) et les combinaisons de ligand « gagnantes » par méthode combinatoire faisant intervenir les ligands (*R*)-PhBINEPINE (**R**-493) et (*R*)-SITCP (**R**-499), ces derniers ont été conservés pour appliquer la méthodologie développée dans le paragraphe précédent (Chapitre 1 Partie C. II. 3.).

Dans un premier temps, les substrats **361** et **362** possédant des diesters *iso*-propylique et *tert*-butylique sur la chaîne principale de l'ène-yne ont été évalués selon un procédé combinatoire dans des réactions domino d'hydroarylation/cyclisation en présence de 1-méthylindole.

Lorsque le centre métallique est complexé par trois ligands (**R**-493), les composés **361** et **362** se réarrangent pour donner les molécules cycliques **432** et **501** avec des excès énantiomériques respectifs de 82% et 80% (Figure 155).¹²⁶

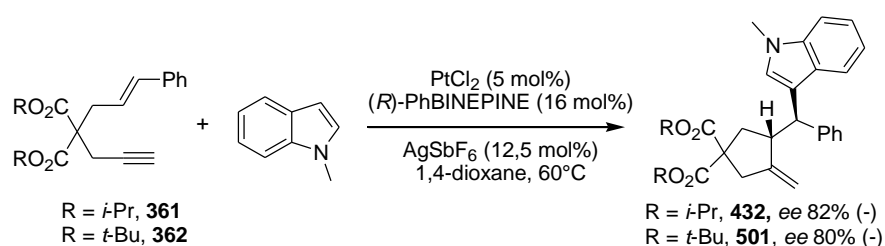


Figure 155

L'ène-yne-1,6 possédant un diester *iso*-propylique **361** réagit avec le 1-méthylindole dans un processus domino d'hydroarylation/cyclisation pour conduire au composé cyclique **432** avec les excès énantiomériques reportés dans la Figure 156 à gauche. Les différentes combinaisons de ligands coordonnés sur l'atome de platine ne permettent pas d'obtenir d'aussi bons excès énantiomériques qu'avec trois ligands (**R**-493) sur le centre métallique. Seule l'association du ligand (**R**-493) et de diphénylphosphinoferrrocène **485** conduit à l'obtention du composé souhaité **432** avec un excès énantiomérique modéré de 56%. Cela semble étonnant car l'environnement chiral de la combinaison dppe/(*R*)-PhBINEPINE est voisin de celui du complexe de platine portant trois équivalents de (*R*)-PhBINEPINE. Les moins bonnes valeurs d'excès énantiomériques mesurées pourraient peut-être s'expliquer par la présence d'une interaction défavorable entre le substrat et le ligand bidentate achiral empêchant la transformation de s'effectuer de manière stéréosélective.

L'ène-yne **362** possédant un diester *tert*-butylique est engagé dans un processus domino en présence de 1-méthylindole avec les systèmes catalytiques générés par l'association des ligands bidentes achiraux et des ligands chiraux (**R**-493) et (**R**-499) sur un atome de platine. Contrairement à son homologue *iso*-propylique **361**, un certain nombre de hits sont observés pour cet ènyne. Les meilleures touches sont obtenues pour une combinaison des ligands (*R*)-PhBINEPINE/dppf avec un excès énantiomérique de 91% et pour une combinaison des ligands (*R*)-SITCP/dppp avec cette fois un excès énantiomérique de 92% (Figure 156 à droite). L'encombrement stérique des groupements *tert*-butyle conduit probablement à un intermédiaire réactionnel possédant une géométrie favorable générant de bonnes stéréosélectivités, ce qui n'est vraisemblablement pas le cas de l'ène-yne **361** possédant un diester *iso*-propylique sur sa chaîne principale.

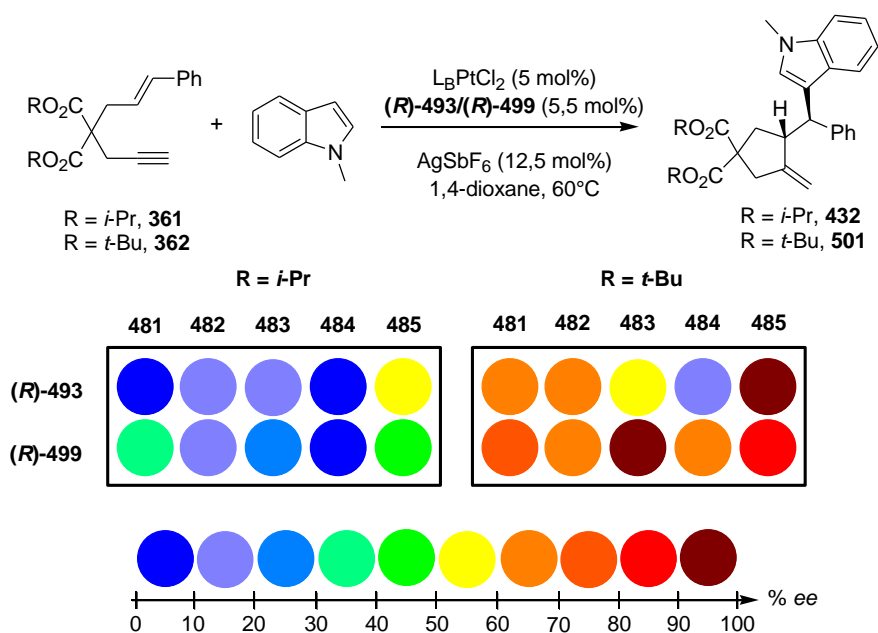


Figure 156

Dans un second temps, d'autres nucléophiles que le 1-méthylindole ont été employés avec deux substrats différents. Les sessions de criblage de systèmes catalytiques ont été réalisées d'abord avec le substrat **7**, utilisé dans la réaction test, en présence de pyrrole comme nucléophile externe et ensuite avec l'ényne **306** possédant une disulfone sur sa chaîne principale en présence de 2,5-diméthylfurane jouant le rôle de nucléophile supplémentaire. Ces transformations ont été choisies car les produits d'hydroarylation/cyclisation formés présentent des excès énantiomériques inférieurs à 80% du complexe L_3Pt^{2+} ($\text{L} = (\mathbf{R})\text{-493}$).

En effet, les composés **429a** et **502** avaient été obtenus au laboratoire avec de bonnes stéréosélectivités, avec des valeurs d'excès énantiomériques respectives de 70% et 75% (Figure 157).¹²⁶

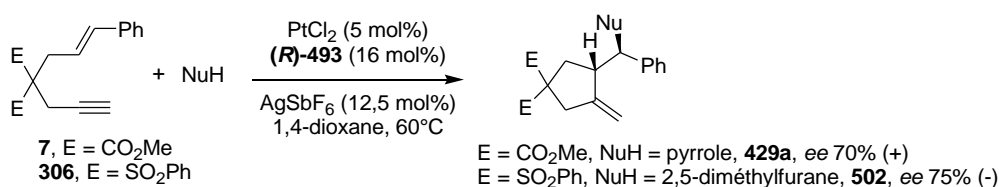


Figure 157

L'ényne-1,6 **7** utilisée dans la réaction test d'hydroarylation/cyclisation réagit dans différentes conditions catalytiques en présence de pyrrole pour conduire au composé **429a** avec les excès énantiomériques reportés dans la Figure 158. Quelques hits sont obtenus pour certaines combinaisons de ligands notamment pour les combinaisons de ligands (*R*)-PhBINEPINE/dppp et (*R*)-SITCP/dppp. Dans chaque cas, l'excès énantiomérique obtenu est meilleur supérieur à celui obtenu en présence du système L_3Pt^{2+} ($\text{L} = (\mathbf{R})\text{-PhBINEPINE}$) puisque pour chaque combinaison de ligands, le composé **429a** est obtenu avec un excès énantiomérique de 79%. En comparant l'encombrement du nucléophile avec l'angle de morsure du complexe conduisant aux produits d'hydroarylation/cyclisation avec des excès énantiomériques similaires pour deux nucléophiles différents, on constate que, pour un même substrat, l'emploi d'un nucléophile moins encombré nécessite l'utilisation d'un complexe un peu plus encombré autour du centre métallique. En effet, en présence de 1-méthylindole, le composé d'hydroarylation/cyclisation de l'ényne **7** permet d'accéder au composé **305** avec un excès énantiomérique de 82% avec un ligand bidente dppm (Figure 154). Ce ligand possède un plus petit angle de morsure que le dppp (*ee* 79% avec le pyrrole, Figure 158). Les

nucléophiles externes encombrés ont besoin de plus de place autour du centre métallique pour réaliser la cycloisomérisation de manière stéréosélective, un ligand bidenté moins encombré sera alors plus compatible.

Le procédé combinatoire a également été appliqué à la cycloisomérisation de l'ène-yne **306** substitué par une disulfone sur sa chaîne principale en présence de 2,5-diméthylfurane. Aucun des systèmes catalytiques criblés ne permet d'obtenir le dérivé souhaité **502** avec une bonne stéréosélectivité (Figure 158). Quelles que soient les combinaisons de ligands effectuées, aucun excès énantiomérique supérieur à 30% n'a pu être observé, ce qui est étonnant si on considère que l'encombrement stérique autour du platine pour la combinaison de ligands dppe/(*R*)-PhBINEPINE est voisin de celui correspondant à la présence de trois ligands (*R*)-PhBINEPINE autour du centre métallique. Comme dans le cas des substrats substitués par un diester *iso*-propylique, la mauvaise stéréosélectivité de cette transformation avec ces combinaisons de ligands peut être due à une interaction défavorable entre l'un des substituants du substrat et le complexe de platine.

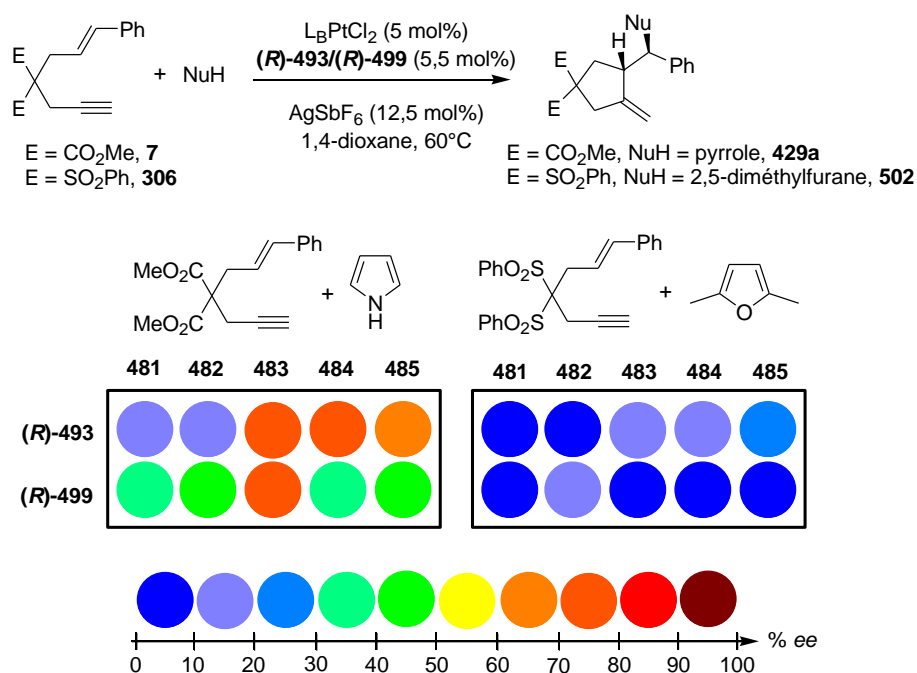


Figure 158

La méthodologie combinatoire mise au point a permis dans certains cas d'améliorer les excès énantiomériques obtenus initialement au laboratoire par cycloisomérisation domino d'ènes-yne-1,6 catalysée par un complexe chiral de platine possédant trois ligands (*R*)-PhBINEPINE. La gamme de ligands a besoin d'être étendue afin de pouvoir observer des hits pour tous les substrats et les nucléophiles externes possibles. Les paragraphes suivants traiteront de la recherche de conditions catalytiques avec des complexes de platine pour la synthèse de bicyclo[3.1.0]hexanones par cycloisomérisation d'ènes-yne-1,5.

5. Caractérisation de l'espèce catalytique active.

Une tentative de caractérisation des complexes cationiques a été menée par spectrométrie de masse afin d'avoir des informations sur l'espèce catalytique active. Du chlorure de platine (II) a été mis en réaction avec deux équivalents de (*S*)-PhBINEPINE dans du 1,4-dioxane à 60°C pendant une heure puis 2,5 équivalents de sel d'argent ont été introduits à température ambiante et finalement un équivalent de (*S*)-PhBINEPINE a de nouveau été introduit à 60°C. Après décantation, le surnageant a été échantillonné pour une analyse par spectrométrie de masse electrospray. Après infusion dans de l'acétonitrile, le spectre montre un signal pour m/z 1396 correspondant au

complexe possédant trois ligands (*S*)-PhBINEPINE et un chlorure. Le complexe lacunaire ou bien avec une molécule de solvant n'est pas observé.

Deux hypothèses peuvent expliquer la présence exclusive du complexe chloré : la première est que l'échange de chlorures entre le platine et l'argent est un équilibre plus ou moins déplacé vers la formation du complexe chloré, la seconde est la présence de chlorures dans l'appareillage de spectrométrie de masse.

Afin de vérifier les hypothèses précédemment formulées, une autre expérience a été réalisée cette fois en utilisant le bromure de platine (II) comme source de platine et en filtrant sous atmosphère inerte la suspension obtenue. Cette expérience a d'abord été réalisée en présence de 2,5 équivalents de sel d'argent. Le spectre montre un signal à m/z 1441 correspondant au complexe possédant trois ligands et un atome de brome, un signal à m/z 1396 correspondant au complexe chloré et un autre signal à m/z 1359 correspondant a priori au complexe lacunaire.

La présence du complexe chloré permet de vérifier la seconde hypothèse, le chlore observé ne peut provenir que de l'appareillage car il n'y a pas d'autres sources de chlorures dans le milieu réactionnel. La présence à la fois du complexe lacunaire et de complexe bromé avec l'utilisation de bromure de platine (II) peut s'expliquer par un échange de bromures entre le bromure d'argent et le complexe lacunaire (Figure 159).

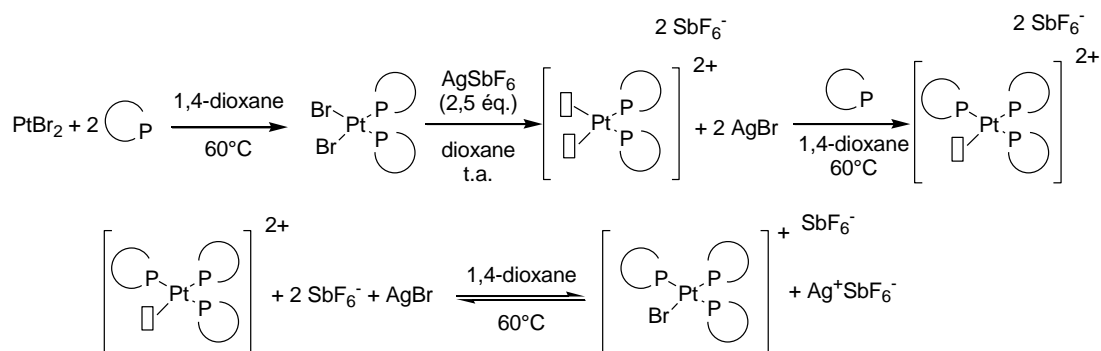


Figure 159

III. Approche combinatoire pour la synthèse stéréosélective de bicyclo[3.1.0]hexanones par des complexes de platine (II) – Résultats préliminaires.

Nous nous sommes ici intéressés à une réaction de cycloisomérisation d'ènyn-1,5 en l'absence d'un nucléophile externe, décrite récemment par le groupe de Marinetti (Figure 39, Eq. 1).⁶⁹ La cycloisomérisation du substrat **127** conduit à un excès énantiomérique de 63%.

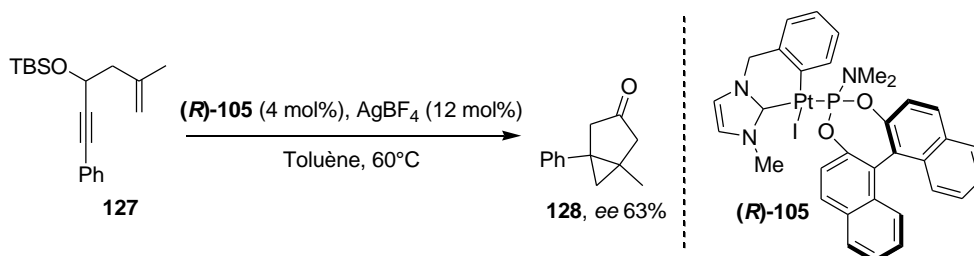
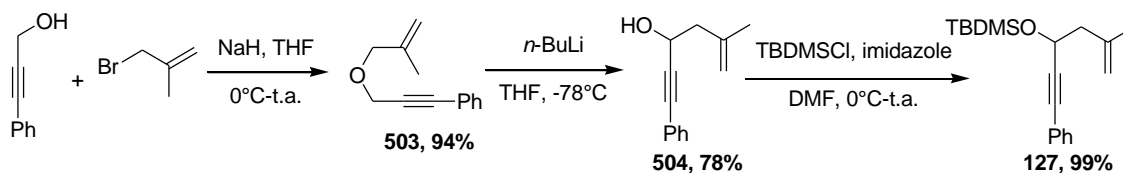


Figure 160

1. Synthèse du substrat standard.

La synthèse du composé **127**, décrite dans la littérature, est réalisée en trois étapes à partir de 3-phénylprop-2-yn-1-ol et de 1-bromo-2-méthylprop-2-ène. La synthèse de l'ényne-1,6 de type éther est réalisée selon une procédure décrite par le groupe de Chan, elle est réalisée avec un rendement de 94%.¹⁹⁵ La seconde étape, reportée par le groupe de Malacria, consiste en un réarrangement de Wittig-2,3.¹⁹⁶ L'ényne-1,5 est obtenu avec un rendement de 78%. La protection de l'alcool par un groupement silylé encombré est finalement réalisée avec un excellent rendement de 99% (Figure 161).⁶⁹

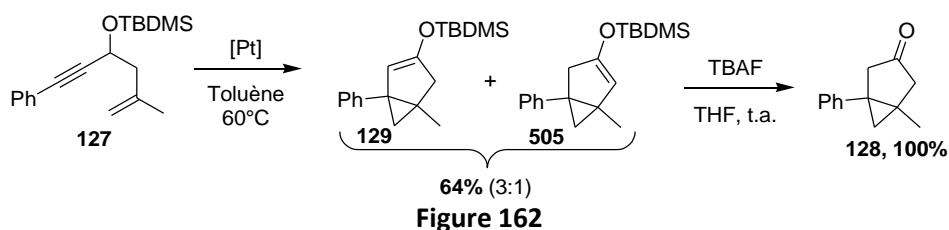


Le composé synthétisé a ensuite été engagé dans différents tests catalytiques afin de rechercher les meilleures combinaisons de ligands permettant sa transformation de manière stéréosélective.

2. Recherche de combinaisons de ligands optimales.

2.1. Combinaison d'un ligand monodente chiral et d'un ligand bidente achiral.

Lorsque la réaction de cycloisomérisation est effectuée en version racémique avec du chlorure de platine (II), la déprotection du groupement silylé ne s'effectue pas et deux éthers d'énol silylés isomères de position non séparables **129** et **505** sont obtenus avec un rendement de 64% et un ratio de 3:1 en faveur du composé **129** (Figure 162). L'obtention de la cétone **128** s'effectue ensuite quantitativement par déprotection du mélange d'éthers d'énols silylés en présence d'une source de fluorures (Figure 162).



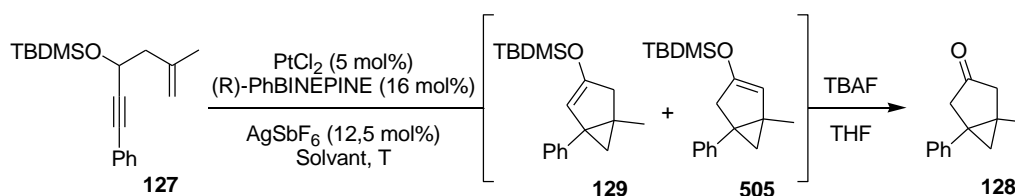
Dans un premier temps, les conditions réactionnelles (solvant, température) ont dû être mises au point pour pouvoir effectuer la réaction de cycloisomérisation en présence d'un complexe de platine portant trois ligands (*R*)-PhBINEPINE.

Dans le toluène à 60°C, conditions utilisées dans la littérature pour la cycloisomérisation de ce substrat,⁶⁹ la cétone **128** a pu être obtenue avec un excès énantiomérique de 24% tandis que dans le 1,4-dioxane, une meilleure stéréosélectivité est observée avec une valeur d'excès énantiomérique de 55% (Tableau 6, entrées 1 et 2). Le 1,4-dioxane a donc été conservé pour étudier l'influence de la température sur l'énantiosélectivité de la réaction. Pour pouvoir réaliser plusieurs transformations simultanément grâce à la réalisation des tests catalytiques en parallèle, les séquences de cycloisomérisation et de déprotection du dérivé silylé sont menées en un seul pot.

¹⁹⁵ F. Y. Kwong, H. W. Lee, L. Qiu, W. H. Lam, Y.-M. Li, H. L. Kwong, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1750.

¹⁹⁶ M. Journet, M. Malacria, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3085.

Lorsque la cycloisomérisation de l'ényne **127** est menée à 40°C, un excès énantiomérique plus faible de 40% est mesuré comparé aux 55% obtenus à 60°C (Tableau 6, entrée 3). L'excès énantiomérique diminue davantage lorsque la réaction est menée à une température plus élevée, à 80°C, le composé est obtenu avec un excès énantiomérique de 2% (Tableau 6, entrée 4). Les conditions mises au point pour mener les tests catalytiques en parallèle sont alors la réalisation de la réaction à 60°C dans le 1,4-dioxane.



entrée	solvant	T (°C)	ee (%) ^a
1	Toluène	60	24
2	1,4-dioxane	60	55
3	1,4-dioxane	40	40
4	1,4-dioxane	80	2

^adéterminé par HPLC sur phase chirale.

Tableau 6

Les monophosphines (**R**)-**493** et (**R**)-**499** et les phosphoramidites (**R**)-**497** et (**R**)-**498** employés pour la réaction test entre l'ényne **7** et le 1-méthylindole ont de nouveau été engagés *in situ* sur des complexes de platine portant un ligand bidenté achiral. La méthode combinatoire a dû être légèrement adaptée pour réaliser ces transformations, le mode opératoire nécessitant l'introduction de TBAF une fois la cycloisomérisation terminée (voir Partie expérimentale).

Les systèmes catalytiques générés par la combinaison des différents ligands bidentes et monodentes ont conduit au composé **128** avec des valeurs d'excès énantiomériques très faibles inférieures à 10% quelle que soit la combinaison de ligands (Figure 163). Deux hypothèses peuvent être formulées : la première est simplement que ces systèmes catalytiques ne sont pas adaptés pour cette transformation et que d'autres combinaisons de ligands peuvent conduire à de bonnes énantiosélectivités, la seconde hypothèse peut être que l'encombrement autour du centre métallique est un peu trop grand ce qui rend l'espace autour du centre métallique inapproprié pour avoir de bonnes énantiosélectivités.

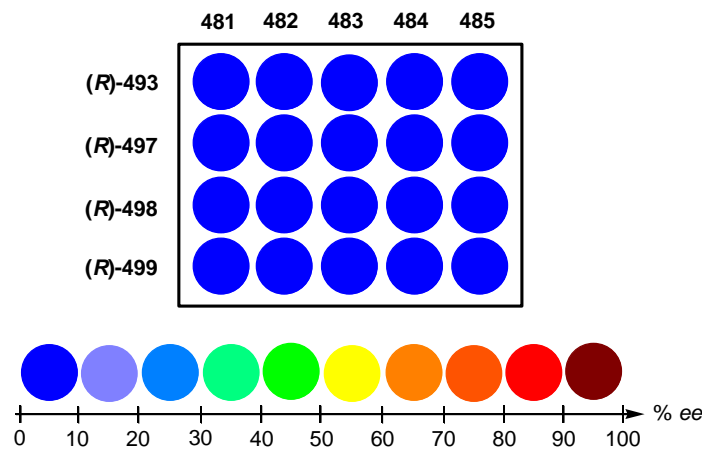
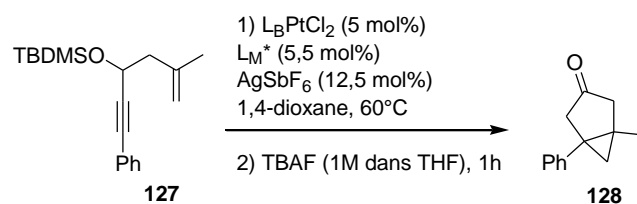


Figure 163

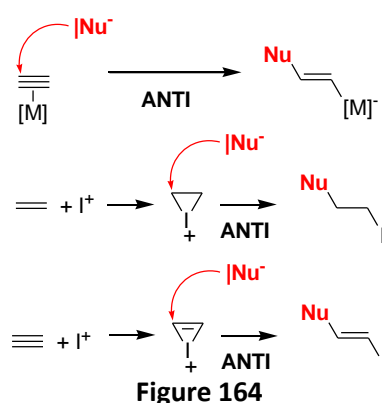
La méthodologie combinatoire développée dans ce paragraphe a permis d'évaluer différentes combinaisons de ligands et de réaliser des tests catalytiques en peu de temps. Le remplacement de deux ligands PhBINEPINE du complexe L_3Pt^{2+} par un ligand bidentate a permis de montrer que seule la présence d'un ligand PhBINEPINE chiral permettait de réaliser des réactions d'hydroarylation/cyclisation avec d'excellents excès énantiomériques. La méthode combinatoire a montré que la combinaison d'un ligand bidentate achiral et de la monophosphine (R)-PhBINEPINE ou (R)-SITCP donne accès au produits de cyclisation domino souhaités avec de bons excès énantiomériques pour des substrats diversement substitués sur la chaîne principale et différents nucléophiles. La recherche de systèmes catalytiques permettant de réaliser des réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,5 a été débutée mais n'a pas donné de résultats satisfaisants pour le moment. La méthodologie combinatoire présentée ouvre de nouvelles perspectives pour tenter de comprendre comment s'exerce l'influence du ligand chiral sur la transformation en réalisant un grand nombre de réactions dans lequel les paramètres du substrat ou du nucléophile peuvent être modifiés. D'autres transformations stéréosélectives catalysées par des complexes de platine, comme par exemple des réactions d'allylation de composés carbonylés ou d'imines, pourront être testées selon cette procédure de synthèse parallèle afin de rechercher rapidement quels systèmes catalyseurs/ligands peuvent être les plus efficaces.

Chapitre 2 : Activation d'énynes-1,5 par des électrophiles non-métalliques : Réaction d'halocarbocyclisation d'énynes-1,5.

I. Rappels bibliographiques

En plus des traditionnelles méthodes de cyclisation catalysées par des métaux de transition, des méthodologies employant d'autres agents électrophiles comme les ions halogéniums ont été décrites dans la littérature.¹⁹⁷

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, les complexes d'or et de platine ont suscité un grand intérêt pour des réactions de cyclisation, cycloisomérisation ou bien de cycloaddition.¹⁹⁸ Par analogie avec l'activation de liaisons multiples par des acides de Lewis carbophiles, les ions halogéniums (iodogénium, bromogénium, chlorogénium, fluorogénium) peuvent initier des réactions d'addition par activation électrophile d'un composé insaturé puis attaque d'un nucléophile interne en *anti* de l'alcyne activé (Figure 164).



De très nombreux exemples de la littérature concernent des réactions de cyclisation pour lesquelles, le nucléophile est une fonction du substrat. Le nucléophile peut être de nature diverse (oxygéné, azoté ou carboné) : lorsque ce dernier est un hétéroatome, des réactions d'hétérocyclisation ont lieu (Figure 165).¹⁹⁹ Ces réactions, largement décrites dans la littérature conduisent à un très grand nombre d'hétérocycliques iodés de structure **506**. Lorsque le nucléophile est carboné,²⁰⁰ deux cas de figure se présentent. D'abord, si le nucléophile est un arène, l'addition de ce dernier sur l'intermédiaire iodirénium formé conduit à l'intermédiaire carbocationique **507** qui se réaromatise après β -H élimination générant le composé bicyclique **508** (Figure 165). Lorsque le nucléophile est un alcène, l'attaque de ce dernier sur l'intermédiaire iodirénium permet de former l'intermédiaire cationique **509** pouvant évoluer selon deux voies. Soit une β -H élimination conduit au

¹⁹⁷ Pour une revue sur l'emploi d'ions halogéniums pour activer des insaturations carbonées, voir : S. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, *Aldrichimica Acta*, **2011**, 44, 27.

¹⁹⁸ Pour des revues récentes, voir : (a) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3395. (b) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3326. (c) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3351.

¹⁹⁹ Pour des revues sur les réactions d'iodohétérocyclisation, voir : (a) B. Godoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 2937. (b) H. Togo, S. Iida, *Synlett*, **2006**, 2159. (c) P. T. Parvatkar, P. S. Parameswaran, S. G. Tilve, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 5460.

²⁰⁰ Pour une revue récente traitant des réactions d'iodocarbocyclisation par activation d'alcynes, voir : A. Palisse, S. F. Kirsch, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 8041.

composé de structure **510** (Figure 165, voie **a**), soit le carbocation est piégé par un nucléophile inter- ou intramoléculaire et donne accès à des molécules fonctionnalisées **511** (Figure 165, voie **b**). Dans le cas de polyènes par exemple, des composés polycycliques peuvent être obtenus par cyclisation cascade.

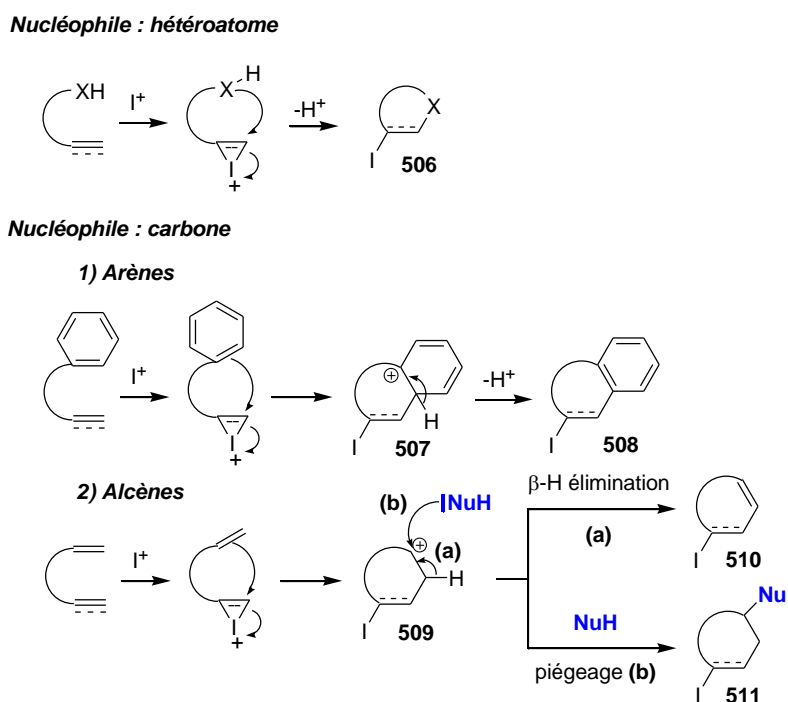


Figure 165

Dans les paragraphes qui vont suivre seront présentés dans un premier temps des exemples historiques illustrant ces différents mécanismes ainsi que des études théoriques montrant comment l'activation d'alcènes et d'alcynes par des ions halogéniums peut se faire. Dans un second temps seront référencés des exemples montrant l'analogie existante entre la catalyse à l'or et la chimie des halogéniums d'abord pour des réactions de cyclisation puis pour des cycloisomérisations d'énynes-1,5, -1,6 et -1,7.

1. Activation de systèmes insaturés par les ions halogéniums.

1.1. Exemples historiques

Le tout premier exemple d'activation d'une liaison insaturée par les ions halogéniums a été décrit à la fin du XIX^{ème} siècle par Fittig et Stobbe pour des réactions de bromolactonisation intramoléculaire.²⁰¹ Bougault a reporté peu de temps après les premières réactions d'iodolactonisation grâce à l'utilisation d'électrophiles iodés.²⁰² La transformation d'acides insaturés à chaîne carbonée en iodolactones par hétérocyclisation comme par exemple la formation du composé **513** à partir de l'acide 2,2-diméthylpent-3-énoïque **512** a été réalisée en présence de diiode (Figure 166).

²⁰¹ (a) R. Fittig, *Ann. Physik*, **1883**, 26. (b) R. Fittig, *Ann. Physik*, **1884**, 322. (c) R. Fittig, *Ann. Physik*, **1898**, 165. (d) H. Stobbe, *Ann. Physik*, **1899**, 67. (e) H. Stobbe, *Ann. Physik*, **1899**, 89. (f) H. Stobbe, *Ann. Physik*, **1902**, 83. (g) R. Fittig, *Ann. Physik*, **1904**, 88.

²⁰² (a) M. J. Bougault, *Ann. Chim. Phys.*, **1908**, 14, 145. (b) M. J. Bougault, *Ann. Chim. Phys.*, **1908**, 15, 296. (c) M. J. Bougault, *Ann. Chim. Phys.*, **1911**, 22, 125.

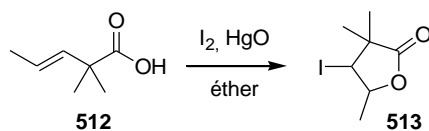


Figure 166

En plus des études menées en présence de nucléophiles hétéroatomiques, un certain nombre de travaux ont été développés dans lesquels le pont iodonium est attaqué par un nucléophile carboné. L'un des premiers exemples de cyclisation de diènes conduisant à des dérivés cycliques insaturés a été reporté par le groupe de Barluenga en 1988 en présence de tétrafluoroborate de bis(pyridine)iodonium **518** (réactif de Barluenga, IPy_2BF_4)²⁰³ et d'un équivalent d'acide tétrafluoroborique permettant de piéger la pyridine libérée par le réactif **518**. Aussi, la cyclisation de l'hexa-1,5-diène conduit à l'obtention de deux composés avec un bon rendement de 85%, le premier **517a** résultant d'une β -H élimination (Figure 167, voie **a**) et le second **517b** provenant de l'attaque nucléophile d'un fluorure de l'acide tétrafluoroborique sur ce carbocation (Figure 167, voie **b**).

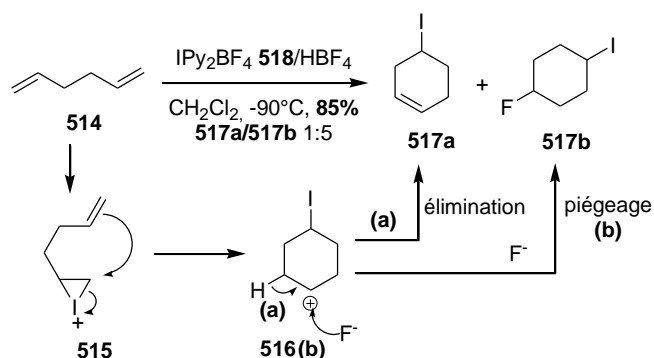


Figure 167

Le piégeage d'un intermédiaire carbocationique avait cependant déjà été décrit précédemment par Günther, Jäger et Skell en 1977.²⁰⁴ Ils ont utilisé du diiode en solution dans le tétrachlorure de carbone afin de cycliser le 4,4-diméthyl-1,6-heptadiène **519** ou donner le diiodocyclohexane **520** avec un bon rendement de 85% (Figure 168), le carbocation formé après cyclisation étant piégé par un ion iodure. Cependant cette réaction n'est efficace qu'avec le substrat possédant deux groupements méthyles géminés.

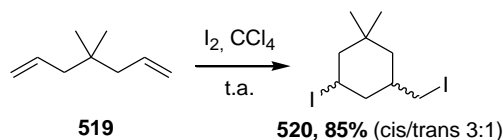


Figure 168

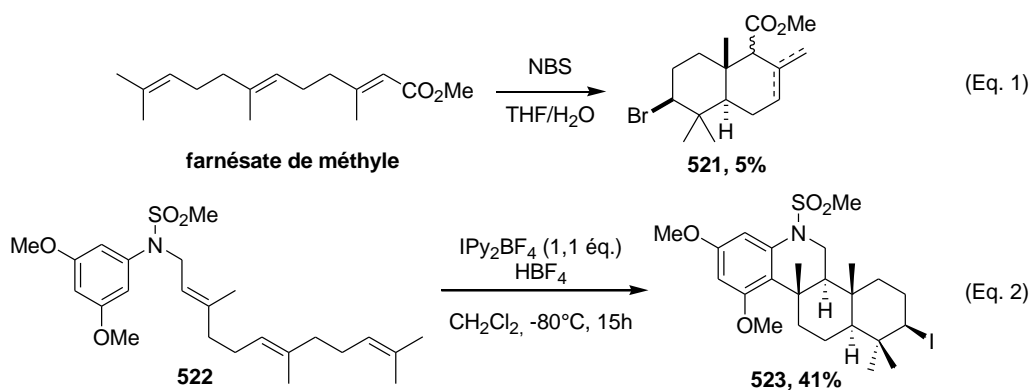
Le piégeage de l'intermédiaire carbocationique peut être réalisé de manière intramoléculaire, par exemple dans le cas de cyclisation de polyènes. Les premiers exemples pour ces réactions ont été décrits par le groupe de van Tamelen et Hessler en 1966 pour des réactions de polycyclisation initiées par des ions bromogéniums.²⁰⁵ Ils ont montré que la présence de *N*-bromosuccinimide (NBS) permettait de réaliser la cyclisation de farnésate de méthyle conduisant à un mélange d'alcènes bicycliques avec un rendement de 5% (Figure 169, Eq. 1). Cette méthode

²⁰³ (a) J. Barluenga, J. M. González, P. J. Campos, G. Asensio, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, 24, 319. (b) J. Barluenga, F. González-Bobes, M. C. Murguía, S. R. Ananthoju, J. M. González, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 4206.

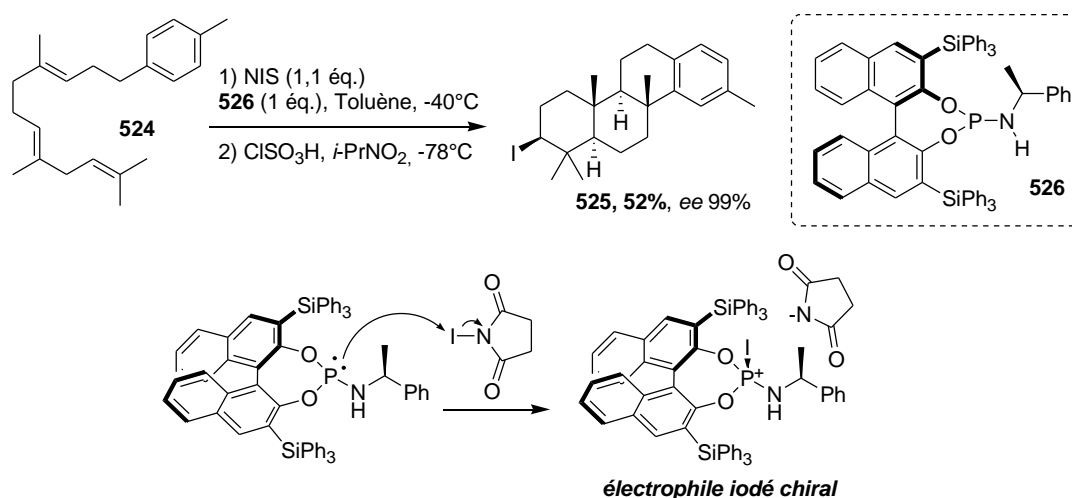
²⁰⁴ H. J. Günther, V. Jäger, P. S. Skell, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 2539.

²⁰⁵ E. E. van Tamelen, E. J. Hessler, *Chem. Commun.*, **1966**, 411.

permet alors de synthétiser des molécules cycliques et polycycliques complexes en une seule étape par cyclisation cascade avec capture successive des intermédiaires cationiques par des nucléophiles carbonés. Plusieurs exemples de réactions domino de iodocyclisation/addition de nucléophiles ont été décrites en présence d'électrophiles iodés.²⁰⁶ Le groupe de Barluenga a montré que le polyène **522** réagit avec le réactif **518** dans le dichlorométhane à -80°C et conduit au composé polycyclique **523** de manière diastéréosélective avec un rendement de 41% (Figure 169, Eq. 2).



Le groupe d'Ishihara a été le premier à présenter une version énantiosélective²⁰⁷ pour cette transformation employant un système constitué de N-iodosuccinimide et d'un phosphoramidite chiral très encombré, ce dernier ayant pour rôle de capturer l'ion iodogénium afin de rendre la source de I⁺ chirale (Figure 170). Le polyène **524** est converti en composé polycyclique **525** avec un rendement de 52% et un excellent excès énantiomérique de 99% (Figure 170).



Les alcènes ne sont pas les seuls à pouvoir être activés par des électrophiles halogénés, le groupe de Barluenga a montré que des alcynes peuvent également être activés par des ions iodogéniums.²⁰⁸ Dans le cas présent, le dérivé **527** est transformé en composé bicyclique

²⁰⁶ (a) A. Sakakura, A. Ukai, K. Ishihara, *Nature*, **2007**, *445*, 900. (b) J. Barluenga, M. Trincando, E. Rubio, J.M. González, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11, 3416.

²⁰⁷ Pour une revue récente sur des réactions d'halofonctionnalisation asymétrique, voir : S. E. Denmark, W. E. Kuester, M. T. Burk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 10938.

²⁰⁸ (a) J. Barluenga, J. M. González, P. J. Campos, G. Asensio, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, *27*, 1546. Version intermoléculaire : M. A. Rahman, T. Kitamura, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4759. (b) J. Rodriguez, J.-P. Dulcère, *Synthesis*, **1993**, 1177.

fonctionnalisé **528** avec un excellent rendement de 91% après attaque du noyau aromatique sur l'alcyne activé (Figure 171).

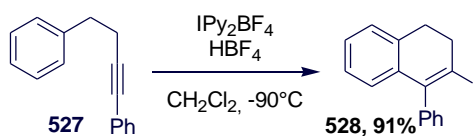


Figure 171

1.2. Etudes cinétiques et théoriques.

Un travail de rationalisation du mode d'activation des doubles ou triples liaisons carbone-carbone par les ions haloniums suivi d'une addition nucléophile a été menée par plusieurs équipes dont celles de Chiappe et Lenoir.²⁰⁹ Avec des alcènes, la formation d'une espèce pontée a pu être confirmée grâce à la résolution de la structure par diffraction aux rayons X d'un bromonium ponté stable cristallin isolé à partir de dibrome et d'un alcène très encombré (Figure 172). De même, des calculs DFT appuient la formation d'un intermédiaire bromorénium^{210, 211} lors de la réaction entre une fonction alcyne et le dibrome.^{209c}

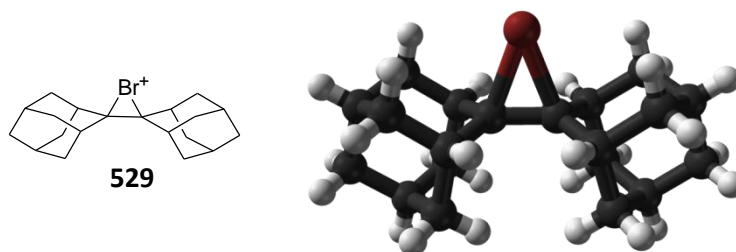


Figure 172

Dans ce dernier cas de la réaction des alcynes avec le dibrome, des calculs théoriques ont permis de mettre en évidence l'élongation de la triple liaison carbone-carbone lors de l'approche du dibrome. Cela implique l'existence d'une interaction donneur-accepteur entre le dibrome et l'alcyne similaire à celle prévue par la théorie de Dewar-Chatt-Duncanson dans le cas de l'activation d'alcynes par des complexes métalliques carbophiles (Chapitre 1 Partie A.).^{209c}

Une étude cinétique de bromation de dérivés du phénylacétylène a par ailleurs montré que la vitesse de disparition du dibrome pouvait s'écrire sous la forme $\frac{-d[Br_2]}{dt} = k[Br_2]^2[alcyne]$, avec un ordre deux vis-à-vis du dibrome, ce qui signifie que le mécanisme d'activation de la triple liaison carbone-carbone fait intervenir deux molécules de dibrome.^{209c} Des calculs théoriques ont confirmé ce point et permis d'établir un profil réactionnel pour l'addition électrophile de dibrome sur des alcynes (Figure 173). Ce dernier met en avant la formation potentielle de deux intermédiaires réactionnels : un intermédiaire bromonium ponté dans le cas d'arylacétylènes désactivés ou des dialkylacétylènes ou un cation β -bromovinyle d'énergie moindre dans le cas d'arylacétylènes. Le

²⁰⁹ (a) M. F. Ruisse, G. Lo Moro, B. Galland, R. Bianchini, C. Chiappe, G. Bellucci, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12492. (b) T. Koerner, R. S. Brown, J. L. Gainsforth, M. Klobukowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5628. (c) R. Bianchini, C. Chiappe, G. Lo Moro, D. Lenoir, P. Lemmen, N. Goldberg, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1570. (d) D. Lenoir, C. Chiappe, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 1036.

²¹⁰ La structure cristallographique a été déterminée dans : R. S. Brown, R. W. Nagorski, A. J. Bennet, R. E. D. McClung, G. H. M. Aarts, M. Klobukowski, R. McDonald, B. D. Santarsiero, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2448.

²¹¹ L'image de la structure RX a été obtenue sur Wikipedia, article Halonium ions. La structure est passée dans le domaine public, l'auteur de l'article autorise toute personne qui le souhaite à utiliser cette image pour diffusion.

nucléophile présent dans le milieu réactionnel vient ensuite attaquer ces intermédiaires pour générer le composé souhaité.

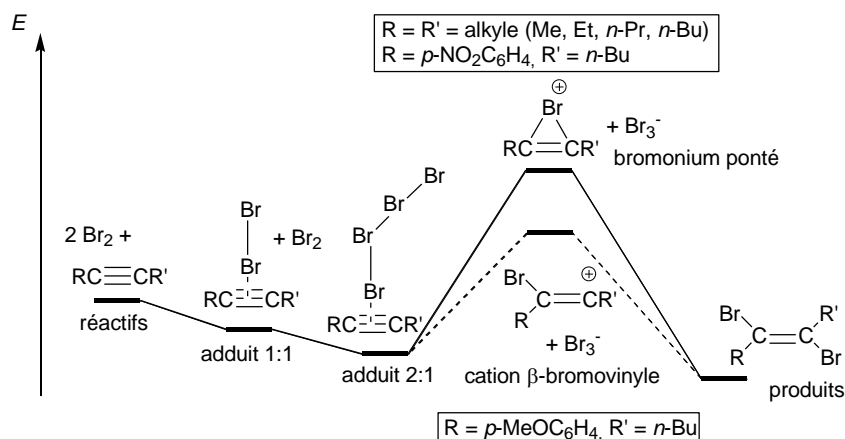


Figure 173

2. Analogie entre les complexes cationiques et la chimie des haloniums.

Tout comme les complexes π -acides de Lewis, les ions halogéniums sont capables d'activer les alcynes et former des intermédiaires susceptibles d'être attaqués en *anti* par un nucléophile présent dans le milieu. Cette méthode donne accès à des composés vinyliques iodés, qui sont difficiles à obtenir par des réactions classiques. Les seules méthodes permettant d'obtenir de tels dérivés consistent soit en l'iododémétallation d'intermédiaires vinyliques-or formés après activation électrophile d'alcynes suivi d'une addition nucléophile, soit par activation électrophile d'iodures acétyléniques par des complexes d'or. C'est par exemple ce qu'a décrit récemment le groupe de Gagosz pour des réactions d'hétérocyclisation.²¹² Les alcynes vinyliques iodés **530** et **532** sont respectivement transformés en composés vinyliques iodés (**E**-**531**) et (**Z**-**531**) avec des rendements de 95% et 83% (Figure 174).

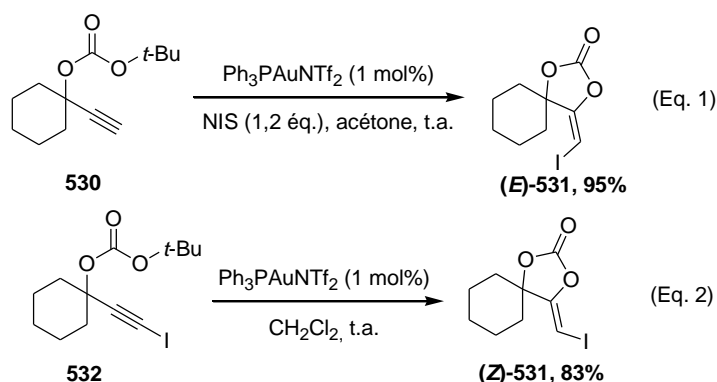


Figure 174

Les exemples suivants illustrent les différentes réactions de cycloisomérisation avec des nucléophiles carbonés exploitant cette analogie entre l'utilisation de complexes d'or ou de platine et

²¹² (a) A. Buzas, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 515. (b) A. K. Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosz, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1889.

la chimie des halogéniums.^{6,213} Le cas des ènynes, où le nucléophile est un alcène, sera plus particulièrement développé par la suite.

2.1. Activation d'alcynes en présence de nucléophiles carbonés.

Des réactions de carbocyclisation ont été décrites en utilisant ces deux méthodes d'activation d'une triple liaison carbone-carbone dans le cas de nucléophiles carbonés.

L'addition d'un β -cétocrotonate sur un alcyne activé peut être réalisée selon les deux modes d'activation. Le groupe de Toste a décrit cette réaction de type Conia-ène en présence d'un complexe d'or cationique.²¹⁴ Le composé **533a** en présence de chlorure de triphénylphosphine or (I) et de triflate d'argent dans le dichlorométhane à température ambiante réagit pour conduire au dérivé **534** avec un excellent rendement de 96% (Figure 175). La même réaction réalisée avec des ions iodogéniums a été décrite par le groupe de Barluenga en 2007.²¹⁵ Le composé **533b** est cyclisé en dérivé **535** avec le diiode comme source d'ion iodogénium dans le dichlorométhane à température ambiante avec un bon rendement de 70% (Figure 175).

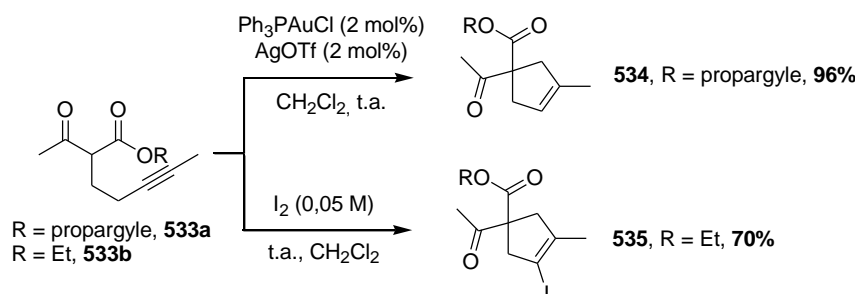


Figure 175

Des réactions d'hydroarylation de type Friedel-Crafts sont également réalisables selon les deux méthodes d'activation de triples liaisons carbone-carbone. Des chromanes, dihydroquinolines et phénanthrènes peuvent également être obtenus avec des complexes de platine (II) et (IV),²¹⁶ d'or,²¹⁷ d'indium²¹⁸ ou de mercure.²¹⁹ L'éther propargylique **536** est converti en chromane **537** avec une quantité catalytique de chlorure de platine (IV) avec un rendement de 86% dans des conditions douces (Figure 176). Cette transformation peut être également menée en présence d'électrophiles iodés ou sélénisés comme l'a décrit le groupe de Larock.²²⁰ Le composé **538** est transformé en chromanes **539a** et **539b** fonctionnalisés respectivement par un atome d'iode ou un réactif électrophile organosélénisé avec des rendements de 96% et 95% (Figure 176).

²¹³ Pour une revue exposant les différentes réactions de cyclisation utilisant des complexes d'or ou des ions iodoniums, voir : (a) Y. Yamamoto, I. D. Gridnev, N. T. Patil, T. Jin, *Chem. Commun.*, **2009**, 5075. (b) S. Hummel, S. F. Kirsch, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 847.

²¹⁴ (a) S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 5350. (b) J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 4526. (c) Pour une version énantiosélective utilisant une combinaison d'un catalyseur de Pd et d'un sel d'ytterbium, voir : B. K. Corkey, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 17168.

²¹⁵ J. Barluenga, D. Palomas, E. Rubio, J. M. Gonzalez, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2823.

²¹⁶ (a) S. F. Pastine, S. W. Youn, D. Sames, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1055. (b) V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem.-Eur. J.*, **2004**, 10, 4556.

²¹⁷ G. Li, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 3740.

²¹⁸ W. W. Qiu, K. Surendra, L. Yin, E. J. Corey, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5893.

²¹⁹ M. Nishizawa, H. Takao, V. K. Yadav, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4563.

²²⁰ (a) T. Yao, M. A. Campo, R. C. Larock, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2677. (b) X. Zhang, S. Sarkar, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 236. (c) T. Yao, M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3511. (d) S. A. Worlikar, T. Kesharwani, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1347.

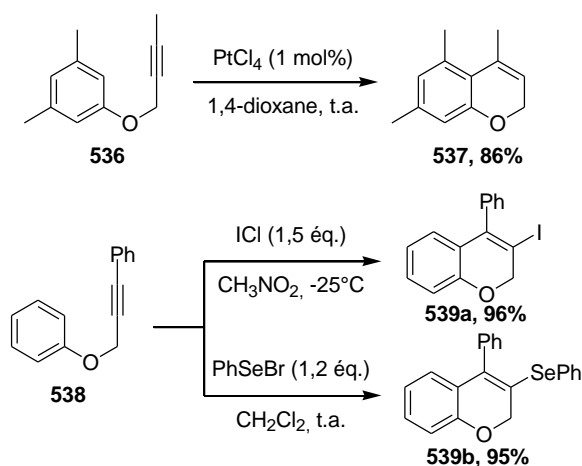


Figure 176

2.2. Réactions d'iodocyclisation d'énynes-1,5 et 1,6.

Cette analogie entre les complexes π -acides de Lewis et la chimie des halogéniums ne s'applique pas qu'aux réactions de carbocyclisation en présence de nucléophiles tels que des malonates ou bien des noyaux aromatiques mais aussi aux réactions de cyclisation en présence d'alcènes.

Dans les paragraphes qui vont suivre, nous nous intéresserons davantage aux réactions d'halocycloisomérisation d'énynes-1,5, -1,6 et -1,7, c'est-à-dire avec un alcène jouant le rôle de nucléophile dans le substrat.

De manière très récente, les réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,5 en présence d'ions iodogéniums ont fait l'objet d'études indépendantes de la part de plusieurs groupes.²¹³ En fonction de la présence de groupements conduisant à la stabilisation des carbocations intermédiaires sur les carbones de l'alcène, deux modes de cyclisation sont observés par analogie avec les cycloisomérisations catalysées par des complexes métalliques cationiques : un mode de cyclisation 6-*endo* ou un mode 5-*endo* (Figure 177).

Les voies de cyclisation 6-*endo* permettent la synthèse d'iodocyclohexènes fonctionnalisés, d'iodonaphtalènes, de diènes iodés, d'iodobenzènes et d'iodoazaanthraquinones (Figure 177). Ce mode de cyclisation est observé essentiellement lorsque l'alcène terminal n'est pas substitué ou lorsqu'il est substitué par des groupements stabilisant un carbocation formé sur le carbone C-2 (Figure 177).

La voie de cyclisation 5-*exo* conduit à la formation d'iodocyclopentènes ou d'iodoindènes fonctionnalisés (Figure 177). Ce mode de cyclisation a lieu lorsque l'alcène terminal est substitué par des groupements stabilisant un carbocation formé sur le carbone C-1.

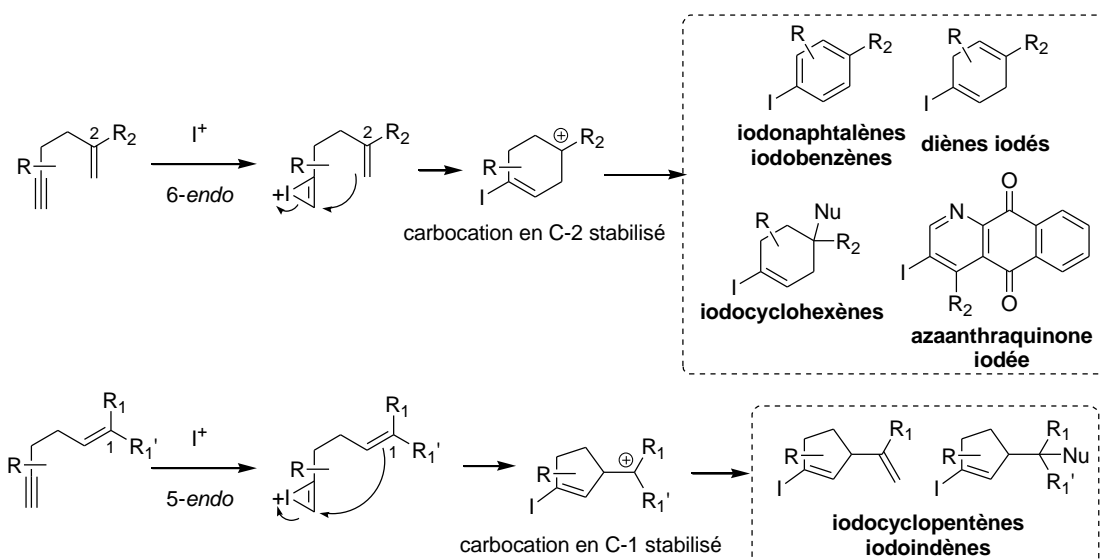


Figure 177

Les iodonaphtalènes et iodobenzènes sont obtenus par cyclisation 6-*endo* d'énynes-1,5. En 2006, le groupe de Shibata décrit la synthèse de naphtalènes fonctionnalisés par réaction de cycloisomérisation catalysée par des complexes d'or.²²¹ L'emploi de 1 mol% de chlorure de triphénylphosphine or (I) et de triflate d'argent au reflux du dichlorométhane a permis de convertir l'énynne **540** en dérivé naphtalène **541** avec un excellent rendement de 96% (Figure 178). Une version employant les ions iodogéniums a été décrite quatre ans plus tard par le groupe de Kirsch en prenant le NIS comme électrophile activant la triple liaison carbone-carbone, ce dernier jouant aussi le rôle d'oxydant afin de permettre la réaromatisation du composé iodé obtenu.²²² A partir du substrat **542**, le naphtalène **543** a pu être isolé avec un rendement plus modeste de 58% (Figure 178).

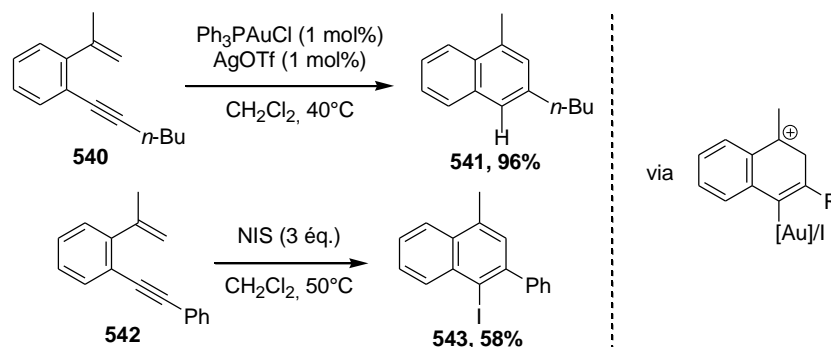


Figure 178

Les dérivés d'iodobenzènes sont obtenus de la même manière par iodocyclisation 6-*endo*.²²³ Le mécanisme de cette transformation fait intervenir la formation du diène **546** par cyclisation. Le diène cyclique se réaromatise par la suite grâce au NIS.^{222,224} L'énynne **544** a pu être transformé en composé **545** dans le dichlorométhane à 50°C avec un bon rendement de 71% (Figure 179).

²²¹ T. Shibata, Y. Ueno, K. Kanda, *Synlett*, **2006**, 411.

²²² B. Crone, S. F. Kirsch, K. D. Umland, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 4661.

²²³ La formation d'iodobenzènes avait précédemment été décrite par cyclisation de thiohexa-1,3dièn-5-yne et d'enediynes : (a) S. Matsumoto, K. Takase, K. Ogura, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1726. (b) S. Das, A. Basak, *Synlett*, **2008**, 501.

²²⁴ B. Kummerlöwe, B. Crone, M. Kretschmer, S. F. Kirsch, B. Luy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 2643.

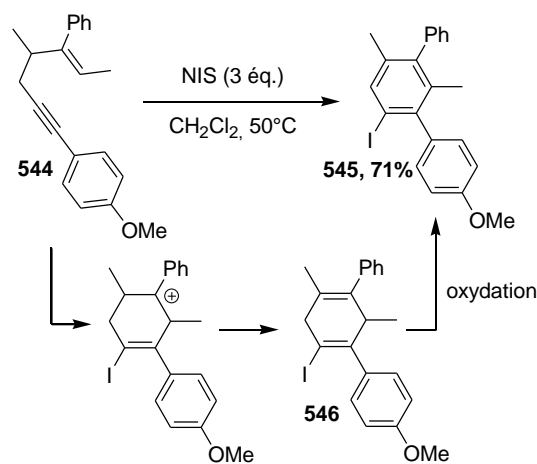


Figure 179

A 0°C et en présence d'une base (K₃PO₄), la réaction d'oxydation n'a pas lieu et les iodocyclohexadiènes-1,4 résultant de la réaction d'iodocycloisomérisation peuvent être obtenus avec de bons rendements. L'ényné **547** est alors converti en dérivé **549** avec un excellent rendement de 99% (Figure 180).²²²

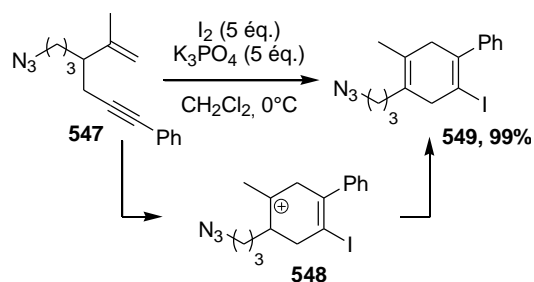


Figure 180

Des azaanthraquinones sont encore formés selon le même mécanisme à partir d'énynes à lien azoté possédant un motif alcène cyclique. Le groupe de Wang a reporté la synthèse d'azaanthraquinones à partir de *N*-propargylaminoquinones à la fois par cycloisomérisation 6-*endo* catalysée par des complexes d'or²²⁵ et par iodocyclisation en présence de diiode.²²⁶ L'ényné **550** est alors converti en iodocléistopholine **554** avec trois équivalents de diiode comme source d'iode électrophile et de l'hydrogénocarbonate de sodium avec un rendement de 90% bien meilleur que dans le cas de la même réaction en présence du triflate de triphénylphosphine or (I) où la cléistopholine était obtenue avec un rendement de 60% (Figure 181).

²²⁵ C. Jiang, M. Xu, S. Wang, H. Wang, Z.-J. Yao, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 4323.

²²⁶ N. Fei, Q. Hou, S. Wang, H. Wang, Z.-J. Yao, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 4096.

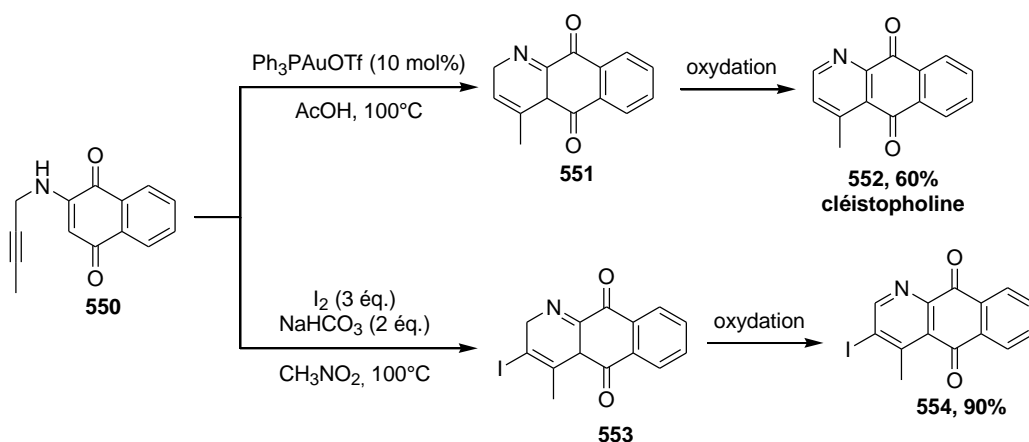


Figure 181

Lors des différents processus de cyclisation, le carbocation formé peut être piégé par un nucléophile supplémentaire externe de manière intermoléculaire ou bien de façon intramoléculaire. Ces réactions domino sont bien connues en présence de complexes d'or, de nombreux exemples sont répertoriés dans la littérature notamment pour la synthèse de cyclohexènes fonctionnalisés par cyclisation 6-*endo* avec des nucléophiles oxygénés ou azotés²²⁷ (Figure 182) ou bien par cyclisation cascade avec des dérivés phénoliques.¹⁰⁸

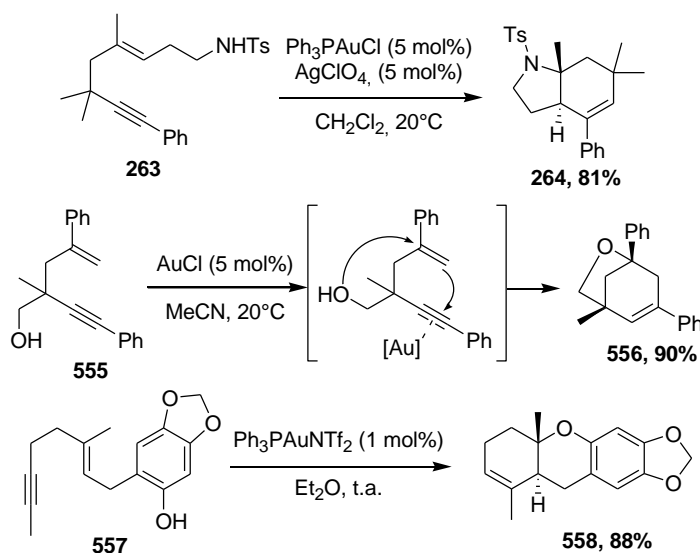


Figure 182

Quelques réactions de cyclisation intramoléculaires ont été reportées avec des électrophiles iodés. Le groupe de Shin a reporté en 2010 l'addition de nucléophiles oxygénés sur les carbocations formés après iodocyclisation.²²⁹ En présence de bromure d'iode dans le dichlorométhane à -78°C , l'ényn-1,5 559 possédant une fonction acide carboxylique a pu être transformé en γ -lactone spirannique 560 avec un rendement de 56% et avec un rapport diastéréomérique de 3:1 (Figure 183).

²²⁷ L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6962.

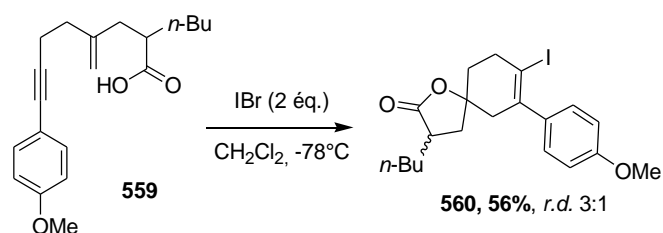


Figure 183

La même équipe décrit la cyclisation domino d'énynes-1,5 portant un alcool protégé par un groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc) en position allylique d'une part en présence de complexes d'or²²⁸ et d'autre part avec des ions iodogéniums.²²⁹ Dans ces deux voies, le mécanisme est similaire, avec un complexe d'or, il y a formation d'un intermédiaire cyclopropylcarbène pouvant également s'écrire sous la forme d'un composé monocyclique carbocationique tandis qu'avec des ions iodogéniums, le carbocation issu de la cyclisation 6-*endo* est formé directement et conduit au produit iodé souhaité. L'énynne **561** est alors transformé en iodocyclohexène **564** en présence de bromure d'iode avec un rendement de 64% (Figure 184).

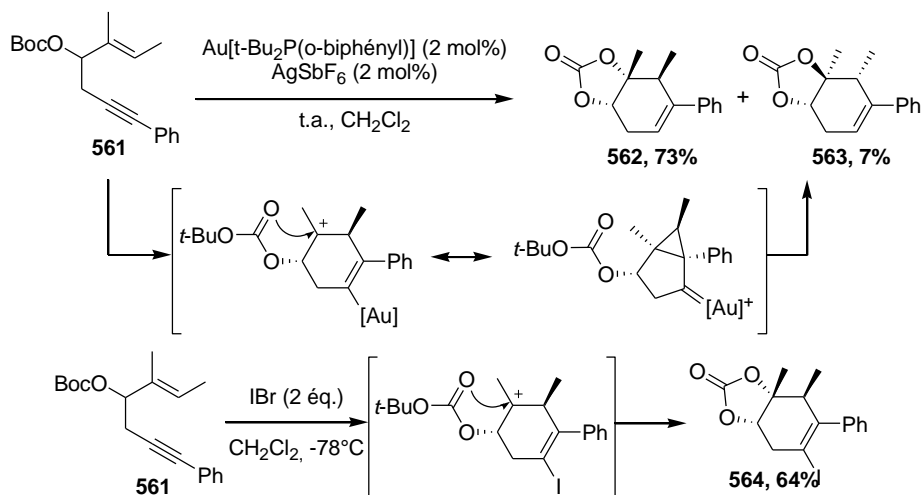


Figure 184

Le groupe de Kirsch a également reporté des réactions domino intermoléculaires d'iodocyclisation 6-*endo* en présence d'un nucléophile externe.²²² Le NIS permet de transformer l'énynne **565** en dérivé iodocyclohexène **566** en présence d'un large excès d'acide formique avec un bon rendement de 80% (Figure 185).

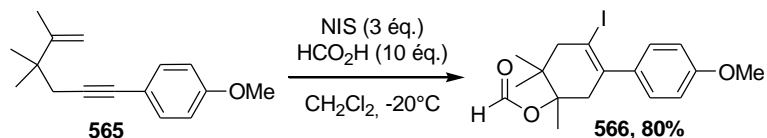


Figure 185

Les voies de cyclisation 5-*endo*, quant à elles, sont plus rares avec des ions iodogéniums. Ce mode de cyclisation n'est possible qu'en présence de groupements stabilisant les carbocations sur le carbone C-1 de l'alcène, avec deux groupements méthyle par exemple (Figure 9). Seules deux synthèses d'haloindènes ont été reportées dans la littérature. En 2003, l'équipe de Schreiner a été le

²²⁸ C. Lim, J.-E. Kang, J.-E. Lee, S. Shin, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3539.

²²⁹ C. Lim, M. S. Rao, S. Shin, *Synlett*, **2010**, 368.

premier à faire état d'une réaction de bromocyclisation d'énynes et de diynes.²³⁰ La bromocyclisation du composé **567** a été réalisée en présence de dibrome dans le chloroforme avec un excellent rendement de 94% (Figure 186).

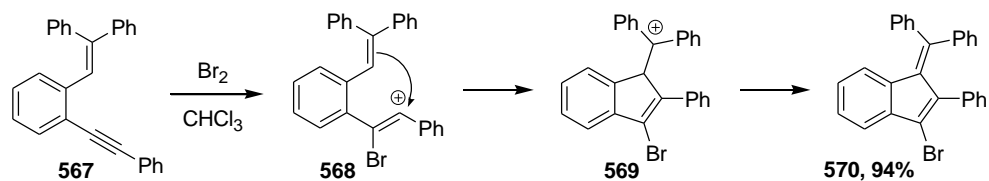


Figure 186

Parallèlement à nos travaux, le groupe de Sanz²³¹ a reporté la synthèse d'indènes de manière racémique avec des complexes d'or (Figure 187).²³² L'emploi du *N*-iodosuccinimide comme électrophile a conduit à partir de l'ényne **571** à l'iodoindène **573** avec excellent rendement de 85% (Figure 187).

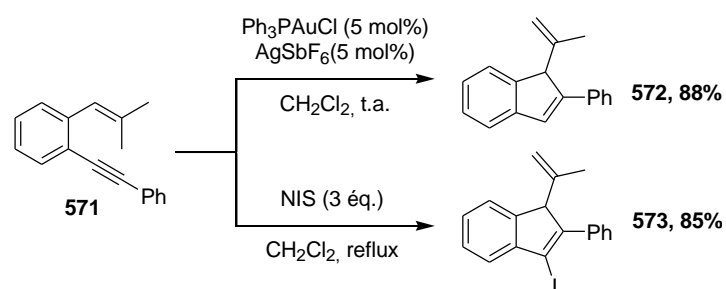


Figure 187

Les énynes-1,6, contrairement aux énynes-1,5, ont été très peu étudiés dans des réactions d'iodocyclisation. Ce n'est que très récemment que le groupe de Kirsch a décrit quelques réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6 par activation de la triple liaison carbone-carbone avec un électrophile iodé.²³³ Comme pour les énynes-1,5, le mode de cyclisation est déterminé par la stabilité de l'intermédiaire carbocationique lors de la création de la liaison carbone-carbone. Lorsque le motif alcène est substitué en C-2, l'intermédiaire carbocationique le plus stable est celui obtenu par voie de cyclisation 6-*exo*, l'iodocyclisation de ces composés conduit alors à des diènes-1,3 iodés pour lequel un motif alcène est exocyclique et l'autre endocyclique (Figure 188). Lorsque la position 1 de l'alcène est doublement substituée, c'est cette fois une cyclisation 5-*exo* qui a lieu au vu de la stabilité de l'intermédiaire cationique formé (Figure 188), cette dernière donne également accès à des diènes-1,4 iodés.

²³⁰ P. R. Schreiner, M. Prall, V. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5757.

²³¹ R. Sanz, A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, M. A. Rashid, F. Rodríguez, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7427.

²³² A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 4633.

²³³ T. Harschneck, S. F. Kirsch, M. Wegener, *Synlett*, **2011**, 1151.

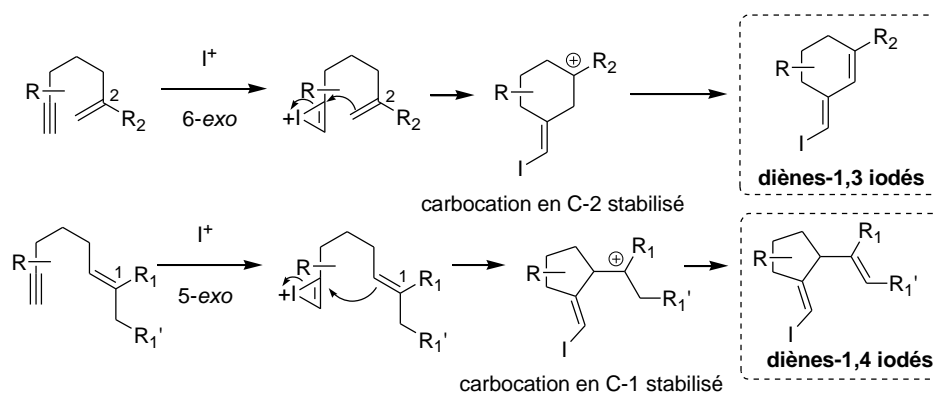


Figure 188

Des ènynes substitués sur chacune des deux positions de l'alcène ont été engagés dans des réactions d'iodocarbocyclisation mais dans tous les cas, les produits attendus sont obtenus avec des rendements de modestes à bons compris entre 38% et 67%. Les ènynes-1,6 **183** et **576** ont ainsi été transformés en diènes **575** et **577** en présence de NIS comme source d'iode électrophile dans le dichlorométhane avec des rendements respectivement de 38% et 67% (Figure 189).

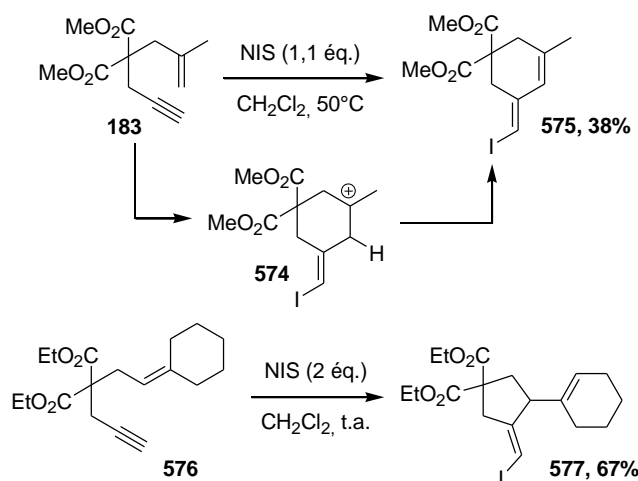


Figure 189

Des ènynes-1,7 peuvent être cyclisés en présence d'électrophiles iodés, le groupe de Majumdar a reporté la synthèse de dérivés benzoxépines en utilisant du diiode comme agent électrophile.²³⁴ La cyclisation 7-*exo* d'une grande variété d'ènynes-1,7 donne accès aux benzoxépines souhaitées avec des rendements modestes dus à la formation d'un produit secondaire résultant de la réaction d'iodation de l'alcyne vrai. Le dérivé **578** est par exemple transformé en molécule **579** avec un rendement de 55% (Figure 190).

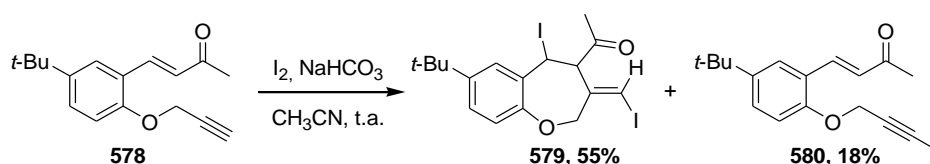


Figure 190

Les auteurs proposent un mécanisme selon deux voies pour la formation des deux composés (Figure 191). Dans le cas de la voie **(a)**, la cyclisation se produit après activation de la triple liaison carbone-carbone du substrat **578** par coordination avec I^+ . L'addition-1,4 de l'intermédiaire **581** par

²³⁴ K. C. Majumdar, B. Sinha, I. Ansary, S. Chakravorty, *Synlett*, **2010**, 1407.

l'ion iodure libéré permet de former l'énolate **582**. S'en suit l'addition du carbanion sur le motif iodirénium ponté permettant la cyclisation et générant la benzoxépine **579**. La formation du composé **580** peut s'expliquer en considérant la voie (b) dans laquelle le diiode vient s'additionner sur l'alcyne pour conduire à l'alcène diiodé **583**. Ce dernier subirait une déhydroiodation et conduirait au composé **580** en libérant une molécule d'acide iodhydrique.

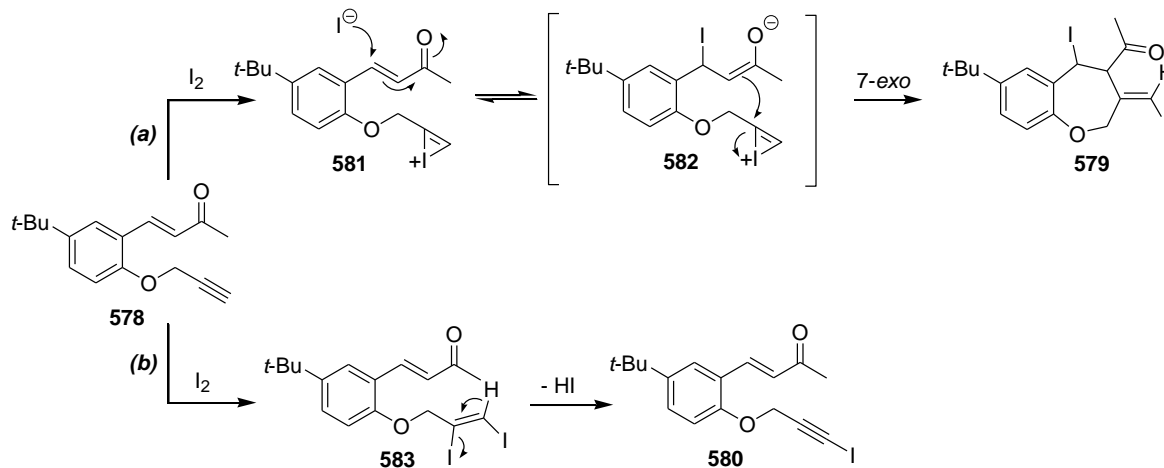


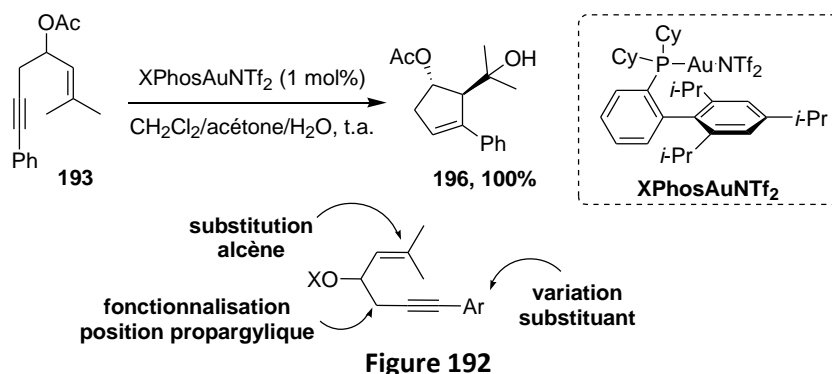
Figure 191

L'analogie entre la chimie des halogéniums et l'utilisation de complexes cationiques pour les réactions de cycloisomérisation, en l'absence ou en présence d'un autre nucléophile, ouvre la voie pour le développement d'une large gamme de réactions dans laquelle, à la fin de la réaction, l'atome métallique en position vinylique de l'intermédiaire final est remplacé par un atome d'iode donnant accès à des composés vinyliodés fonctionnalisés de structures complexes difficiles à obtenir par les méthodes de synthèse classique.²¹²

II. Réaction d'iodocarbocyclisation 5-endo d'énynes-1,5.

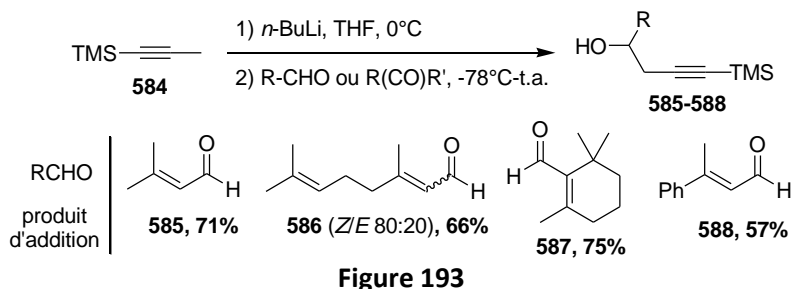
1. Synthèse des substrats.

Au vu de cette analogie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés cyclopentènes fonctionnalisés obtenus par cyclisation 5-endo d'énynes-1,5 en présence d'électrophiles halogénés. Le groupe de Gagosz a décrit en 2007 des processus domino de cycloisomérisation d'énynes-1,5 en présence de nucléophiles oxygénés par des complexes cationiques d'or (I) (Figure 192).^{101a} Le cyclopentène **196** est par exemple obtenu avec un rendement quantitatif résultant d'une réaction d'hydroxycyclisation du substrat **193**. Nous nous sommes demandés si une analogie était possible avec les ions halogénium. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés à la réactivité des énynes-1,5 analogues au composé **193** en présence d'ions halogéniums. La réactivité observée nous a ensuite conduit à faire varier la substitution sur l'alcène ou l'alcyne ou bien encore sur la chaîne principale de l'ényne-1,5 pour déterminer les facteurs limitant de cette nouvelle réaction d'halocyclisation.

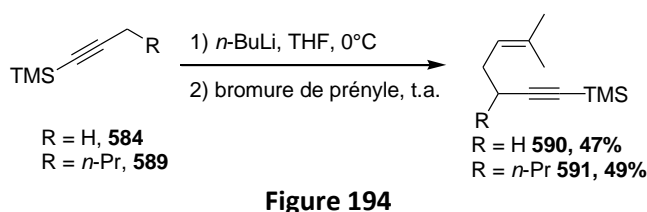


1.1. Formation du squelette ènyne-1,5.

Différents ènynes-1,5 fonctionnalisés ont été synthétisés en vue de leur iodocarbocyclisation. Le motif ènyne-1,5 est préparé en une seule étape à partir du 1-triméthylsilyl-1-propyne par addition nucléophile sur des dérivés carbonyles. L'alcyne est dans un premier temps déprotoné en position gamma du silicium pour former le carbanion stabilisé par conjugaison. Ce dernier réagit ensuite sur des aldéhydes et cétones α,β insaturés introduits à -78°C pour donner une gamme d'ènynes possédant un groupement alcool en position allylique avec des rendements compris entre 57% et 75% en utilisant comme dérivés carbonyles le 3-méthylbut-2-ènal, le citral, le β -cyclocitral et le 3-phénylbut-2-ènal (Figure 193).



Deux ènynes aliphatiques ont été préparés par addition de l'anion de dérivés triméthylsilylalcyne sur le bromure de prényle. Le carbanion en gamma du silicium est obtenu par réaction entre le 1-triméthylsilyl-1-propyne **584** ou le 1-triméthylsilyl-1-hexyne **589** et du *n*-butyllithium à 0°C puis addition nucléophile du bromure de prényle. La réaction conduite ensuite à température ambiante fournit les ènynes **590** et **591** avec des rendements respectifs de 47% et 49% (Figure 194).

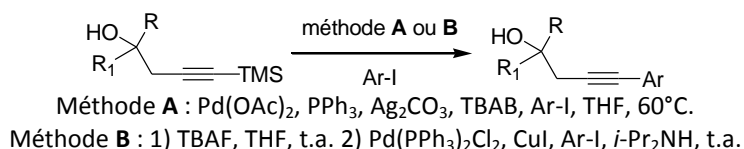


1.2. Fonctionnalisation des ènynes-1,5.

Tous ces ènynes sont ensuite fonctionnalisés grâce à une réaction de couplage de Sonogashira.²³⁵ Deux approches ont été menées pour réaliser ces réactions de couplage. La première

²³⁵ (a) Y. Koseki, S. Anzai, T. Nagasaka, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2377. (b) H. H. Jeon, J. B. Son, J. H. Choi, I. H. Jeong, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 627.

méthode, nommée **A**, est la réaction de couplage direct de l'alcyne silylé en présence d'un complexe de palladium et de carbonate d'argent. La seconde méthode, notée **B**, est réalisée en deux étapes, qui sont la déprotection de l'alcyne par une source de fluorures puis la réaction de couplage entre l'alcyne vrai et un halogénure d'aryle catalysée par un complexe de palladium et l'iodure de cuivre.¹³⁴ De manière générale, des iodures d'aryles ayant différentes propriétés électroniques ont été couplés avec des alcynes vrais ou protégés par un groupement triméthylsilyle. Des groupements aromatiques tels que le phényle, le 4-méthoxyphényle, le 4-méthylphényle, le 4-méthoxycarbonylphényle, et le 1-naphtyle ainsi que le 2-thiophényle ont été introduits par cette stratégie de couplage (Tableau 7, entrées 1-12).²³⁶



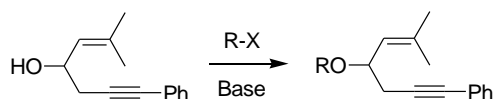
entrée	substrat	méthode	produit	Rdt (%) ^a	
1		A		592	54
2		A		593	38
4		A		594	31
5		B		594	60 ^b
6		A		595	41
7		A		596	46
8		A		597	63
9		B		597	84 ^b
10		A		598	67
11		A		599	43
12		B		600	58 ^b

^arendement isolé ^brendement sur deux étapes.

Tableau 7

La fonction alcool libre de ces ènynes est ensuite protégée par différents groupements : des groupements silylés, des esters ou des groupements benzyles. Dans un premier temps, l'ènyne **592** a été choisi comme substrat modèle et protégé pour étudier l'influence des groupements protecteurs de l'alcool sur la réaction d'iodocarbocyclisation. Les conditions de ces réactions de protection et les résultats sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 8).

²³⁶ A. Nasr, *Rapport de Master 2 de l'université Pierre et Marie Curie*, 2010.



entrée	R-X	Base	conditions	Rdt (%) ^a	produit
1	BzCl	Pyridine	t.a., 1h	70	601
2	AcCl	Pyridine	t.a., 2h	97	602
3	BnBr	NaH	THF, t.a., 4h	79	603
4	PMBCl	NaH, NaI	THF, t.a., 15h	82	604
5	TBDMSCl	Imidazole	DMF, 0°C-t.a., 2h	66	605
6	TESCl	Imidazole	DMF, t.a., 18h	90	606

^arendement isolé

Tableau 8

Les groupements protecteurs de type esters sont les groupements acétyle et benzoyle introduits respectivement à partir de chlorure de benzoyle et de chlorure d'acétyle dans la pyridine et fournissent les composés **601** et **602** avec des rendements de 70% et 97% (Tableau 8, entrées 1 et 2). Dans le THF à température ambiante, l'ényne **592** est protégé par des groupements benzyle et *p*-méthoxybenzyle en présence de bromure de benzyle et de chlorure de *p*-méthoxybenzyle après déprotonation de l'alcool par l'hydrure de sodium. Les produits **603** et **604** issus des réactions de protection sont alors obtenus avec des rendements respectifs de 79% et 82% (Tableau 8, entrées 3 et 4). Les protections des alcools libres par des groupements silylés sont réalisées avec de bons rendements compris entre 66% et 90% en présence d'imidazole. (Tableau 8, entrées 5 et 6).

Les groupements benzoate et tert-butyldiméthylsilyle ont également été introduits avec succès sur les substrats **593** et **595** selon les mêmes procédures qu'avec le substrat **592**. Les produits issus de l'estérification et de la silylation **607-609** et **609-610** ont été isolés avec des rendements modestes à excellents compris entre 43% et 100% (Figure 195).

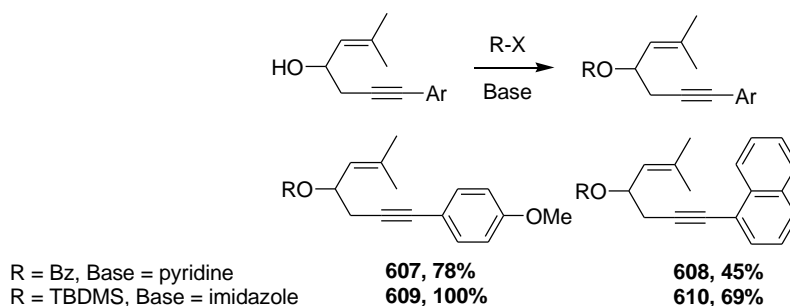
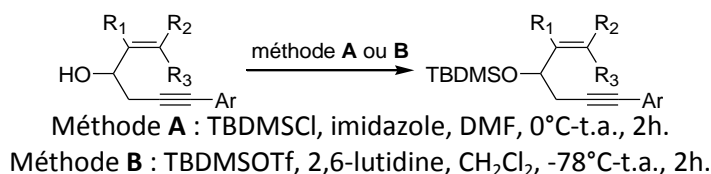


Figure 195

Du fait de l'efficacité de la réaction d'iodocyclisation (Chapitre 2 II. 2.), la protection des fonctions alcool par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle a été généralisée aux autres énynes **595-600** d'abord avec du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (méthode **A**). Cependant, cette méthode, dont les conditions sont explicitées dans le tableau 3, ne fonctionne pas pour tous les énynes, notamment celles possédant un groupement β -cyclocitryle ou un groupement 3-phénylbut-2-ényle. Une alternative est d'utiliser un autre réactif de silylation, le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (méthode **B**). Les résultats de silylation de ces alcools sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau 9). De façon générale, les deux méthodes nous permettent d'obtenir les alcools protégés par un groupement *tert*butyldiméthylsilyle avec de bons rendements compris entre 72% et 98% excepté pour un produit **614** isolé avec un rendement plus modeste de 45% (Tableau 9, entrée 3).



entrée	Substrat	méthode	produit	Rdt (%) ^a
1		A	611	84
2		B	612	86
3		B	613	45
4		B	614	98
5		B	615	82
6		A	616	82

^arendement isolé.

Tableau 9

Enfin, un alcool possédant un groupement β -cyclocitryle a été protégé par un groupement benzoyle. L'èneyne **597** a été mis en réaction avec du chlorure de benzoyle dans la pyridine, cette réaction a permis d'obtenir l'èneyne **617** avec un rendement de 92% (Figure 196).

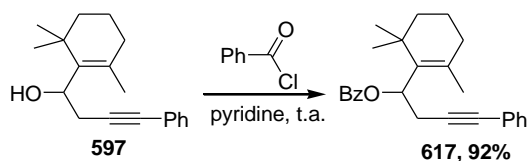


Figure 196

Parallèlement, un substrat possédant un groupement méthyle sur l'alcyne a été synthétisé à partir de l'èneyne **585** en deux étapes (Figure 197). La première étape consiste en la déprotection de l'alcyne silylé par une source de fluorures conduisant au composé **618** qui est directement engagé dans une réaction de protection de l'alcool par un groupement silylé encombré. Cette réaction s'effectue avec un rendement modeste de 48% et fournit le composé **619**. L'alkylation s'effectue ensuite après déprotonation de l'alcyne vrai par du *n*-butyllithium et mise en réaction avec de l'iodométhane dans le THF avec un rendement de 53% pour donner l'èneyne **620**.

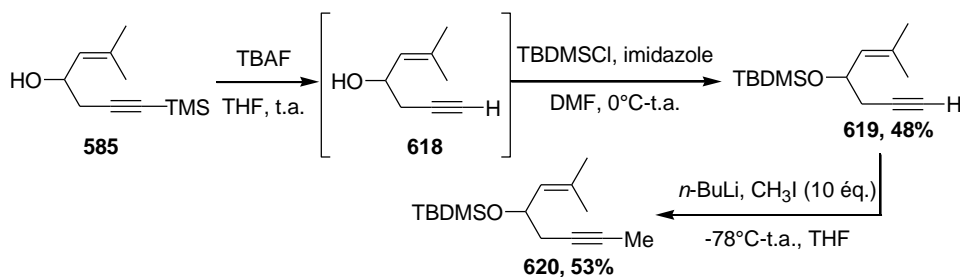


Figure 197

Afin d'avoir des substrats plus rapidement, les ènynes **622**, **625**, **626** et **627** ont été synthétisés de manière séquentielle. L'ènyne **622** possédant une double liaison carbone-carbone disubstituée de stéréochimie (*E*) a été synthétisé en trois étapes à partir du 1-triméthylsilyl-1-propyne. La première étape consiste en la réaction d'addition de l'anion du triméthylsilylpropyne sur le (*E*)-but-2-ène pour conduire à l'alcool **621**. Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction de Sonogashira dans les conditions **A** (Tableau 9) et protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle avec un rendement global de 11% sur trois étapes (Figure 198).

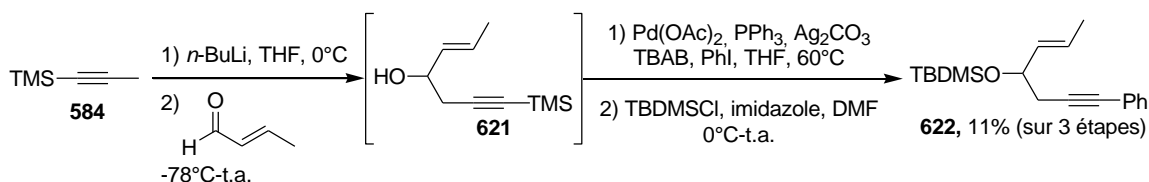


Figure 198

Les ènynes **625**, **626** et **627** ont été préparées en trois étapes à partir du composé **585**. Le groupement triméthylsilyle de ce dernier est dans un premier temps déprotégé en présence de TBAF puis les noyaux 4-benzoate de méthyle et 2-thiényle sont greffés par réaction de couplage de Sonogashira dans les conditions **B** (Tableau 7) pour conduire aux alcools **623** et **624**. Une réaction de protection par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle dans les conditions **A** (Tableau 9) est finalement réalisée pour générer les ènynes **625**, **626** et **627** avec des rendements globaux respectifs de 40% et 25% sur trois étapes (Figure 199).

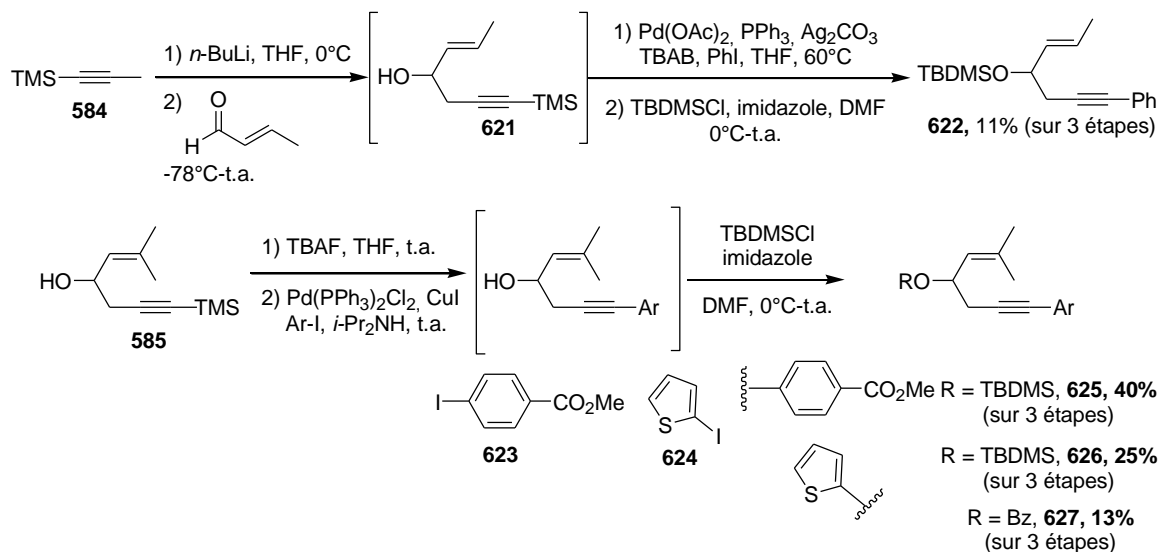
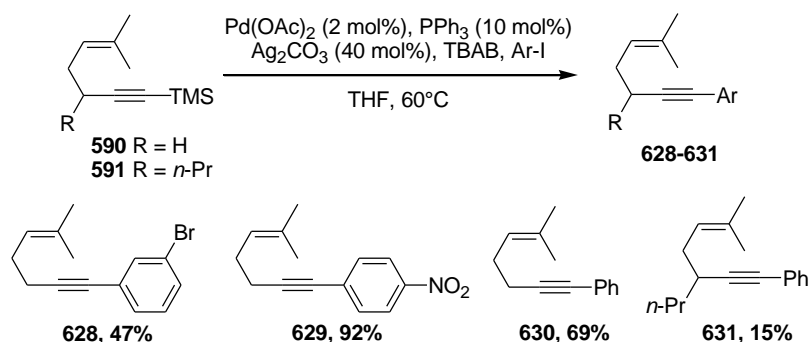


Figure 199

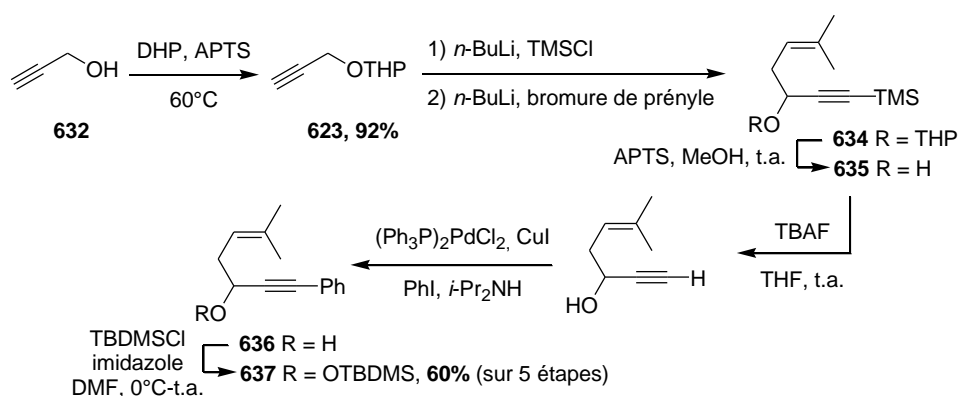
Les ènynes **590** et **591** ne possédant pas de fonction alcool sur la chaîne principale ont également été substitués sur l'alcyne avec des aryles iodés grâce à une réaction de couplage de

Sonogashira effectuée directement sur les alcynes substitués par le groupement triméthylsilyle à l'aide d'un système formé par l'acétate de palladium (II), la triphénylphosphine, le carbonate d'argent et le bromure de tétrabutylammonium. Cette méthode nous a permis d'obtenir les ènynes **628** à **631** avec des rendements moyens à excellents compris entre 47% et 92% (Figure 200).



1.3. Synthèse d'un ènyne-1,5 substitué par un alcool protégé en position propargylique.

Un ènyne possédant un alcool en position propargylique a également été préparé en six étapes à partir de l'alcool propargylique **632** (Figure 201). La première étape consiste en la protection de l'alcool **632** par un groupement tétrahydropyrane catalysée par un acide de Brønsted.²³⁷ Cette réaction réalisée dans le dichlorométhane conduit à l'alcool protégé avec un rendement de 92%. L'ènyne **637** est alors préparé de manière séquentielle en protégeant l'alcyne par un groupement silylé par addition de chlorure de triméthylsilyle sur l'alcyne déprotoné par du *n*-butyllithium puis en déprotonant cette fois l'alcyne en position gamma du silicium et en additionnant du bromure de prényle. Une déprotection de l'alcool est ensuite engagée en présence d'APTS dans le méthanol à température ambiante pour conduire à l'ènyne **635** possédant une fonction alcool libre en position propargylique. La séquence réactionnelle continue avec la déprotection du groupement silylé de l'alcyne par une source de fluorures et le couplage de Sonogashira avec l'iodobenzène en présence d'un complexe de palladium. Le composé **636** est finalement protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle s'effectue dans les conditions **A** décrites précédemment (Tableau 9) avec un rendement de 60% sur cinq étapes (Tableau 9).

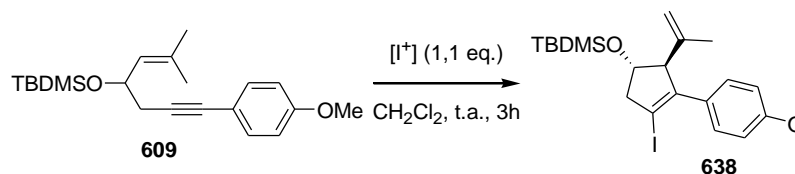


²³⁷ R. A. Earl, L. B. Townsend, *Org. Synth.*, **1981**, *60*, 81.

2. Iodocycloisomérisation d'énynes-1,5.

2.1. Nature de l'électrophile iodé pour la réaction d'iodocarbocyclisation.

Dans un premier temps, le substrat **609** a été choisi pour réaliser le criblage de sources d'iodogéniums.²³⁸ De nombreuses réactions d'halocyclisation sont réalisées dans le dichlorométhane,^{222,224,232,233} aussi ce solvant a été choisi pour déterminer la nature de l'électrophile à employer. C'est ainsi que la réaction test a été menée avec le substrat **609** dans le dichlorométhane pendant trois heures avec le *N*-iodosuccinimide, du diiode, du chlorure d'iode avec ou sans phosphate de potassium jouant le rôle de base,²⁴¹ et le réactif **518**. Les résultats sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 10).



Entrée	[I ⁺]	Conv. (%)	Rdt (%) ^a
1	NIS	100	96
2	I ₂ ²³⁹	100 ^b	- ^c
3	ICl ²⁴⁰	100 ^d	18
4	I ₂ /K ₃ PO ₄ ²⁴¹	100	- ^c
5	ICl/K ₃ PO ₄	100	- ^c
6	IPy ₂ BF ₄ /HBF ₄ ^e	100	8 ^f

^arendement isolé (r.d. > 95%). ^bconversion totale en 1h. ^cdégradation. ^dconversion totale en 10 min. ^eréaction réalisée à 0°C. ^fobtention du produit fluoré **639**.

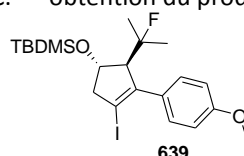


Tableau 10

Dans tous les cas, le substrat **609** est totalement consommé, cependant seul le chlorure d'iode, le réactif **518** et le NIS nous permettent d'isoler du produit iodé **638** avec des rendements respectivement de 18%, 8% et 96% (Tableau 10, entrées 1, 3 et 6). Notons qu'en présence de NIS, une simple filtration sur silice fournit le composé souhaité. L'emploi de diiode avec et sans phosphate de potassium ainsi que de chlorure d'iode avec du phosphate de potassium conduit à des produits de dégradation (Tableau 10, entrées 2, 4, 5). L'utilisation du réactif **518** nécessite l'introduction d'un équivalent d'acide tétrafluoroborique afin de libérer l'ion Pyl⁺. Dans ce cas, un second produit **639** issu de la réaction tandem iodocyclisation/addition nucléophile d'un ion fluorure a pu être isolé avec un rendement de 37% (Tableau 10, entrée 6). La formation de ce composé sera discutée dans un paragraphe suivant relatif au mécanisme de la transformation. La diastéréosélectivité observée est supérieure à 95% en faveur du diastéréoisomère *trans* et sera également discutée dans le paragraphe **2.3**.

²³⁸ A. Pradal, A. Nasr, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5222.

²³⁹ C. J. Kim, H. K. Won, G. H. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6863.

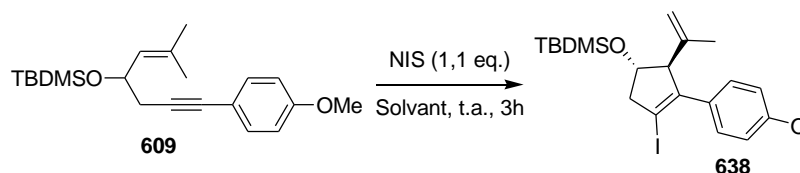
²⁴⁰ X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12230.

²⁴¹ (a) J. Barluenga, M. Trincando, M. Marco-Arias, A. Ballesteros, E. Rubio, J. M. González, *Chem. Commun.*, **2005**, 2008. (b) J. Barluenga, E. Campos-Gómez, A. Minatti, D. Rodríguez, J. M. González, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 8946. (c) T. Okisu, D. Nakazawa, A. Kobayashi, M. Mizohata, Y. In, T. Ishida, A. Wada, *Synlett*, **2010**, 203. (d) Y.-X. Xie, X.-Y. Liu, L.-Y. Wu, Y. Han, L.-B. Zhao, M.-J. Fan, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 1013.

Le NIS reste alors la meilleure source d'ions iodogéniums pour cette réaction, et permet de synthétiser le produit souhaité avec un excellent rendement de 96% dans le dichlorométhane à température ambiante.

2.2. Influence du solvant sur la réaction d'iodocarbocyclisation.

L'influence d'autres solvants sur l'évolution de la réaction de l'ényne **609** a ensuite été étudiée en présence de 1,1 équivalent de NIS (Tableau 11).



Entrée	Solvant	Conv. (%) ^a	Rdt (%) ^b
1	Toluène	0	- ^c
2	THF	64	n.d.
3	AcOEt	42	n.d.
4	MeOH	100	19 ^d
5	CH ₃ CN	100	6 ^d

^aconversion déterminée par RMN ¹H. ^brendement isolé (r.d. > 95:5). ^cproduit de départ récupéré. ^dobtention de produits supplémentaires **640** et **641**.

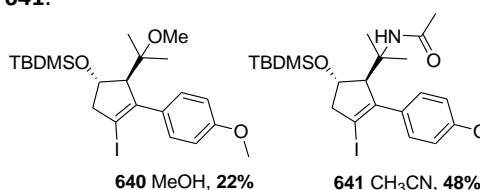


Tableau 11

Lorsque la réaction est menée dans le toluène, aucune conversion n'est observée au bout de trois heures (Tableau 11, entrée 1). En revanche, dans le THF et l'acétate d'éthyle, le substrat **609** est converti en produit **638** mais la conversion est incomplète puisqu'elle est de 64% dans le THF et 42% dans l'acétate d'éthyle (Tableau 11, entrées 2 et 3). Lorsque le composé **609** est engagé dans une réaction dans le méthanol ou dans l'acétonitrile, la conversion est totale, cependant plusieurs produits sont isolés. En plus du dérivé iodé souhaité, d'autres produits issus de la réaction domino iodocyclisation/addition nucléophile du solvant ont été obtenus. Dans le méthanol, en plus du composé souhaité **638** obtenu avec un rendement de 19%, l'éther **640** a pu être isolé avec un rendement de 22% (Tableau 11, entrée 5). De la même manière, lorsque la réaction est réalisée dans l'acétonitrile, le produit souhaité **638** est obtenu avec un rendement de 6%, un autre composé **641** issu de la réaction tandem iodocyclisation/réaction de Ritter²⁴² est isolé avec un rendement de 48% (Tableau 11, entrée 6).

Le dichlorométhane semble être le solvant optimal dans la réaction permettant la formation du diène.

2.3. Discussion mécanistique.

Le mécanisme de cette transformation, présenté dans la Figure 202, commence avec une première étape consistant en l'activation de la triple liaison carbone-carbone par l'ion iodogénium provenant du NIS et conduisant au dérivé iodé ponté **A**. La cyclisation a ensuite lieu en *anti* selon une

²⁴² S. Uemura, S.-I. Fukuzawa, A. Toshimitsu, M. Okano, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 270.

voie 5-*endo* permettant de former le carbocation **B** thermodynamiquement stabilisé par les deux groupements méthyle. Ce carbocation peut évoluer de deux manières différentes, en solvant non-nucléophile, l'anion succinimide formé après libération de l'ion iodogénium vient arracher un proton sur un méthyle adjacent du carbocation pour former le composé souhaité **C** (voie 1).

En présence d'un nucléophile externe, il y a compétition entre la déprotonation et l'addition du nucléophile externe sur le carbocation formé conduisant au composé issu du processus tandem **C'** (Figure 202, voie 2). C'est pourquoi, lorsque la réaction est réalisée avec le réactif **518** ou bien dans le méthanol ou l'acétonitrile, les composés **639**, **640** et **641** sont isolés (Tableau 10, entrée 6 et Tableau 11, entrées 4-5).

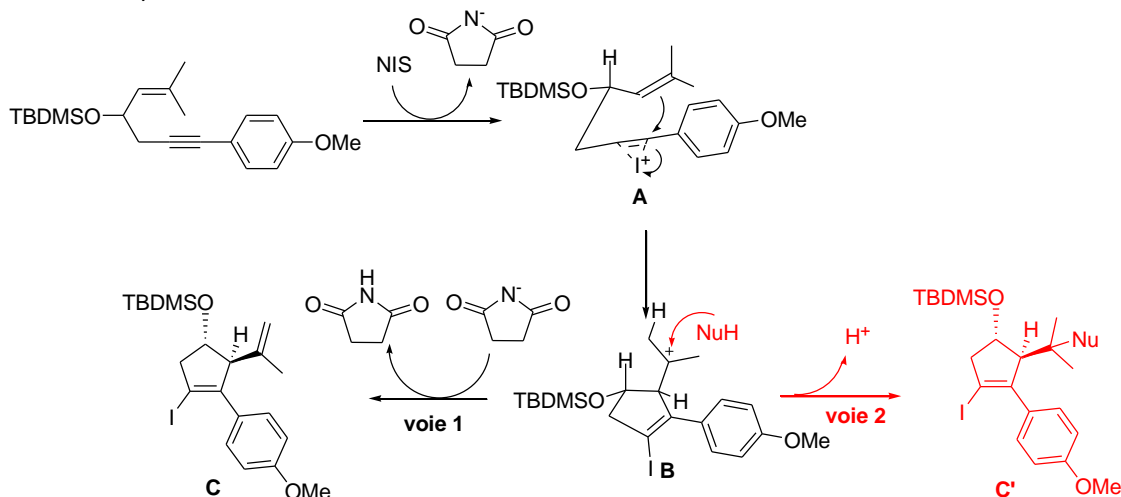


Figure 202

L'analyse par RMN NOESY sur le dérivé acétoxylé **652** a permis de mettre en évidence la diastéréosélectivité *anti* de la réaction (Chapitre 2 II. 3.). Cette dernière peut s'expliquer grâce à la position de l'alcool protégé dans l'intermédiaire cyclique cationique. Dans un cas, l'état de transition carbocationique possède deux carbones stéréogènes adjacents pour lesquels des groupements encombrés sont positionnés de part et d'autre de la liaison simple carbone-carbone. Cet intermédiaire conduit après déprotonation au composé de stéréochimie *trans* majoritaire. Dans l'autre cas, les groupements encombrés se situent du même côté de la liaison simple carbone-carbone, il y a gêne stérique entre ces deux groupements ce qui explique que le composé de stéréochimie *cis* ne se forme pas (Figure 203).

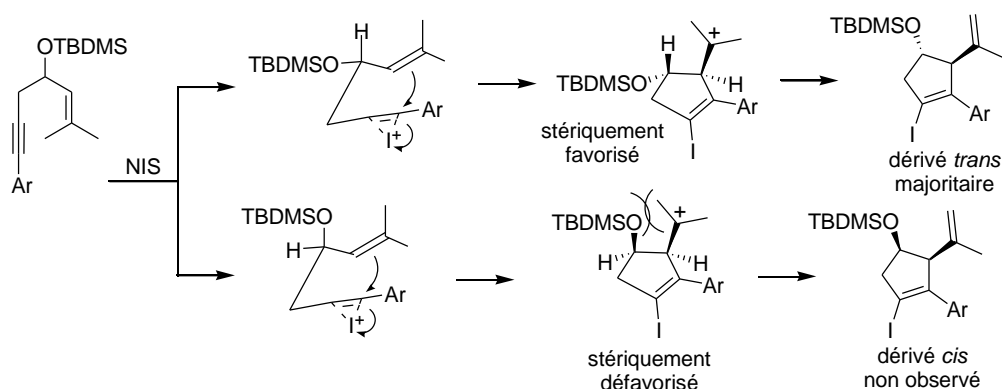


Figure 203

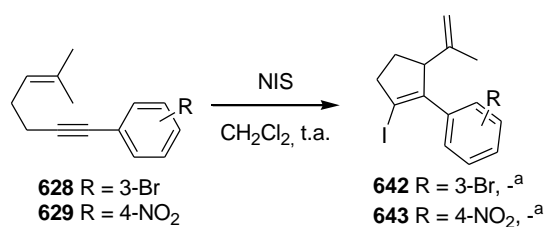
3. Synthèse d'halocyclopentènes polysubstitués.

Une fois les conditions réactionnelles optimisées, la méthode a pu être testée sur différents ènynes-1,5. Des substrats non-substitués sur la chaîne principale ou bien substitués par un alcool

protégé en position allylique, propargylique ou encore substitués en position propargylique par un groupement alkyle ont été engagés. L'influence de groupements aryles ou alkyles sur l'alcyne ainsi que la substitution de l'alcène ont également été étudiées.

3.1. Iodocyclisation de substrats non-substitués sur la chaîne principale.

Dans un premier temps, les substrats non substitués sur la chaîne principale ont été engagés dans les conditions développées dans le paragraphe précédent (Chapitre 2 II. 2.). En présence de trois équivalents de NIS, les composés **628** et **629** ont malheureusement conduit à des produits de dégradation (Figure 204). La réaction ne fonctionne a priori pas en présence de groupements électroattracteurs sur l'aryle conjugué à la fonction alcyne.



^adégradation

Figure 204

Le composé **630** mis en présence de 1,1 éq. de NIS dans le dichlorométhane a conduit à l'obtention du dérivé iodé cyclique **644** avec 55% de rendement (Figure 205, Eq. 1). L'activation électrophile par les ions iodogéniums a donc lieu sélectivement sur la triple liaison carbone-carbone plutôt que la double liaison.²⁴³ Compte-tenu de ces résultats, nous avons également testé la réaction dans le méthanol. Dans ce cas, la réactivité du substrat **630** est différente, une iodoéthérification de la double liaison carbone-carbone a lieu générant le composé **645** avec un rendement quantitatif (Figure 205, Eq. 2).

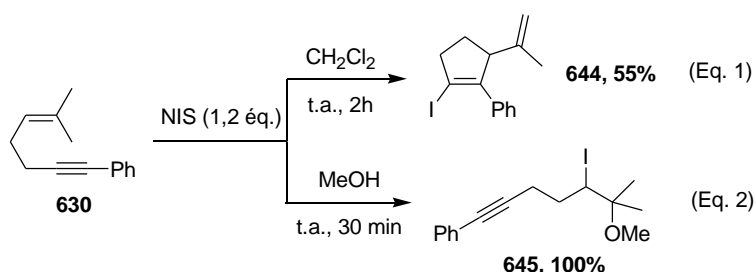


Figure 205

Cette réactivité dans le méthanol pourrait s'expliquer par la position de l'ion iodogénium sur l'ényne. Cet ion peut se coordonner soit sur l'alcène, soit sur l'alcyne et un équilibre de complexation dans chacune de ces positions doit avoir lieu. Dans le dichlorométhane, lorsque l'ion iodogénium est complexé à l'alcène, aucune réaction ne se produit car l'alcyne n'est pas suffisamment nucléophile. En revanche, lorsqu'il est complexé à l'alcyne, la cyclisation se produit car l'alcène est nucléophile. Dans le méthanol, molécule plus nucléophile que l'alcène, lorsque l'ion iodogénium se coordonne à l'alcène, l'attaque nucléophile du méthanol a lieu et permet d'obtenir le produit d'iodoéthérification avec un rendement quantitatif car la réaction est extrêmement rapide. Le produit issu de l'iodocyclisation ne peut pas être isolé dans ce cas car la réaction d'iodoéthérification est beaucoup trop rapide.

²⁴³ Pour une réaction de cyclisation en présence de réactifs électrophiles de transfert d'oxène, voir : (a) S. Couty, C. Meyer, J. Cossy, *Synlett*, **2007**, 2819. (b) Z. F. Al-Rashid, H. P. Hsung, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 661.

3.2. Influence de la substitution sur la chaîne principale.

L'influence de la substitution sur la chaîne principale a été étudiée grâce à des réactions de cyclisation des substrats **637**, **631** et **605** ayant respectivement des groupements alcool silylé et *n*-propyle en position propargylique et un groupement alcool silylé en position allylique. Lorsque la substitution se fait en position allylique, le composé **646** a pu être isolé avec un très bon rendement de 86% (Figure 206, Eq. 1). Dans le cas d'une substitution en position propargylique, les composés souhaités sont obtenus avec des rendements plus faibles que lorsque la substitution de la chaîne principale se fait en position allylique. Le substrat **637** possédant une fonction alcool protégée par un dérivé silylé encombré en position propargylique est converti en composé iodé **647** en présence de NIS avec un rendement de 29% pour les deux diastéréoisomères séparables par chromatographie sur colonne et un ratio diastéréomérique de 2:1²⁴⁴ (Figure 206, Eq. 2). Selon le même procédé, le substrat **631** possédant une chaîne *n*-propyle en position propargylique est cyclisé et fonctionnalisé en dérivé **648** avec un rendement de 41%, le rapport diastéréomérique étant de 1:1 (Figure 206, Eq. 3). Le faible rapport diastéréoisomérique observé peut s'expliquer par la plus faible interaction stérique défavorable existant entre le groupement porté par la position propargylique et le fragment isopropylcation de l'intermédiaire **A**. Le faible ratio diastéréoisomérique observé peut s'expliquer par le fait que l'encombrement stérique du groupement en position propargylique n'a plus d'influence sur la face d'attaque de l'alcène lors de l'étape de cyclisation (Figure 203).

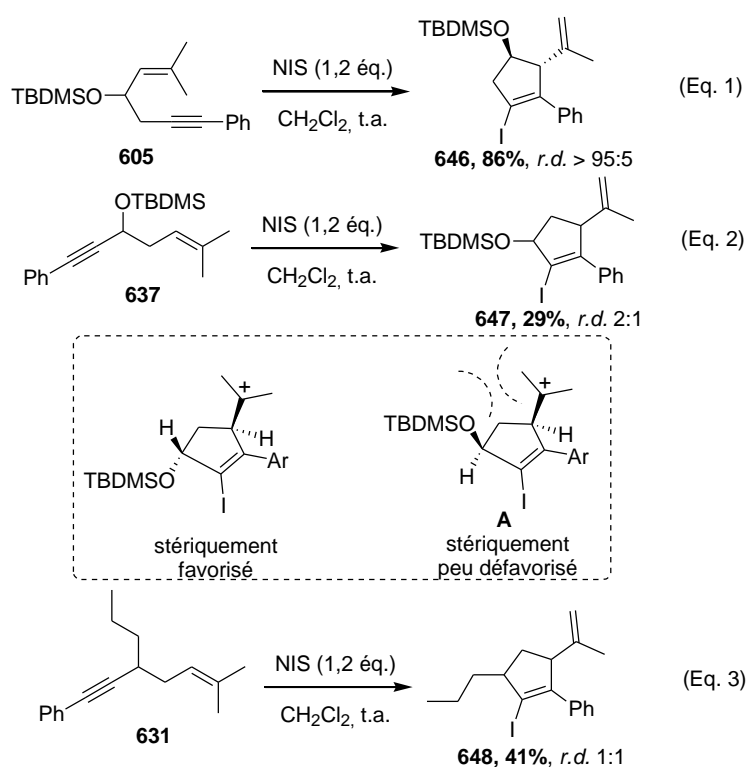


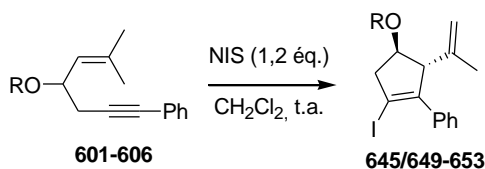
Figure 206

Il semble alors que la substitution de la chaîne principale en position allylique gouverne à la fois la réactivité et la diastéréosélectivité de la réaction.

²⁴⁴ La stéréochimie du diastéréoisomère majoritaire n'a pas été confirmée.

3.3. Influence du groupement protecteur de l'alcool sur la réaction.

Les énynes-1,5 possédant une chaîne prényle et un alcool protégé en position allylique sont iodocyclisés à température ambiante. Une étude de l'influence du groupement protecteur sur la cyclisation a été réalisée à partir du substrat possédant un noyau phényle sur l'alcyne. Les résultats de cyclisation sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 12).



entrée	Substrat	R	t (h)	Rdt (%) ^a	
1	603	Bn	649	20	14
2	604	PMB	650	3	45 ^c
3	601	Bz	651	21	98 ^b
4	602	Ac	652	48	24
5	605	TBDMS	645	26	86 ^b
6	606	TES	653	20	60

^arendement isolé. ^bbrut réactionnel isolé sans purification. ^calcool déprotégé isolé.

Tableau 12

Les énynes-1,5 **603** et **604** protégés par des groupements de type benzyle ne permettent pas d'avoir le dérivé iodé avec de bons rendements. Le composé **649** possédant un groupement benzyle a été isolé avec un rendement faible de 14% (Tableau 12, entrée 1). En revanche, lorsque le dérivé **604** protégé par un groupement PMB est engagé dans une réaction d'iodocarbocyclisation, l'alcool déprotégé **650** est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un rendement de 45% (Tableau 12, entrée 2).²⁴⁵ La réaction de formation des composés protégés par un ester aromatique est compatible avec les conditions réactionnelles. Le composé protégé par un groupement benzoyle **651** est obtenu avec un excellent rendement de 98% sans qu'aucune purification ne soit nécessaire (Tableau 12, entrée 3). L'alcool secondaire **602** protégé par un groupement acétyle est mis en réaction avec le NIS, le composé iodé possédant un alcool protégé secondaire **652**²⁴⁶ est isolé avec un faible rendement de 24% (Tableau 12, entrée 4). Les énynes-1,5 possédant un alcool protégé par un groupement silylé **646** et **653** semblent donner les meilleurs rendements (Tableau 12, entrées 5 et 6) avec des rendements isolés de 86% et 60% pour des alcools protégés respectivement par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle et par un groupement triéthylsilyle.

3.4. Influence du groupement porté par l'alcyne.

D'autres substrats protégés par des groupements benzoyles et TBDMS et possédant divers noyaux aromatiques et hétéroaromatiques ont été iodocyclisés avec succès avec des rendements allant de 50% à 88% (Figure 207). D'une façon générale, les réactions impliquant une protection de la fonction alcool par un groupement TBDMS du substrat sont beaucoup plus rapides que celles faisant intervenir une protection de l'alcool par un groupement benzoyle. Par ailleurs, il semble que la

²⁴⁵ Pour une déprotection de groupements PMB par le diiode, voir : A. R. Vaino, W. A. Szarek, *Synlett*, **1995**, 1157.

²⁴⁶ Le composé **652** possédant une fonction alcool protégé par un groupement acétyle a été analysé par spectroscopie RMN NOESY, cette dernière a confirmé la diastéréosélectivité totale en faveur du diastéréoisomère *trans*.

richesse électronique de l'aryle ou de l'hétéroaryle en position propargylique ait une légère influence sur la réactivité des composés de départ. En série TBDMS, le dérivé **625** possédant une fonction ester en position *para* sur le noyau benzénique est plus difficile à convertir en produit iodé **656** car une augmentation de la température est nécessaire pour obtenir une conversion totale. Cette réaction menée à température ambiante ne fournit qu'une conversion de 22% au bout de 48h avec un rendement isolé en composé **656** de 16%. En revanche, le dérivé **626** possédant un noyau 2-thiényle en position propargylique est transformé très rapidement en trois heures en produit désiré **657** et avec un excellent rendement de 85%. Le dérivé **607** possédant un groupement *para*-méthoxy, plus riche en électrons, sur le noyau aromatique permet d'accéder en seulement 5,5h au produit désiré **660** avec un très bon rendement de 88%.

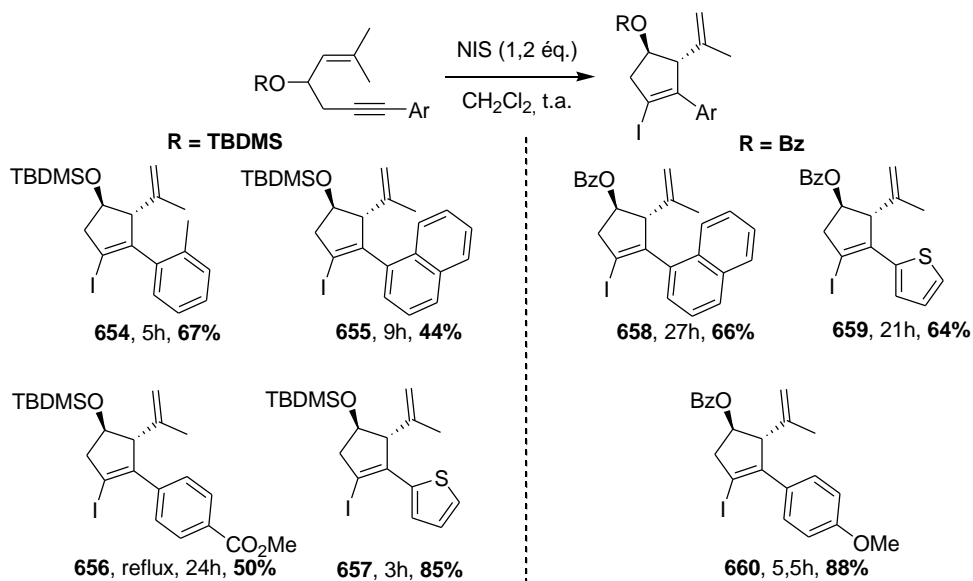


Figure 207

Lorsque l'alcyne porte un groupement aliphatique comme un groupement méthyle par exemple pour le substrat **620**, seuls des produits de dégradation sont obtenus avec trois équivalents de NIS (Figure 208).

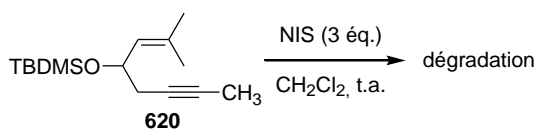


Figure 208

Cette réaction semble alors ne s'étendre que dans le cas d'une substitution sur l'alcyne par un noyau aryle et est plus efficace lorsque l'aryle est substitué par des groupements donneurs.

3.5. Influence de la substitution sur l'alcène.

L'influence de la substitution sur l'alcène a été également étudiée, le substrat (*E*)-**622** ne possédant qu'un seul groupement méthyle fournit le produit d'addition de I₂ sur l'alcyne avec un rendement de 25% (Figure 209, Eq. 1). Lorsque l'alcène est substitué par un groupement méthyle et un groupement phényle, le substrat **615** se dégrade en présence de NIS quelles que soient les quantités de NIS introduites, la concentration ou bien la température (Figure 209, Eq. 2).

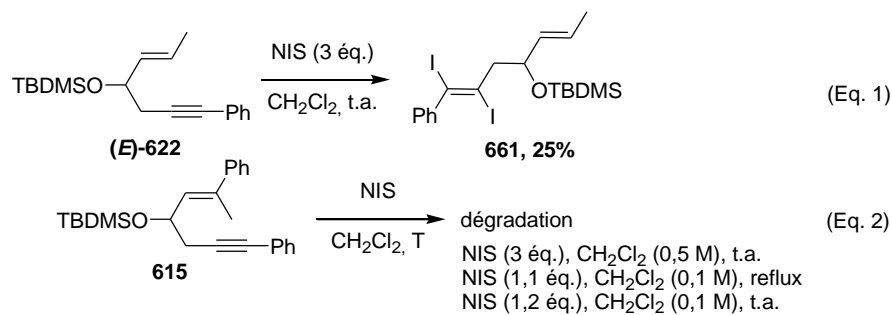


Figure 209

Les ènynes possédant des chaînes géranyle et β -cyclocitryle ont également été transformés en dérivés cycliques à température ambiante.

Le dérivé **616** présentant une fonction alcool protégée par un groupement silylé encombré a été engagé dans une réaction de cyclisation en présence de NIS et le composé attendu **662** est isolé avec un faible rendement de 8% (Figure 210). De nombreux produits de dégradation sont également formés au cours de cette réaction.

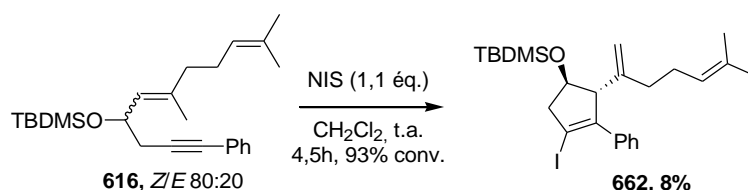


Figure 210

Les ènynes-1,5 possédant un alcène tétrasubstitué sont également convertis en iodocyclopentènes présentant un carbone quaternaire et une structure bicyclique spirannique avec des rendements compris entre 26% et 84%. Comme précédemment, les ènynes possédant une fonction alcool protégée par un groupement silylé encombré donnent de meilleurs rendements de cyclisation comparé à une protection par un groupement benzoyle. Le dérivé silylé **612** dont l'alcyne est substitué par un groupement phényle est converti en produit souhaité **663** avec un rendement de 60% tandis que l'ènyne benzylé **617** est transformé en composé spiro **664** avec un rendement de 26% (Figure 211). Les composés substitués sur l'alcyne par des noyaux aromatiques riches en électrons, comme le noyau anisyle ou bien 2-thiényne, permettent de générer les dérivés souhaités **665** et **666** avec de très bons rendements respectivement de 60% et 84% (Figure 211).

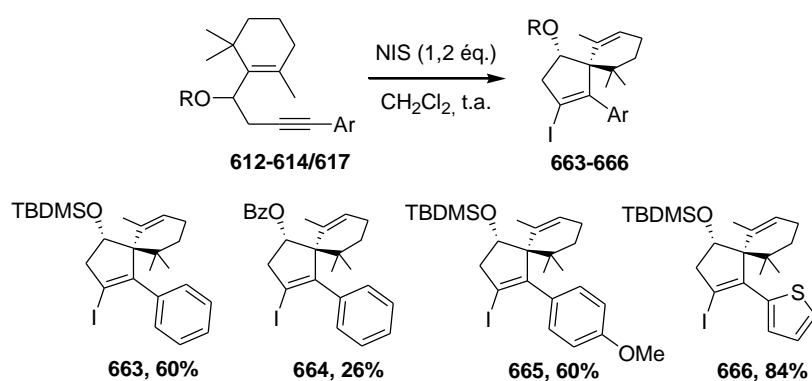


Figure 211

La diastéréosélectivité de la réaction a pu également être confirmée avec ces composés spiro par spectroscopie RMN NOESY du dérivé **666** ainsi que par résolution de la structure du composé **663** par diffraction des rayons X (Figure 212).

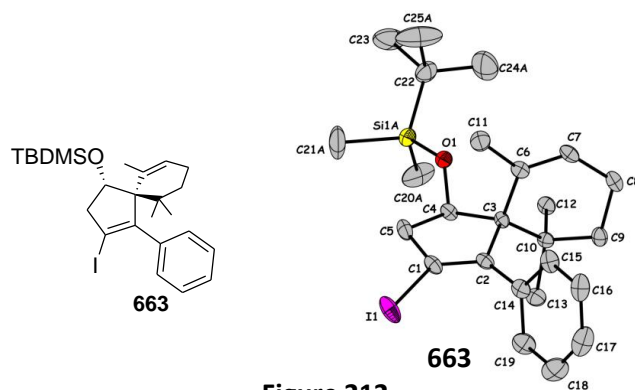


Figure 212

3.6. Réactions de carbocyclisation utilisant d'autres halogéniums.

Comme nous l'avons vu, les ènynes-1,5 substitués par des noyaux aromatiques et protégés par un groupement *tert*butyldiméthylsilyle réagissent facilement et dans des conditions douces en présence de NIS comme agent électrophile activateur de triple liaison carbone-carbone pour conduire à des dérivés cycliques fonctionnalisés issus d'une cyclisation de type 5-*endo*. L'emploi d'autres ions halogéniums permettrait, après activation de l'alcyne, d'obtenir des dérivés cycliques fonctionnalisés par d'autres atomes d'halogènes.

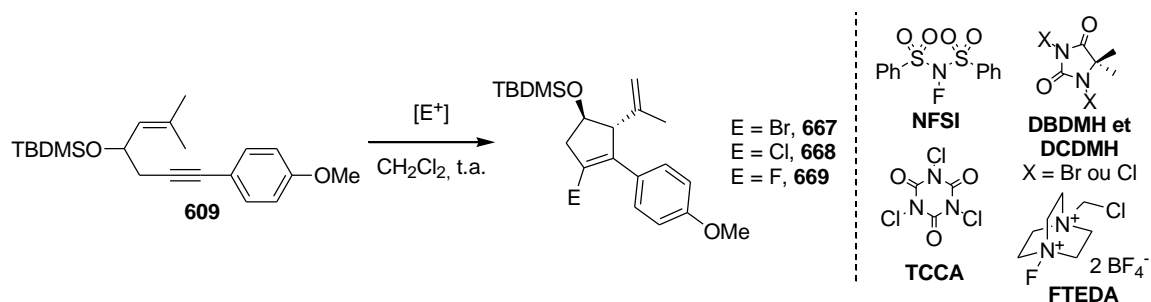
Différents électrophiles halogénés ont donc été employés pour réaliser des réactions d'halocyclisation conduisant à des composés halocyclopentènes fonctionnalisés. En présence de *N*-bromosuccinimide (NBS), le produit de cyclisation **667** a pu être isolé avec un bon rendement de 75% (Tableau 13, entrée 1). Nous pouvons néanmoins remarquer que ce rendement est inférieur aux 96% obtenus en présence de NIS. Cela peut s'expliquer grâce à la polarisabilité des ions halogéniums. D'après la théorie HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*), dans une colonne de la classification périodique, la polarisabilité et la « mollesse » des atomes augmentent avec le numéro atomique. Les électrons de valence de l'iode sont plus éloignés du noyau que le brome ou le chlore, ce qui fait que la valeur de l'orbitale LUMO est plus élevée et l'énergie nécessaire pour réaliser l'interaction avec les orbitales de l'alcyne est plus faible. L'activation de l'alcyne par l'iode est alors plus facile qu'avec le brome et le chlore, d'où la meilleure réactivité des ions iodoniums. L'utilisation de dibromodiméthylhydantoïne (DBDMH) comme source d'ions bromonium n'a en revanche conduit au produit désiré qu'avec un rendement de 14% (Tableau 13, entrée 2).

En présence de *N*-chlorosuccinimide (NCS), aucune réaction n'a lieu que cette dernière soit réalisée à température ambiante ou au reflux du dichlorométhane (Tableau 13, entrées 3 et 4), cette absence de réactivité pouvant s'expliquer par la moins bonne polarisabilité des ions chloroniums. Lorsque le NCS est activé par du trifluorure de bore, seuls des produits de dégradation sont observés au bout d'une heure (Tableau 13, entrées 5). Un catalyseur métallique peut être introduit en plus d'un électrophile halogéné pour réaliser la cycloisomérisation puis l'iododémétallation de la liaison carbone-métal.^{212,247} Le substrat **609** a alors été mis en présence de NCS et de 5 mol% de catalyseur AgNTf₂, cependant le produit obtenu n'est pas celui souhaité, il s'agit d'un diène résultant de l'élimination de l'alcool protégé isolé avec un rendement de 32% (Tableau 13, entrée 6).

Le *N*-chlorosuccinimide ne permettant pas de réaliser les transformations souhaitées, d'autres sources électrophiles d'halogéniums ont été employées. Nous nous sommes alors intéressés à l'emploi d'acide trichloroisocyanurique (TCCA) ou de dichlorodiméthylhydantoïne (DCDMH). En présence de TCCA, seuls des produits de dégradation sont observés au bout de 17h (Tableau 13, entrée 7). En revanche, l'emploi de DCDMH a permis d'isoler le cyclopentène chloré **668** avec un rendement de 12% (Tableau 13, entrée 8).

²⁴⁷ C. Schäfer, M. Miesch, L. Miesch, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 8028.

Pour réaliser la fluorocyclisation du substrat **609**, deux électrophiles fluorés courants ont été testés : le F-TEDA dans l'acétonitrile et le NFSI. En présence du premier, le produit de départ est récupéré à la fin de la réaction. L'utilisation du NFSI ne conduit qu'à des produits de dégradation (Tableau 13, entrées 9 et 10).



entrée	E	réactif	t (h)	produit	Rdt (%) ^a
1	Br	NBS	42	667	75
2	Br	DBDMH	3	667	14
3	Cl	NCS	42	668	Produit de départ
4	Cl	NCS, reflux	3 j.	668	Produit de départ
5	Cl	NCS, BF ₃ Et ₂ O	1	668	- ^b
6	Cl	NCS, AgNTf ₂ (5 mol%)	0,5	668	- ^c
7	Cl	TCCA	17	668	- ^b
8	Cl	DCDMH	17	668	12
9	F	F-TEDA ^d	7 j.	669	Produit de départ
10	F	NFSI	5 j.	669	- ^b

^a rendement isolé. ^b dégradation. ^c mélanges de composés non-identifiés. ^d réaction réalisée dans l'acétonitrile.

Tableau 13

4. Applications en synthèse.

Les motifs cyclopentènes et équivalents peuvent se retrouver dans de nombreux composés naturels ou biologiquement actifs comme les composés de la famille des eucomminols ou bien des prostaglandines par exemple (Figure 213).²⁴⁸

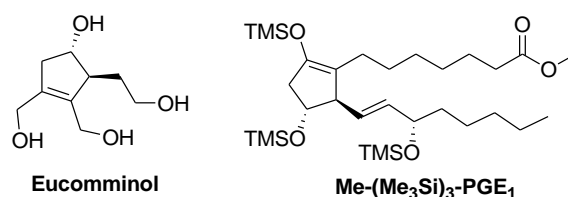


Figure 213

La formation directe de composés vinyliques iodés par cycloisomérisation a pour principal avantage la fonctionnalisation possible de la liaison carbone-iodée par réaction de couplage croisé pallado-catalysé, par formation d'un dérivé organométallique par réaction d'échange halogène-métal ou bien encore par réduction de cette liaison par exemple. Les réactions qui vont suivre sont des exemples de fonctionnalisation de cette liaison carbone-iodée.

²⁴⁸ (a) A. Bianco, C. Bonini, M. Guiso, C. Iavarone, C. Trogolo, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 1773. (b) E. D. Levin, V. E. Cherepanova, I. A. Zimovtseva, T. O. Sedlova, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 3241.

4.1. Fonctionnalisation des iodocyclopentènes.

4.1.1. Réduction de l'iodocyclopentène en cyclopentène.

Dans un premier temps, la liaison carbone-iodée a été réduite pour former le cyclopentène, l'obtention de ces composés en l'absence de nucléophile externe n'étant pas décrite par réaction de cycloisomérisation catalysée par des complexes π -acides de Lewis. Seules des réactions de cycloisomérisation domino d'énynes-1,5 en présence d'un nucléophile externe catalysées par des complexes d'or ont été décrites par les groupes d'Echavarren^{124c} et de Gagosz.^{101a}

Une méthode consistant en la réduction radicalaire de la liaison carbone-iodée par l'hydrure de *n*-tributylétain a été réalisée.²⁴⁹ Après activation radicalaire par l'azobisisobutyronitrile (AIBN), le cyclopentène correspondant a pu être isolé avec un excellent rendement de 91% (Figure 214).

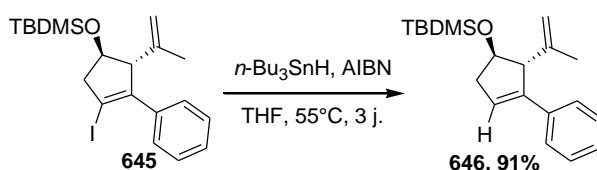


Figure 214

4.1.2. Réactions de couplages croisés sur l'iodocyclopentène formé.

Les composés vinyliques iodés formés ont également été engagés dans des réactions de couplages croisés pallado-catalysés comme des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura²⁵⁰ en présence de composés borés ou bien des réactions de Sonogashira.¹³⁴ Pour déterminer les conditions de réaction pour ces couplages, nous nous sommes inspirés des travaux du groupe de Tenaglia sur la fonctionnalisation des vinyliques bromés cycliques.²⁵¹

4.1.2.1. Couplage de Suzuki-Miyaura.

La réactivité des dérivés vinyliques iodés cycliques a d'abord été étudiée pour des réactions de couplage de Suzuki en présence de composés organoborés.²⁵²

L'addition d'acide phénylboronique en présence d'un complexe de palladium Pd(dba)₂ introduit en quantité catalytique, de tricyclohexylphosphine et de carbonate de césium jouant le rôle de base a été menée à température ambiante et à 80°C. La réaction s'avère être plus rapide et tout aussi efficace à 80°C car le composé 671 a pu être isolé après 24h de réaction avec un excellent rendement de 93%, le même composé est isolé après 48h de réaction à température ambiante avec un très bon rendement de 90% (Tableau 14, entrées 1 et 2).

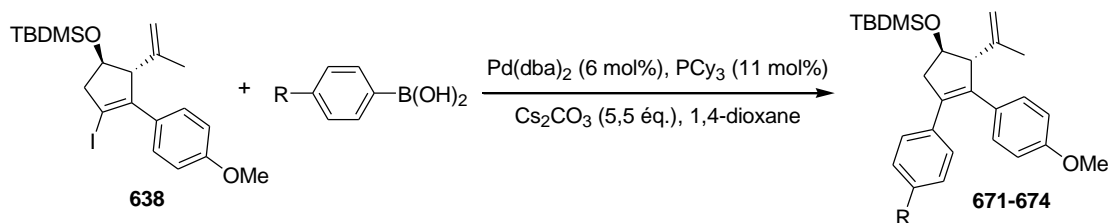
D'autres acides boroniques aromatiques porteurs de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs ont été engagés. En présence de groupements électrodonneurs comme un méthyle ou un méthoxy en position *para*, la réaction menée à 80°C pendant six heures conduit aux produits souhaités 672 et 673 avec des rendements modestes respectivement de 34% et 32% (Tableau 14, entrées 3 et 4). En revanche, lorsque l'acide boronique aromatique possède un groupement électroattracteur en position *para* comme un groupement trifluorométhyle, le composé attendu 674 est obtenu avec un excellent rendement de 95% (Tableau 14, entrée 5).

²⁴⁹ C. P. Davie, R. L. Danheiser, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5867.

²⁵⁰ Pour une sélection de revues récentes sur les couplages de Suzuki, voir : (a) V. Polshettiwar, A. Decottignies, C. Len, A. Fihri, *ChemSusChem*, **2010**, *3*, 502. (b) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6722. (c) A. Suzuki, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.*, **2011**, *40*, 894. (d) M. Pagliano, V. Pandarus, R. Criminna, *ChemCatChem*, **2012**, *4*, 432. (e) N. Liu, C. Liu, Z. Jin, *Chin. J. Org. Chem.*, **2012**, *32*, 860.

²⁵¹ (a) E. T. Sabourin, A. Onopchenki, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5135. (b) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4020. (c) S. Gaillard, A. Tenaglia, *Org. Lett.*, **2010**, *9*, 3607.

²⁵² P. Faudot dit Bel, *Rapport de stage de Magistère de l'université de Paris-Sud*, **2011**.



entrée	R	T (°C)	t (h)	produit	Rdt (%) ^a
1	H	t.a.	48	671	90
2	H	80	24	671	93
3	Me	80	6	672	34
4	OMe	80	6	673	32
5	CF ₃	80	6	674	95

^arendement isolé.

Tableau 14

4.1.2.2. Couplage de Sonogashira.

Des réactions de couplage de Sonogashira ont été effectuées en présence de 5 mol% d'un complexe de palladium, de 30 mol% de ligand triphénylphosphine, de 20 mol% d'iodure de cuivre jouant le rôle d'agent de transmétallation et en solvant triéthylamine.

L'addition de *p*-tolylacétylène sur le substrat **638** a été réalisée à 80°C et a permis d'obtenir le produit **675** avec un rendement modeste de 35% (Figure 215). Dans le cas de l'addition du 2-méthyl-3-yn-2-ol, la réaction n'a pas pu être menée à 80°C car l'élimination d'une molécule d'acétone permettant de former l'alcyne vrai se produit aisément dans ces conditions.²⁵³ Cette dernière a alors été menée à 50°C et dans ce cas, le composé désiré **676** a pu être isolé également avec un rendement de 35% (Figure 215).

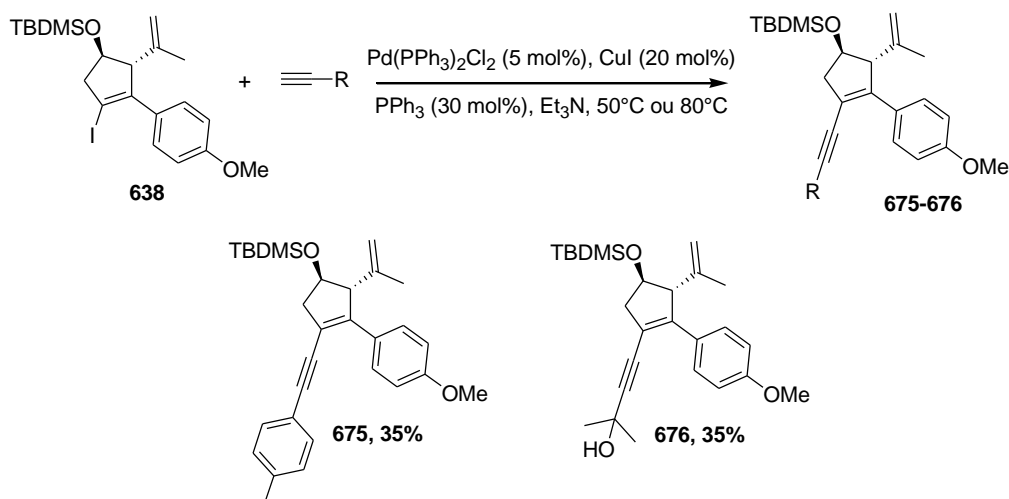


Figure 215

4.2. Application : Approche d'analogues contraints de la Combrétastatine A4.

La Combrétastatine A4 (Figure 217) a été isolée pour la première fois en 1982 de l'arbre *Combretum Caffrum*,²⁵⁴ et possède une activité cytotoxique exceptionnelle²⁵⁵ induisant la mort

²⁵³ J. Cheng, Y. Sun, F. Wang, M. Guo, J.-H. Xu, Y. Pan, Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5428.

²⁵⁴ G. R. Pettit, G. M. Craig, D. L. Herald, J. M. Schmidt, P. Lohavanijaya, *Can. J. Chem.*, **1982**, *60*, 1374.

cellulaire par inhibition de la polymérisation de la tubuline arrêtant le cycle cellulaire entre la métaphase et l'anaphase.²⁵⁶ C'est d'ailleurs l'une des molécules les plus efficaces contre le cancer des ovaires et le cancer colorectal chez l'homme. De très nombreuses synthèses de cette molécule employant des méthodes variées sont reportées dans la littérature (Figure 216).²⁵⁷

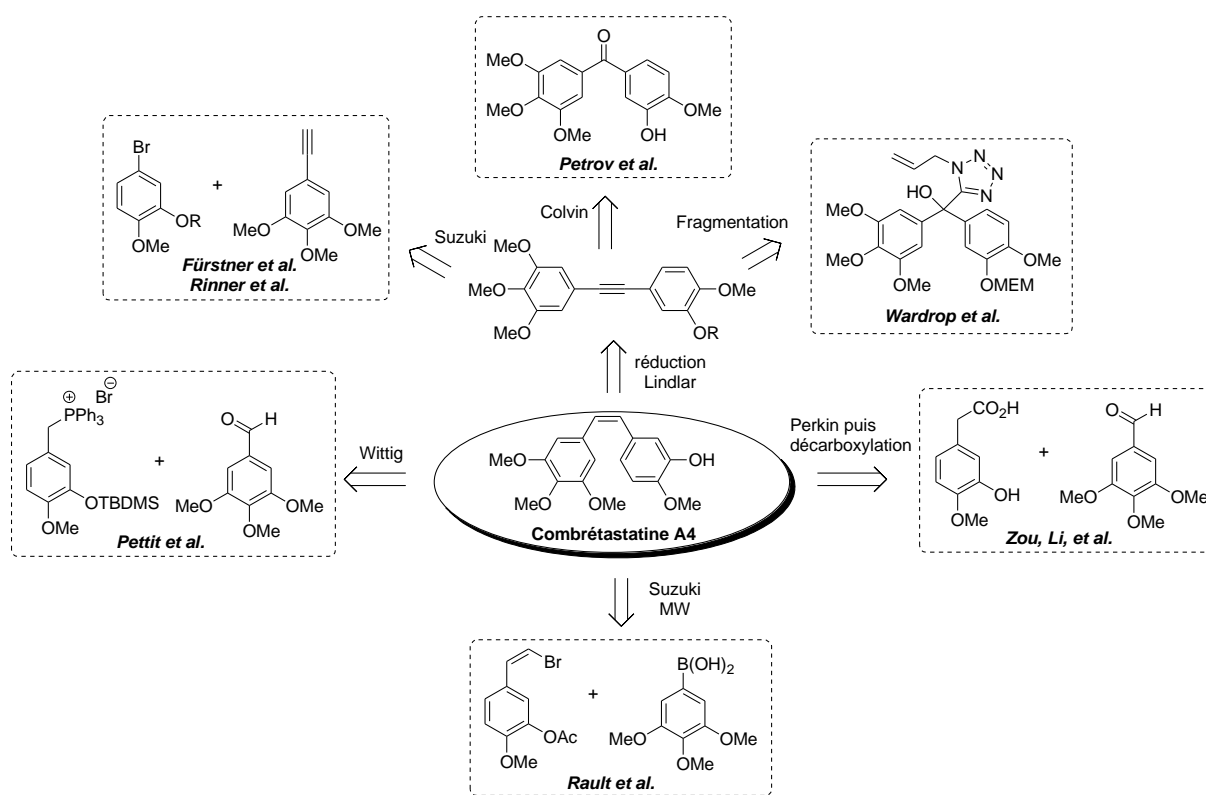


Figure 216

Des études sur la relation structure-activité de dérivés stilbéniques de ce type ont été menées^{258,259} et il en résulte deux points essentiels : le premier est que seules des modifications mineures sur la substitution des noyaux aromatiques peuvent être réalisées sans compromettre la cytotoxicité de la molécule, la seconde est que la configuration (Z) du motif alcène est essentielle. Cependant, lors de l'administration de cette molécule, une isomérisation de la double liaison a lieu pour donner le composé (E) présentant une activité cytotoxique beaucoup plus faible. Beaucoup de

²⁵⁵ C. M. Lin, H. H. Ho, G. R. Pettit, E. Hamel, *Biochemistry*, **1989**, *28*, 6984. A. Cirila, J. Mann, *J. Nat. Prod. Rep.*, **2003**, *20*, 558.

²⁵⁶ M. Cushman, D. Nagarathnam, D. Gopal, H. M. He, C. M. Lin, E. Hamel, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2293. A. Chaudhary, S. N. Pandeya, P. Kumar, P. Sharma, S. Gupta, N. Soni, K. K. Verma, G. Bhardwaj, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2007**, *7*, 1186.

²⁵⁷ (a) G. R. Pettit, S. B. Singh, M. R. Boyd, E. Hamel, R. K. Pettit, J. M. Schmidt, F. Hogan, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 1666. (b) A. Fürstner, K. Nikolakis, *Liebigs Ann.*, **1996**, 2107. (c) M.-A. Bazin, M. Jouanne, H. El-Kashef, S. Rault, *Synlett*, **2009**, 2789. (d) R. Fürst, I. Zupkó, A. Berényi, G. F. Ecker, U. Rinner, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *19*, 6948. (e) Y. Chen, Y. Zou, H.-Y. Sun, X.-K. Liu, C.-F. Xiao, J. Sun, S.-J. He, J. Li, *Synthesis*, **2011**, 217. (f) O. I. Petrov, M. S. Gerova, C. D. Chanev, K. V. Petrova, *Synthesis*, **2011**, 3711. (g) D. J. Wardrop, J. P. Komenda, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1548.

²⁵⁸ Pour une revue : D. L. Sackett, *Pharmac. Ther.*, **1993**, *59*, 163.

²⁵⁹ (a) G. R. Pettit, C. Temple, V. L. Narayanan, R. varma, M. J. Simpson, M. R. Boyd, G. A. Rener, N. Bansal, *Anti-Cancer Drug Design*, **1995**, *10*, 299. (b) R. T. Brown, B. W. Fox, J. A. Hadfield, A. T. McGown, S. P. Mayalarp, G. R. Pettit, J. A. Woods, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 577. (c) S. B. Bedford, C. P. Quaterman, D. L. Rathbone, J. A. Slack, R. J. Griffin, M. F. G. Stevens, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 157. (d) A. Ramacciotti, R. Fiaschi, E. Napolitano, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1101.

groupes se sont penchés sur la synthèse d'analogues stilbéniques de configuration (*Z*) ou bien d'analogues cycliques pour empêcher une possible isomérisation de la double liaison.^{260,261} L'un de ses analogues, l'ombrabuline,²⁶² développée par le groupe Sanofi-Aventis, est en phase III d'essais cliniques pour le traitement de sarcomes tissulaires légers (Figure 217).

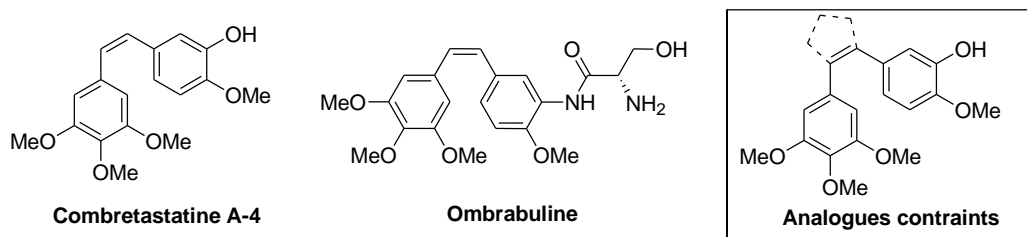


Figure 217

Au vu des résultats obtenus pour les réactions d'iodocarbocyclisation, la fonctionnalisation de la liaison carbone-iodure par réaction de couplage croisé pallado-catalysé nous permettrait d'obtenir également des analogues contraints de la Combrétastatine A4²⁶³ ou de l'ombrabuline. Nous avons alors envisagé une approche de ces dérivés contraints dont les résultats sont décrits sur la Figure 218.

La synthèse de ces analogues suit le même chemin que celui décrit pour la synthèse des substrats d'iodocycloisomérisation. L'alcool **618** a été synthétisé en deux étapes de la même manière que précédemment (Tableau 9). La réaction de couplage de Sonogashira du dérivé aryle iodé **677** avec l'alcyne **618** conduit, dans les mêmes conditions que celle décrites précédemment (paragraphe D. II. 1.), au composé **675** avec un rendement de 51% sur trois étapes. L'alcool est ensuite protégé par un groupement *tert*butyldiméthylsilyle et permet d'accéder au composé **679** avec un bon rendement de 80%. La méthode d'iodocarbocyclisation développée dans ce chapitre donne ensuite accès au composé **680** avec un faible rendement de 21% pouvant s'expliquer par la faible réactivité des énynes possédant un noyau aromatique ayant des groupements électroattracteurs. Il nous reste donc à réaliser la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura avec l'acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique²⁶⁴ commercial, correspondant à l'un des noyaux aromatiques de la Combrétastatine A4.

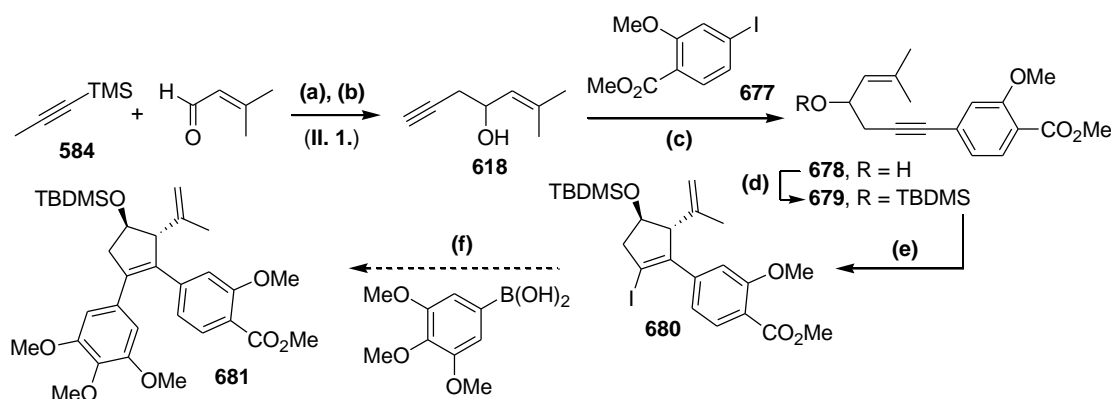
²⁶⁰ Pour une revue, voir : Y. Shan, J. Zhang, Z. Liu, M. Wang, Y. Dong, *Curr. Med. Chem.*, **2011**, *18*, 523.

²⁶¹ (a) C. Mousset, A. Giraud, O. Provot, A. Hamze, J. Bignon, J.-M. Liu, S. Thoret, J. Dubois, J.-D. Brion, M. Alami, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 3266. (b) B. Tréguier, A. Hamze, O. Provot, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 6549. (c) E. Rasolofonjatovo, O. Provot, A. Hamze, J. Bignon, S. Thoret, J.-D. Brion, M. Alami, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3617.

²⁶² (a) K. A. Monk, R. Siles, M. B. Hadimani, B. E. Mugabe, J. F. Ackley, S. W. Studerus, K. Edvardsen, M. L. Trawick, C. M. Garner, M. H. Rhodes, G. R. Pettit, K. G. Pinney, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 3231. (b) R. Fürst, I. Zupkó, Á. Berényi, G. F. Ecker, U. Rinner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 6948.

²⁶³ Pour le développement d'analogues contraints de la Combrétastatine A-4, voir : (a) M. K. Gurjar, R. D. Wakharkar, A. T. Singh, M. Jaggi, H. B. Borate, P. D. Shinde, R. Verma, P. Rajendran, S. Dutt, G. Singh, V. K. Sanna, M. K. Singh, S. K. Srivatsava, V. A. Mahajan, V. H. Jadhav, K. Dutta, K. Krishnan, A. Chaudhary, S. K. Agarwal, R. Mukherjee, A. C. Burman, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1744. (b) S. Theeramunkong, A. Caldarelli, A. Massarotti, S. Aprile, D. Caprioglio, R. Zaninetti, A. Teruggi, T. Pirali, G. Grosa, G. C. Tron, A. A. Genazzani, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 4977. (c) M. Arthuis, R. Pontikis, G. G. Chabot, J. Seguin, L. Quentin, S. Bourg, L. Morin-Allory, J.-C. Florent, *ChemMedChem*, **2011**, *6*, 1693. (d) M. Arthuis, R. Pontikis, G. G. Chabot, L. Quentin, D. Scherman, J.-C. Florent, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 95. (e) N. Sitnikov, J. Velder, L. Abodo, N. Cuvelier, J. Neudörfel, A. Prokop, G. Krause, A. Y. Fedorov, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 12096.

²⁶⁴ Bristol-Myers Squibb Company, WO2004/106296 A2, **2004**, 68.



(a) *n*-BuLi, THF, 0°C puis aldéhyde, THF, -78°C-t.a. **(b)** TBAF, THF, t.a. **(c)** $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (5 mol%), CuI (10 mol%), **677**, *i*-Pr₂NH, t.a., **51%** (sur trois étapes). **(d)** TBDMSCl, imidazole, DMF, 0°C-t.a., **80%**. **(e)** NIS, CH₂Cl₂, t.a., **21%**. **(f)** $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, Na₂CO₃ (aq., 0,4M), acide 3,4,5-triméthoxyphénylboronique, CH₃CN, 90°C.

Figure 218

Les ions iodoniums peuvent aisément se substituer aux complexes d'or pour des réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,5. Des dérivés iodocyclopentènes fonctionnalisés ont ainsi été synthétisés avec de bons rendements en présence de NIS comme source d'ions iodonium et dans le dichlorométhane. La réaction d'iodocarbocyclisation développée, plus efficace lorsque l'alcyne est substitué par un noyau aromatique et lorsque l'alcool est protégé par un groupement silylé encombré, donne accès en six étapes à des analogues contraints de la Combréstatine A4. D'autres analogues de cette molécule et de l'ombrabuline restent à être synthétisés pour pouvoir évaluer leurs propriétés anticancéreuses.

Chapitre 3 : Activation de liaisons C-H par des complexes d'or : réaction d'acétoxylation et d'acyloxylation d'arènes encombrés.

I. Rappels bibliographiques

Le développement de nouvelles méthodes de fonctionnalisation directe de liaisons C-H d'arènes par des composés carbonés ou hétéroatomiques est un défi permanent pour les chimistes. Ces transformations trouvent des applications dans la synthèse de molécules pharmaceutiques, de produits naturels, de composés de l'agrochimie ou bien des polymères. Les approches traditionnelles pour la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome nécessitent la préfonctionnalisation des substrats par des groupements transformables. Cette préfonctionnalisation demande cependant des étapes de synthèse supplémentaires, c'est pour cette raison qu'un intérêt particulier pour l'activation de liaisons carbone-hydrogène s'est manifesté dans le cadre du développement de réactions économiques en atomes et en étapes.

La fonctionnalisation directe de liaisons carbone-hydrogène se heurte à deux contraintes : d'une part la nature inerte de cette liaison et d'autre part la nécessité de contrôler la régiosélectivité de la réaction en présence de plusieurs liaisons carbone-hydrogène. Cependant, de nombreuses études ont permis de trouver une solution pour palier à la première contrainte.²⁶⁵ Elles ont montré que les métaux de transition étaient capables de réagir avec les liaisons carbone-hydrogène pour former des liaisons carbone-métal dans un processus appelé « activation C-H ». Les liaisons carbone-métal étant plus réactives, elles peuvent réagir avec divers composés **A** pour conduire à des molécules directement fonctionnalisées dans des conditions douces (Figure 219).

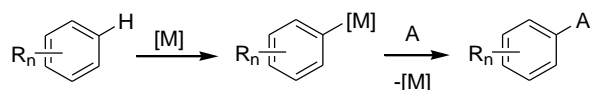


Figure 219

L'absence de contrôle de la régiosélectivité peut être éliminée grâce à plusieurs méthodes comme par exemple l'introduction de groupements directeurs. Les métaux traditionnellement employés pour l'activation C-H d'arènes sont le ruthénium, le rhodium, le platine ou le palladium.²⁶⁶ Cependant, de nouvelles méthodes d'activation impliquant l'utilisation de complexes d'or ont récemment vu le jour.²⁶⁷

²⁶⁵ Pour une sélection de revues générales sur l'activation C-H d'arènes, voir : (a) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.*, **1985**, *85*, 245. (b) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 154. (c) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2879. (d) G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 1698. (e) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature*, **2002**, *417*, 507. (f) K. Godula, D. Sames, *Science*, **2006**, *312*, 67. (g) R. G. Bergman, *Nature*, **2007**, *466*, 391. (h) J. F. Hartwig, *Nature*, **2008**, *455*, 314.

²⁶⁶ Pour des revues sur l'activation C-H par des complexes de métaux de transition, voir par exemple: (a) M. Lersch, M. Tilset, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2471. (b) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, doi:10.1021/cr300153j.

²⁶⁷ Pour des revues sur l'activation de liaisons C-H par des complexes d'or, voir : (a) P. Garcia, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, L. Fensterbank, *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 493. (b) T. C. Boorman, I. Larrosa, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1910. (c) H. A. Wegner, M. Auzias, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8236. (d) M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem.-Eur. J.*, **2011**, *17*, 8248. (e) T. de Haro, C. Nevado, *Synthesis*, **2011**, 2530.

Nous nous sommes intéressés à l'activation de liaisons carbone-hydrogène en présence de complexes d'or et à la création directe de liaisons carbone-oxygène sur l'arène dans des réactions d'acétoxy- et d'acyloxylation. L'intérêt de cette méthode est de pouvoir synthétiser des dérivés phénoliques²⁶⁸ ou d'esters d'aryles,²⁶⁹ fréquemment retrouvés dans de nombreuses molécules naturelles et dérivés pharmaceutiques. Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la fonctionnalisation C-H de noyaux aromatiques en présence de complexes d'or puis nous détaillerons les travaux de la littérature effectués sur les réactions d'acétoxy- et d'acyloxylation directes de noyaux aromatiques grâce à des complexes de palladium. Finalement, nous discuterons des résultats obtenus dans le cadre de notre projet sur les réactions d'acétoxy- et d'acyloxylation directes d'arènes encombrés catalysées par des complexes d'or.

1. Réactions de couplage oxydant catalysés par des complexes d'or.

Les réactions d'acétoxylation, et par extension de couplage oxydant,²⁷⁰ ont été développées principalement grâce à l'emploi de complexes de palladium.²⁷¹ Récemment de nouvelles méthodes employant d'autres métaux, notamment l'or, ont vu le jour. L'utilisation de complexes d'or présente comme avantage sa plus grande stabilité à l'air. De plus, la capacité oxydoréductrice²⁷² des complexes d'or (I) et d'or (III) fait de ces complexes des catalyseurs de choix pour ces transformations.

Dans cette partie nous nous intéresserons dans un premier temps à la capacité qu'ont les complexes d'or pour activer des liaisons carbone-hydrogène d'arènes et dans un second temps, nous discuterons des différentes réactions de couplage oxydant d'arènes développées par catalyse à l'or. Les mécanismes d'activation de liaisons Csp³-H ne seront pas abordés.

1.1. Activation de liaisons C-H d'arènes par des complexes d'or.

1.1.1. Activation C-H d'arènes par des complexes d'or (III).

Le premier exemple d'activation d'une liaison carbone-hydrogène par un complexe d'or²⁶⁷ remonte au début des années 1930.²⁷³ Dans leur article Kharasch et Isbell montrent que l'action d'une quantité stoechiométrique de chlorure d'or (III) sur le benzène conduit à la formation de chlorure d'or (I) et de chlorobenzène. L'addition d'éther diéthylique lors de la réaction permet l'isolation du complexe organométallique **682**. Les auteurs postulent alors un mécanisme pour cette transformation faisant intervenir cet intermédiaire (Figure 220). La première étape consiste en la formation de la liaison carbone-or avec libération d'acide chlorhydrique par un processus de

²⁶⁸ Z. Rappoport, *The Chemistry of Phenols*, Wiley-Interscience-VCH : Weinheim, **2003**.

²⁶⁹ G. A. Olah, A. Molnar, Dans : *Hydrocarbon Chemistry*, 2^{nde} édition, John Wiley & Sons : New-York, **2003**.

²⁷⁰ Pour des exemples de réactions pallado-catalysées dans lesquelles interviennent une activation C-H oxydante, voir par exemple : (a) M. C. Lagunas, R. A. Gossage, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics*, **1998**, *17*, 731. (b) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 633. (c) M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1586. (d) A. R. Dick, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12790. (e) O. Dauglis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4046. (f) D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 7330 (g) V. G. Zaitsev, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4156 (h) A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2300.

²⁷¹ Pour une revue sur la fonctionnalisation C-H d'arènes avec groupements directeurs catalysée par des complexes de palladium, voir : T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1147.

²⁷² S. G. Bratsch, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1989**, *18*, 1.

²⁷³ (a) M. S. Kharasch, H. S. Isbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, *53*, 3053. (b) M. S. Kharasch, T. M. Beck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, *56*, 2057.

substitution aromatique électrophile.²⁷⁴ L'intermédiaire **682** formé réagit ensuite avec une seconde molécule de benzène en perdant une autre molécule d'acide chlorhydrique pour conduire à l'espèce métallique **683** se décomposant ensuite dans une dernière étape en chlorobenzène, benzène et chlorure d'or (I) en présence d'acide chlorhydrique.

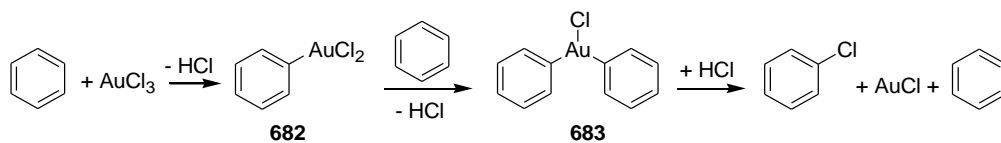


Figure 220

L'activation de liaisons carbone-hydrogène a été ensuite peu étudiée, jusqu'à ce que l'équipe de Fuchita réussisse à isoler et caractériser des complexes aryle-or²⁷⁵ catalyseurs de réactions de couplage croisés avec des alcynes.²⁷⁶ Le *para*-xylène **684** forme le complexe d'or **685** en présence de chlorure d'or (III) et de 2,6-lutidine par substitution électrophile aromatique. Ce dernier est capable de réagir par la suite avec le phénylacétylène pour former le produit de couplage **686** avec un excellent rendement de 94% (Figure 221).

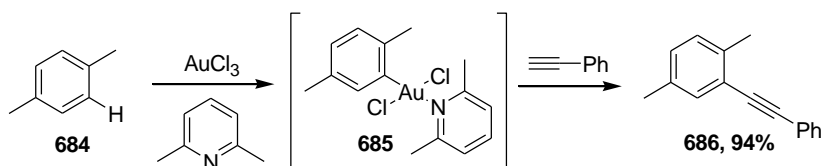


Figure 221

1.1.2. Activation C-H d'arènes par des complexes d'or (I).

L'activation C-H directe de noyaux aromatiques par des complexes d'or (I) n'a jamais été réellement montrée, cette dernière étant souvent assimilée à une fonctionnalisation C-H.²⁷⁷ Contrairement aux complexes d'or (III) capables de former des liaisons Csp²-Au par substitution électrophile aromatique, les complexes d'or (I) ne peuvent pas réaliser d'activation de liaisons carbone-hydrogène d'arènes selon ce mécanisme car de manière générale les complexes de métaux de transition de la droite du tableau périodique possédant un faible état d'oxydation ne sont pas capables de réaliser des substitutions aromatiques électrophiles.^{265c,266a} Cependant, une autre voie d'activation peut être envisagée grâce à la très forte π -coordination des complexes d'or (I) vis-à-vis de liaisons carbone-carbone insaturées, arènes inclus. Ce mode de coordination a pu être mis en évidence par les groupes de Zhang²⁷⁸ et Echavarren²⁷⁹ grâce à l'obtention des structures RX des complexes d'or (I) **688Au⁺** et **690** (Figure 222).

²⁷⁴ (a) K. S. Liddle, C. Parkin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 26. (b) P. W. J. de Graaf, J. Boersma, G. J. M. van der Kerk, *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 105, 399. (c) Y. Zhu, B. R. Cameron, R. T. Skerlj, *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 677, 57.

²⁷⁵ Pour des exemples récents de synthèse de complexe aryle-or, voir : (a) A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, F. Rominger, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 592. (b) A. S. K. Hashmi, T. D. Ramamurthi, M. H. Todd, A. S. K. Tsang, K. Graf, *Austr. J. Chem.*, **2010**, 63, 1619.

²⁷⁶ Y. Fuchita, Y. Utsunomiya, M. Yasutake, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 2330.

²⁷⁷ (a) A. S. K. Hashmi, R. Salathé, T. M. Frost, L. Schwarz, J.-H. Choi, *Appl. Catal. A: General*, **2005**, 291, 238. (b) M. Jiang, L.-P. Liu, M. Shi, Y. Li, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 116.

²⁷⁸ (a) F.-B. Xu, Q.-S. Li, L.-Z. Wu, X.-B. Leng, Z.-C. Li, X.-S. Zheng, Y. L. Chow, Z.-Z. Zhang, *Organometallics*, **2003**, 22, 633. (b) Q.-S. Li, C.-Q. Wan, R.-Y. Zou, F.-B. Xu, H.-B. Song, X.-J. Wan, Z.-Z. Zhang, *Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 1888.

²⁷⁹ E. Herrero-Gómez, C. Nieto-Oberhuber, S. López, J. Benet-Buchholz, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 5455.

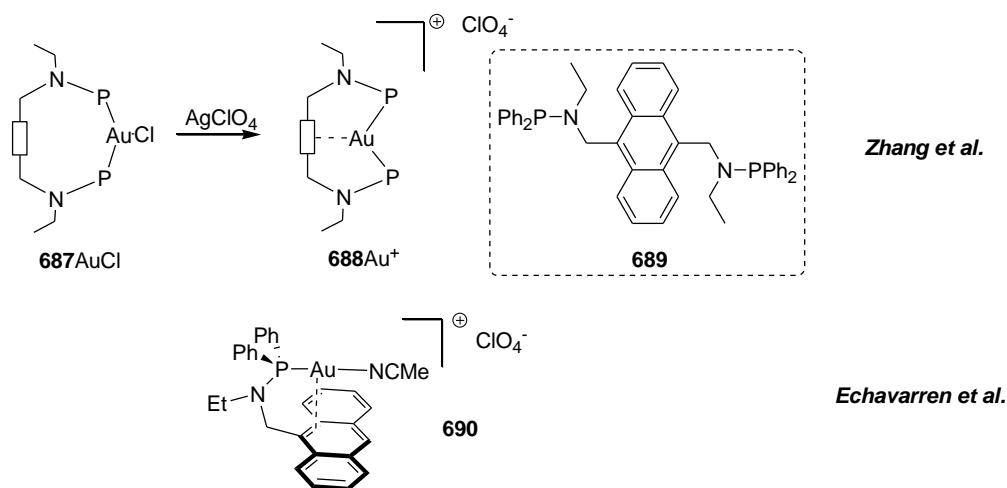


Figure 222

Récemment, le groupe de Larrosa,²⁸⁰ sur la base de travaux menés par les équipes de Davies et Macgregor avec des complexes de palladium,²⁸¹ a supposé que l'activation des arènes par des complexes d'or (I) se déroulait dans un premier temps par une coordination η^2 du système π de l'arène avec le complexe d'or puis dans un second temps par métathèse de liaison σ libérant l'acide HX et permettant la formation de la liaison Csp²-Au (Figure 223).

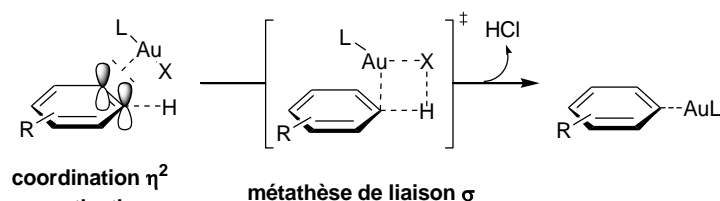


Figure 223

Les groupes de Larrosa²⁸⁰ et Nolan²⁸² ont par ailleurs pu synthétiser des complexes polyfluoroaryl-or (I) avec de très bons rendements. Dans le cas de Larrosa, les meilleurs rendements sont obtenus avec des ligands σ -donneurs forts. Lors de leur étude sur l'activation C-H de noyaux aromatiques, les équipes de Davies et Macgregor avait montré que l'activation de la liaison carbone-hydrogène nécessitait impérativement la présence de ligands ou d'additifs oxygénés car les liaisons hydrogène formées entre le composé oxygéné et l'atome d'hydrogène à arracher facilite le processus d'activation de la liaison C-H par l'espèce métallique.²⁸¹ Une séquence métallation-déprotonation est proposée dans laquelle le ligand pivalate joue le rôle de capteur de protons dans un état de transition cyclique à six chaînons **692** (Figure 224). Dans ces conditions, le pentafluorobenzène **691** est transformé en complexe d'or **693** avec un excellent rendement de 99%.

De son côté, le groupe de Nolan a reporté la synthèse du complexe LAuOH portant un ligand carbène NHC. Du fait de leur basicité, ces complexes ont la capacité d'activer les liaisons Csp²-H formant des complexes aryl-or (I) sans avoir besoin de sel d'argent permettant de rendre le précurseur d'or cationique ni de base. Cependant l'activation C-H de polyfluoroarènes grâce à ce complexe ne fonctionne qu'avec le tétra- et pentafluorobenzène. Ce dernier est d'ailleurs converti en complexe d'or (I) **694** avec un rendement de 83% (Figure 224).

²⁸⁰ P. Lu, T. C. Boorman, A. M. Z. Slawin, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5580.

²⁸¹ Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Trans.*, **2009**, 5820.

²⁸² S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 2742.

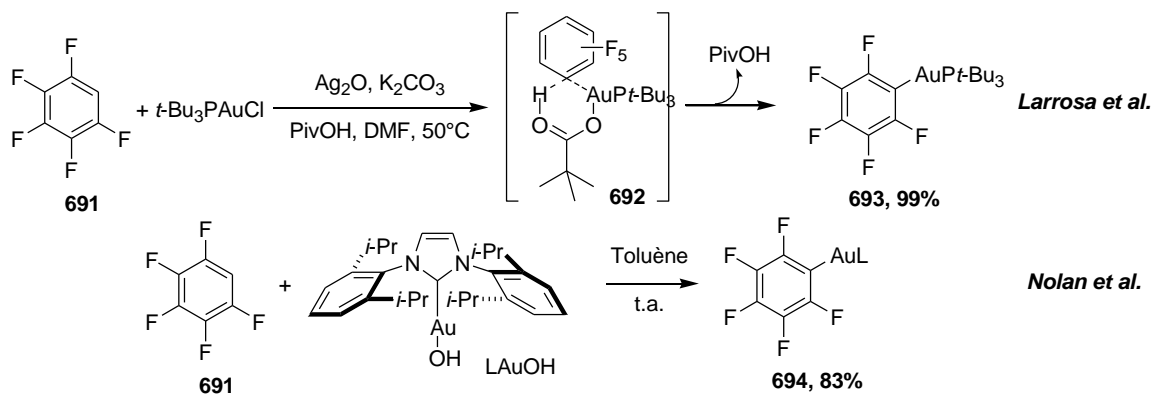


Figure 224

Selon le degré d'oxydation du complexe d'or employé, deux mécanismes différents d'activation C-H d'arènes sont possibles : les complexes d'or (I) réalisent ce processus par coordination η^2 puis métathèse de liaison σ et les complexes d'or (III) activent les liaisons carbone-hydrogène d'arènes par un mécanisme de substitution électrophile aromatique.

Les complexes formés évoluent ensuite selon les conditions réactionnelles pour réaliser des réactions de couplage permettant de fonctionnaliser directement des arènes en créant des liaisons carbone-carbone, carbone-oxygène ou carbone-azote. Le paragraphe qui va suivre va présenter quelques transformations ayant pu être réalisées grâce à l'activation de noyaux aromatiques par des complexes d'or.

1.2. Réactions de fonctionnalisation directe d'arènes catalysées par des complexes d'or.

La grande majorité des réactions de fonctionnalisation directe de noyaux aromatiques en présence de complexes d'or ont été reportées pour des complexes d'or (III).²⁶⁷ De nombreux composés peuvent être formés après activation C-H de l'arène par le complexe d'or par création de liaisons carbone-carbone, carbone-azote, carbone-oxygène et carbone-halogène.

1.2.1. Création de liaisons carbone-carbone en l'absence d'oxydant.

Le premier exemple de fonctionnalisation C-H catalysé par un complexe d'or (III) a été décrit par le groupe d'Hashmi en 2000.²⁸³ Il montre que l'activation d'un noyau furane par le chlorure d'or (III) conduit après réaction avec des dérivés méthylvinylcétone à des furanes fonctionnalisés avec de bons rendements. Le 2-méthylfurane **695** est activé en position α de l'oxygène par un complexe d'or (III) puis est fonctionnalisé par la méthylvinylcétone **696** pour conduire au composé **697** avec un bon rendement de 80% (Figure 225).

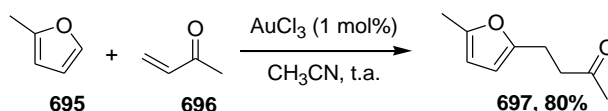


Figure 225

Les auteurs proposent deux mécanismes possibles pour cette transformation. Le premier consiste en l'activation de la liaison carbone-hydrogène du dérivé furane en position C-2 par substitution électrophile aromatique conduisant au composé furyl-or (III) **698** puis addition de cet intermédiaire sur la méthylvinylcétone donnant accès au composé **699**. Ce dernier subit finalement

²⁸³ (a) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-M. Choi, T. M. Frost, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2285. (b) G. Dyker, E. Muth, A. S. K. Hashmi, L. Ding, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 1247.

une protodéauration et fournit la molécule souhaitée **697** en régénérant le catalyseur (Figure 226, **proposition 1**). L'autre mécanisme proposé consiste en l'activation de la fonction carbonyle de la méthylvinylcétone par le complexe d'or, qui joue le rôle d'un acide de Lewis, puis en une réaction de type Friedel-Crafts sur le 2-méthylfurane (Figure 226, **proposition 2**).

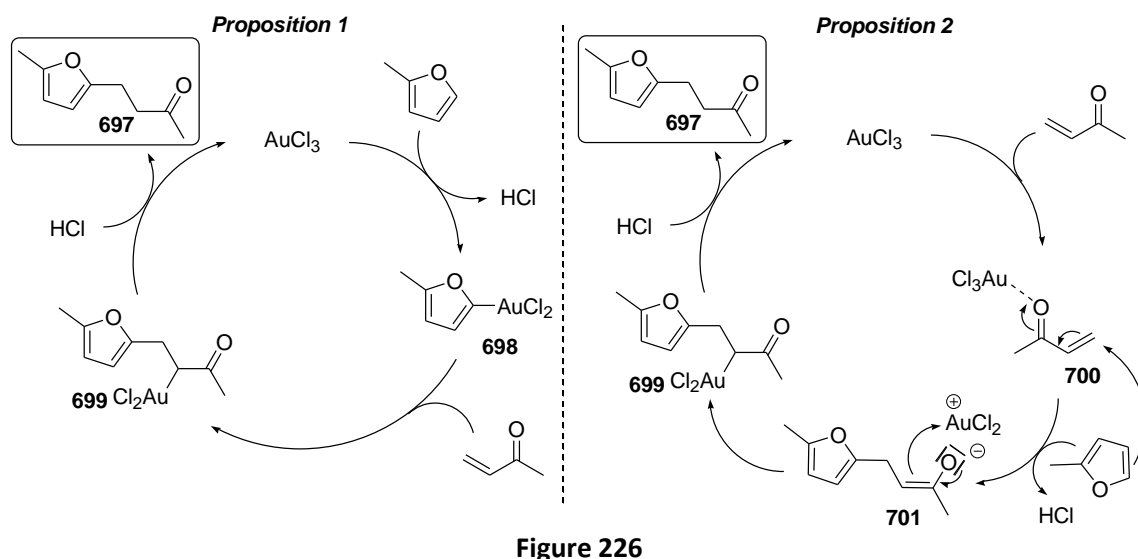


Figure 226

Depuis, le groupe de Contel et d'Urriolabeitia a synthétisé des complexes d'or (III) portant un ligand iminophosphorane, qui sont des complexes bien moins hygroscopiques que le chlorure d'or (III).²⁸⁴ Ces complexes d'or ont été engagés dans les mêmes réactions que celles décrites par Hashmi et ont conduit aux composés souhaités avec de meilleurs rendements. Le 2-méthylfurane **695** est par exemple transformé en composé **697** en présence du complexe d'or (III) **702** avec un excellent rendement de 92% (Figure 227).

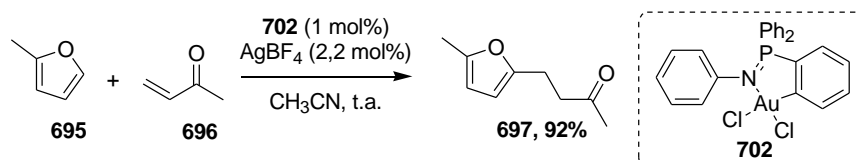


Figure 227

Pour des transformations similaires, le groupe d'Arcadi a développé une procédure d'addition d'indoles sur des ènonnes α,β -insaturées.²⁸⁵ Selon le même mécanisme, le composé indolique **704** substitué en position C-3 est obtenu à partir d'indole et de l'accepteur de Michael **703** avec un excellent rendement de 88% en présence tétrachloroaurate de sodium (Figure 228). L'observation de l'intermédiaire indolyl-or (III) **705** par spectrométrie de masse est un élément pouvant appuyer le passage par un mécanisme d'activation de la liaison C-H de l'indole.

²⁸⁴ (a) D. Aguilar, M. Contel, R. Navarro, E. P. Urriolabeitia, *Organometallics*, **2007**, 26, 4604. (b) D. Aguilar, M. Contel, R. Navarro, T. Soler, E. P. Urriolabeitia, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 486.

²⁸⁵ (a) A. Arcadi, G. Bianchi, M. Chiarini, G. D'Anniballe, F. Marinelli, *Synlett*, **2004**, 944. (b) M. Alfonsi, A. Arcadi, G. Bianchi, F. Marinelli, A. Nardini, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2393.

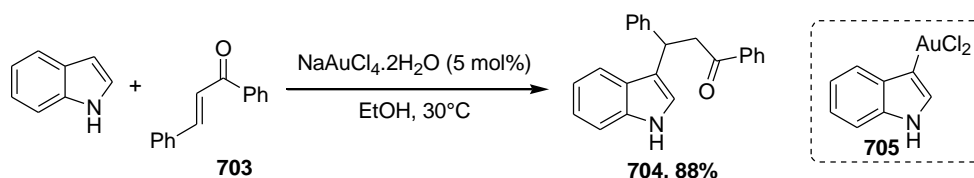


Figure 228

Le groupe de He a décrit l'addition d'arènes et d'indoles sur des alcynes appauvris en électrons. L'introduction de 5 mol% de chlorure d'or (III) seul ne conduit aux composés souhaités qu'avec de faibles rendements.²⁸⁶ En additionnant 15 mol% de triflate d'argent permettant de capturer les atomes de chlore du complexe d'or, rendant donc le complexe plus électrophile, la réactivité a pu être améliorée fournissant les alcènes souhaités avec d'excellents rendements dans des conditions douces. Le pentaméthylbenzène **706** réagit par exemple avec l'alcyne **707** et génère le composé (**Z**)-**708** avec un excellent rendement de 99% (Figure 229).

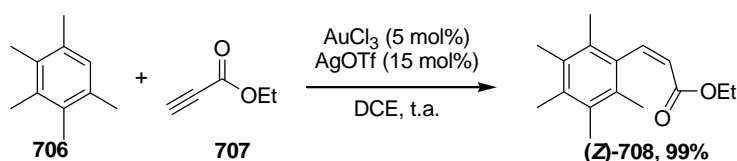


Figure 229

Les auteurs ont noté qu'après avoir mélangé le pentaméthylbenzène avec du chlorure d'or (III) en quantité stœchiométrique, une analyse par RMN ¹H montre la disparition du signal caractéristique du proton aromatique indiquant la formation d'une liaison carbone-or par activation C-H. Les auteurs proposent par conséquent un mécanisme passant par la formation de l'espèce aryl-or (III) par substitution électrophile aromatique puis par une séquence d'addition et protodéauration (Figure 226). Cependant, le mécanisme passant par l'activation électrophile de la triple liaison carbone-carbone par le complexe d'or et l'addition nucléophile du pentaméthylbenzène en *anti* n'est pas exclu, comme suggéré par le groupe de Reetz pour des transformations similaires en présence de complexes d'or (I) et d'or (III).²⁸⁷

Les époxydes et aziridines peuvent également servir de partenaires dans des réactions de fonctionnalisation C-H d'arènes catalysées par des complexes d'or (III). L'addition intramoléculaire de noyaux aromatiques sur des époxydes a été reportée pour la première fois en présence de complexes d'or²⁸⁸ par He et Shi pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse de 3-chromanols.²⁸⁹ La combinaison de chlorure d'or (III) et de triflate d'argent permet de convertir par exemple le substrat **709** en 3-chromanol **710** avec un bon rendement de 84% (Figure 230).

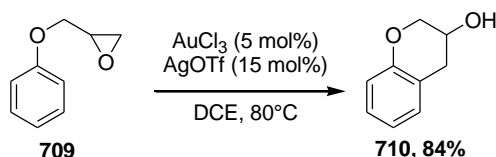


Figure 230

²⁸⁶ Z. Li, Z. Shi, C. He, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5049.

²⁸⁷ M. T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3485.

²⁸⁸ D'autres groupes ont exploité la même réactivité pour la synthèse de dérivés de la catéchine ainsi que pour la cyclisation de benzylglycidyléthers : (a) Y. Lui, X. Li, G. Lin, Z. Xiang, J. Xiang, M. Zhao, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4625. (b) R. Marcos, C. Rodríguez-Escrich, C. I. Harrerías, M. A. Perciàs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 16938.

²⁸⁹ Z. Shi, C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5964.

Cette réaction, réalisable quelle que soit la richesse électronique de l'arène, tolère la présence de nombreux groupes fonctionnels comme des atomes de brome par exemple. Les auteurs proposent un mécanisme similaire à ceux présentés précédemment (Figure 226) dans lequel la première étape consiste toujours en l'activation de la liaison carbone-hydrogène par le complexe d'or (III). Ils ont également proposé un mécanisme dans lequel l'or joue le rôle d'acide de Lewis. Néanmoins, la réaction n'étant pas catalysée par d'autres acides de Lewis oxophiles tels que le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, cette hypothèse mécanistique est peu probable.

La fonctionnalisation directe d'arènes par des alkyltriflates primaires en présence de complexes d'or a été décrite par le groupe de He. Dans cette réaction, les auteurs proposent deux mécanismes possibles : l'un faisant intervenir l'activation d'une liaison C-H d'arène par le complexe d'or, l'autre invoquant une addition de type Friedel-Crafts par formation du cation alkyle le plus stable (Figure 231). Excepté pour le benzène et des arènes pauvres en électrons, le processus d'activation de la liaison $\text{Csp}^2\text{-H}$ est dominant et conduit aux dérivés linéaires. Le pentaméthylbenzène est par exemple transformé exclusivement en composé **711** en présence de chlorure d'or (III) avec un bon rendement de 72% (Figure 231).

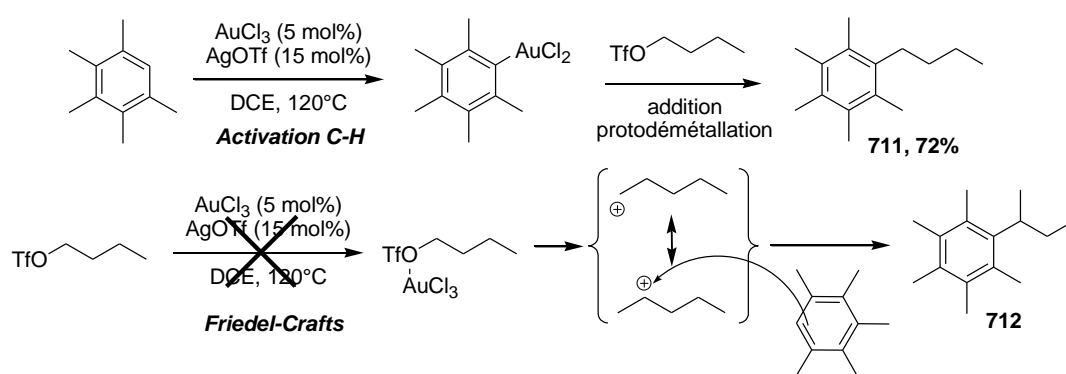


Figure 231

1.2.2. Création de liaisons carbone-carbone par couplage oxydant.

Se basant sur la possibilité de réaliser l'activation de liaisons carbone-hydrogène d'arènes grâce à l'or^{267,276,278-280} et sur les réactions de couplage oxydant décrites dans la littérature employant d'autres acides de Lewis (Chapitre 3 I. 2.), le groupe de Tse a décrit le premier couplage oxydant permettant la création de liaisons carbone-carbone par homo- ou hétérocouplage d'arènes avec des complexes d'or (III).²⁹⁰ En présence de tétrachloroaurate de sodium, deux noyaux aromatiques sont couplés avec des rendements modestes à bons compris entre 31% et 81%, la réaction tolérant de nombreux groupements fonctionnels y compris des halogènes. Le *p*-xylène est par exemple transformé en biaryle **713** dans l'acide acétique avec un bon rendement de 81% (Figure 232).

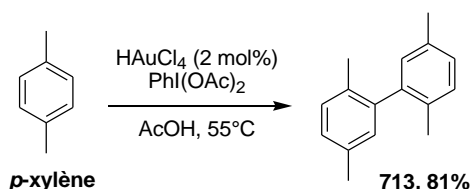


Figure 232

La réaction fonctionnant aussi bien en présence de chlorure de triphénylphosphine or (I) qu'avec le tétrachloroaurate de sodium (III), les auteurs suggèrent que l'espèce catalytique permettant la fonctionnalisation de la liaison carbone-hydrogène est un complexe d'or (III). Par

²⁹⁰ (a) A. Kar, N. Mangu, H. M. Kaiser, M. Beller, M. K. Tse, *Chem. Commun.*, **2008**, 386. (b) A. Kar, N. Mangu, H. M. Kaiser, M. K. Tse, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 524.

ailleurs, ils proposent un mécanisme de substitution électrophile aromatique pour expliquer l'obtention des produits formés.

En 2009, le groupe de Waser a décrit l'utilisation de dérivés hypervalents de l'iode jouant le rôle d'oxydant dans des réactions d'alcynylation directe d'indoles et de pyrroles en présence de complexes d'or (I).²⁹¹ Leur procédure permet d'accéder facilement à des arylsilylacétylènes avec de bons rendements : l'indole est par exemple engagé dans une réaction de couplage avec le dérivé hypervalent de l'iode **714** et génère le composé **715** avec un très bon rendement de 86% (Figure 233).

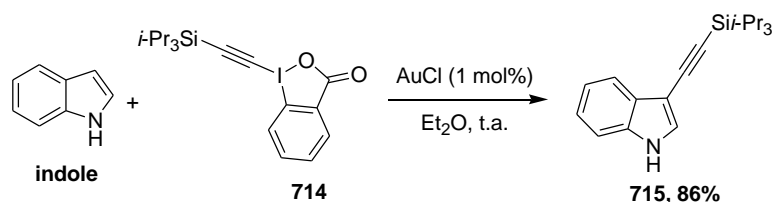


Figure 233

Les auteurs proposent un mécanisme pour cette transformation faisant intervenir dans un premier temps l'oxydation du complexe d'or (I) en acétylure d'or (III) **716**. Ce dernier réalise ensuite l'activation C-H de l'indole en position C-3 générant l'espèce d'or (III) **717** qui, après élimination réductrice conduit au composé souhaité **715** (Figure 234). Notons que ce mécanisme est très voisin de celui décrit par le groupe de Sanford (Figure 246) en présence de complexes de palladium,^{270h} la seule différence résidant dans l'ordre des étapes d'activation C-H et d'addition oxydante. Cependant, ils n'excluent pas un mécanisme d'addition de l'indole sur l'alcyne catalysée par le chlorure d'or (I).

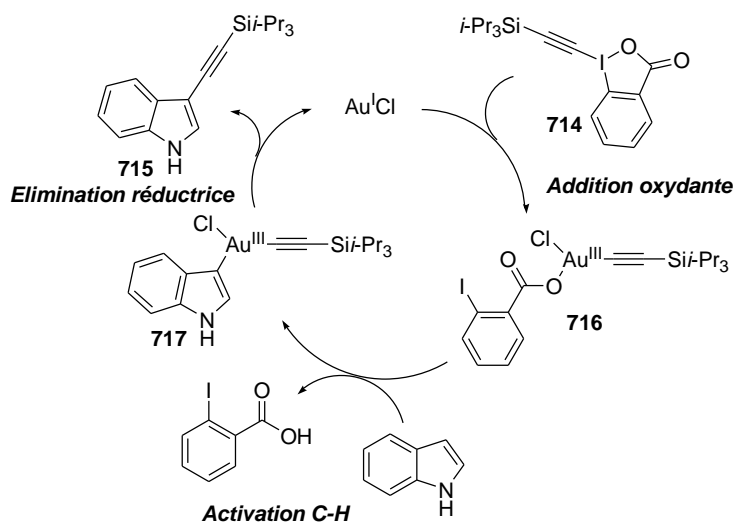


Figure 234

Cette réaction peut être réalisée sur un grand nombre d'indoles et de pyrroles quelle que soit leur richesse électronique et tolère de nombreux groupes fonctionnels comme les atomes d'iode ou de brome. L'alcynylation a lieu préférentiellement en position C-3 de l'indole, bien que la substitution en C-2 soit possible lorsque l'indole est déjà substitué en position C-3. Les pyrroles non protégés, n'étant pas suffisamment stables pour des réactions de Sonogashira, sont compatibles avec les conditions douces de cette transformation et sont principalement substitués en position C-2.

²⁹¹ (a) J. P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9346. (b) J. P. Brand, J. Waser, *Synthesis*, **2012**, *44*, 1155.

Cette réaction d'alcynylation a pu être étendue à d'autres arènes en présence d'alcynes appauvris en électrons par le groupe de Nevado selon une méthodologie n'impliquant pas la préformation d'un alcynure hypervalent de l'iode.²⁹² Selon le même mécanisme que celui proposé par l'équipe de Waser, des noyaux aromatiques riches en électrons sont transformés en arylpropiolates, difficiles à obtenir par des méthodes traditionnelles avec de bons rendements. En présence de chlorure de triphénylphosphine or (I), de DAIB et d'hydrogénocarbonate de sodium permettant de neutraliser l'acide acétique formé au cours de la réaction, le 1,3,5-triméthoxybenzène réagit avec le propiolate de méthyle pour conduire au composé **718** avec un très bon rendement de 85% (Figure 235).

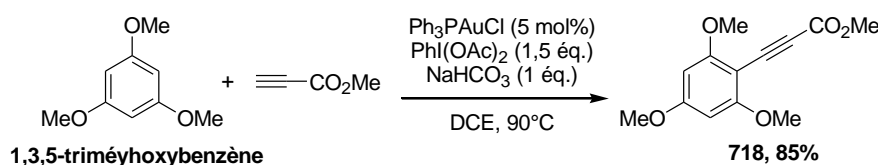


Figure 235

1.1.1. Cr\u00e9ation de liaisons carbone-h\u00e9t\u00e9roatome en pr\u00e9sence de complexes d'or (III).

La fonctionnalisation C-H directe d'ar\u00e8nes par des amines, des halog\u00e8nes et des esters a \u00e9t\u00e9 r\u00e9cemment d\u00e9velopp\u00e9e par catalyse \u00e0 l'or. L'insertion de nitr\u00e8nes dans les liaisons C-H aromatiques a \u00e9t\u00e9 d\u00e9crite par le groupe de He dans des processus catalys\u00e9s par des complexes d'or (III).²⁹³ L'emploi de chlorure d'or (III) permet de cr\u00e9er des liaisons carbone-azote sur un grand nombre d'ar\u00e8nes avec de bons rendements. Le m\u00e9sityl\u00e8ne **719** est par exemple transform\u00e9 en aniline prot\u00e9g\u00e9e par un groupement nosyle **721** par la seule action de AuCl₃ avec un excellent rendement de 90% (Figure 236, Eq. 1). Les auteurs mentionnent par ailleurs que cette r\u00e9action ne fonctionne que pour des noyaux benz\u00e9niques tri- ou t\u00e9trasubstitu\u00e9s car ces substrats sont les plus nucl\u00e9ophiles. Le groupe de Zhang a r\u00e9alis\u00e9 le m\u00eame type de transformation en utilisant des d\u00e9riv\u00e9s azodicarboxylates \u00e0 la place de nitr\u00e8nes.²⁹⁴ Ils ont d\u00e9crit la synth\u00e8se d'arylhydrazides et d'aryldihydrazides par fonctionnalisation C-H directe avec de bons rendements et avec une gamme de substrats plus \u00e9largie. Le ph\u00e9nol **722** est par exemple transform\u00e9 en compos\u00e9 **724** en pr\u00e9sence de 1 mol% de chlorure d'or (III) avec un tr\u00e8s bon rendement de 85% (Figure 236, Eq. 2).

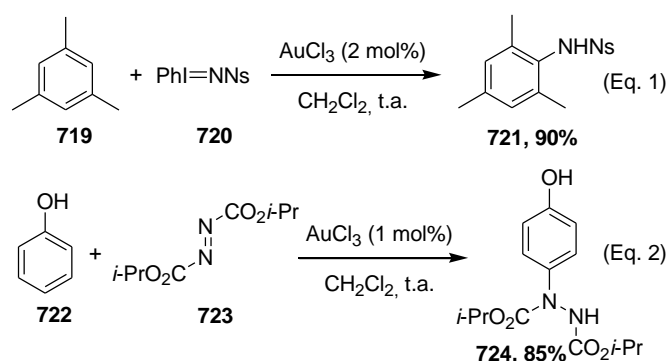


Figure 236

Les r\u00e9actions d'halog\u00e9nation directe d'ar\u00e8nes catalys\u00e9es par des complexes d'or (III) ont \u00e9galement \u00e9t\u00e9 d\u00e9crites r\u00e9cemment par le groupe de Wang.²⁹⁵ Des noyaux aromatiques de richesse

²⁹² T. de Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 1512.

²⁹³ Z. Li, D. A. Capretto, R. O. Rahaman, C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12058.

²⁹⁴ L. Gu, B. S. Neo, Y. Zhang, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1872.

²⁹⁵ F. Mo, J. M. Yan, D. Qiu, F. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 2028.

électronique variée ont pu être bromés grâce au chlorure d'or (III) et avec un équivalent de *N*-bromosuccinimide (NBS) avec d'excellents rendements. Le composé **725** est transformé en molécule bromée **726** en présence de 0,1 mol% de catalyseur à 80°C avec un rendement de 99% (Figure 237).

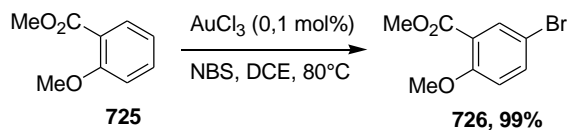


Figure 237

Les auteurs proposent deux modes d'activation pour expliquer la formation des produits bromés. Le premier consiste en une simple activation de la fonction carbonyle par l'or jouant le rôle d'acide de Lewis et permettant d'affaiblir la liaison azote-brome du NBS suivie d'une attaque nucléophile de l'arène sur le brome (Figure 238a). Le second mode, qui a la préférence des auteurs, combine à la fois l'activation du NBS par le complexe d'or acide de Lewis et l'activation C-H de l'arène par le catalyseur d'or (Figure 238b).

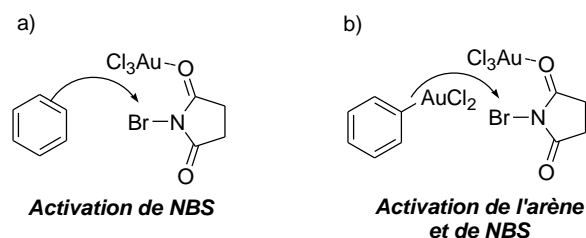


Figure 238

De la même manière, les esters arylboroniques sont halogénés en présence de NCS, de NBS ou de NIS avec de bons rendements.²⁹⁶ Les auteurs se sont aussi penchés sur l'influence du groupement boronate sur la régiosélectivité de la transformation. Le boronate s'avère être un groupement activant faible des positions *ortho* et *para*, la régiosélectivité de l'halogénéation serait alors essentiellement influencée par des autres substituants du noyau aromatique. Les composés **727-730** provenant de l'halogénéation sur différentes positions de l'arène ont pu être isolés avec de bons rendements compris entre 63% et 84% (Figure 239).

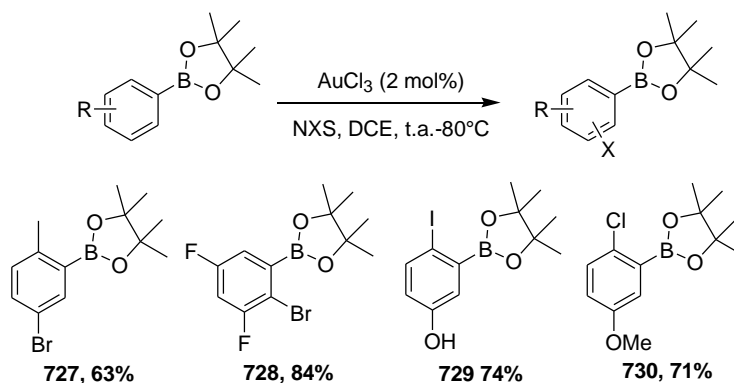


Figure 239

Au moment où nous avons débuté notre étude, il n'y avait pas d'exemple dans la littérature de réaction d'acétoxylation. Simultanément à nos travaux, le groupe de Wang a décrit des réactions d'acétoxylation directes d'arènes catalysées par des complexes d'or (III).²⁹⁷ Des noyaux aromatiques diversement substitués sont acétoxylés en présence de chlorure d'or (III) et de DAIB pour former des

²⁹⁶ D. Qiu, F. Mo, Z. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5474.

²⁹⁷ D. Qiu, Z. Zheng, F. Mo, Q. Xiao, Y. Tian, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4988.

acétates d'aryles avec des rendements modestes à bons. Les composés **731** et **732** possédant un atome d'iode ou un ester sont obtenus avec des rendements respectifs de 82% et 45% (Figure 240). La régiosélectivité de la réaction n'est pas toujours contrôlée, l'acétoxylation du 1-bromo-3,5-diméthylbenzène conduit par exemple à la formation d'un mélange de deux régioisomères **733** et **734** avec un bon rendement de 76% et dans un rapport 1:2 en faveur de l'isomère **734** (Figure 240).

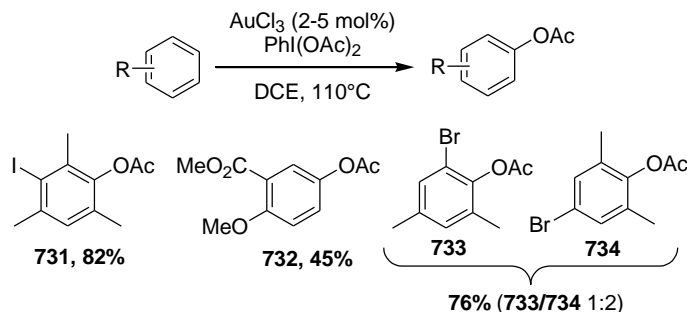


Figure 240

Les auteurs proposent un mécanisme similaire à celui proposé par le groupe de Waser pour des réactions d'alcynylation (Figure 234).

L'or a récemment pu être utilisé pour créer directement des liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome à partir de noyaux aromatiques. Selon le degré d'oxydation des complexes d'or employés, deux modes d'activation de liaisons C-H d'arènes peuvent avoir lieu et deux mécanismes différents de fonctionnalisation peuvent être envisagés, l'un de type Friedel-Crafts et l'autre faisant intervenir des étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrice.

2. Réaction d'acétoxylation d'arènes par des complexes de palladium.

2.1. Premiers travaux d'acétoxylation d'arènes.

Les réactions d'acétoxylation directes de noyaux aromatiques ont été principalement étudiées en présence de complexes de palladium car c'est le métal présentant la meilleure activité.²⁹⁸ L'une des premières descriptions de réactions d'acétoxylation²⁹⁹ d'arènes en présence d'un catalyseur à base de palladium et d'un oxydant a été réalisée par l'équipe d'Eberson³⁰⁰ dans les années soixante-dix suite aux travaux de Davidson,³⁰¹ d'Henry avec des dichromates³⁰² et ceux d'Ichikawa³⁰³ et de Tissue en présence de nitrates jouant le rôle d'oxydant.³⁰⁴ L'acétoxylation directe de noyaux aromatiques comme le chlorobenzène catalysée par de l'acétate de palladium (II) et en présence de peroxydisulfate de potassium et de 2,2-bipyridine conduit au dérivé chloré fonctionnalisé **735** avec un rendement de 35% et une régiosélectivité *ortho/méta/para* de 5:51:44 (Figure 241, Eq. 1). Les auteurs notent la présence de traces de composés diacétoxychlorobenzène.

²⁹⁸ Pour des exemples de réaction d'acétoxylation employant d'autres métaux, voir : (a) **Pt** : I. Mutule, E. Suna, K. Olofsson, B. Pelcman, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7195. (b) **Rh** : Z. Ye, W. Wang, F. Luo, S. Zhang, J. Cheng, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3974. (c) **Cu** : W. Wang, F. Luo, S. Zhang, J. Cheng, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2415.

²⁹⁹ Pour une revue concernant l'hydroxy- et l'acétoxylation d'arènes par des complexes de métaux de transition, voir : D. A. Alonso, C. Najéra, I. M. Pastor, M. Yus, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 5274.

³⁰⁰ (a) L. Eberson, L. Gomez-Gonzalez, *J. Chem. Soc.: Chem. Commun.*, **1971**, 263. (b) L. Eberson, L. Gomez-Gonzalez, *Acta Chem. Scand.*, **1973**, *27*, 1249. (c) L. Eberson, L. Jönsson, *J. Chem. Soc.: Chem. Commun.*, **1974**, 885. (d) L. Eberson, E. Jönsson, *Acta Chem. Scand. B*, **1976**, *30*, 361. (e) L. Eberson, L. Jönsson, *Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 233.

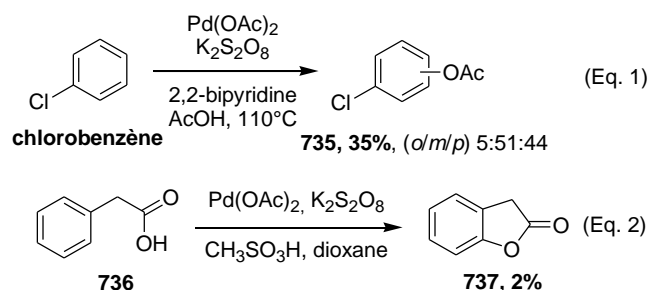
³⁰¹ J. M. Davidson, C. Triggs, *Chem. Ind. (London)*, **1966**, 457.

³⁰² P. M. Henry, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1886.

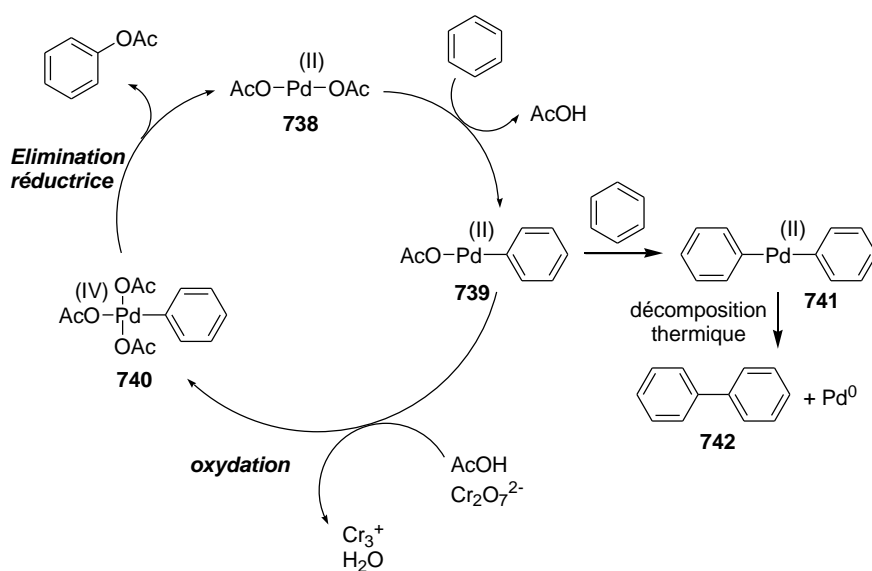
³⁰³ K. Ichikawa, S. Uemura, T. Okada, *Nippon Kagaku Zasshi*, **1969**, *90*, 202.

³⁰⁴ T. Tissue, W. J. Downs, *Chem. Commun.*, **1969**, 410.

Ils proposent également une explication concernant la régiosélectivité en *méta* observée. Cette dernière résulterait de l'addition de la liaison Pd-OAc sur une double liaison carbone-carbone de l'arène.^{300d,305} Quelques années plus tard, le groupe de Fujiwara réalise cette transformation de manière intramoléculaire dans le dioxane et dans les mêmes conditions.³⁰⁶ L'acide phénylacétique **736** est alors transformé en composé bicyclique **737** avec un faible rendement de 2% (Figure 241, Eq. 2).



En 1981, le groupe de Stock postule un mécanisme impliquant la formation d'une liaison $\text{Csp}^2\text{-Pd}$ puis l'obtention d'acétoxybenzènes substitués après élimination réductrice grâce à une étude cinétique de la réaction d'oxydation du benzène dans l'acide acétique catalysée par de l'acétate de palladium (II).³⁰⁷ Après formation de l'intermédiaire **739** par métathèse de liaison σ entre un ligand acétate et une molécule de benzène et formation d'une liaison $\text{Csp}^2\text{-Pd}$, une oxydation en présence de dichromate de potassium conduit à l'espèce de palladium (IV) **740**. Cet intermédiaire subit finalement une élimination réductrice générant l'acétoxybenzène et régénérant le catalyseur **738**. La formation de composés biaryles au cours de la réaction est postulée comme étant due à l'élimination réductrice de l'intermédiaire diphenylpalladium (II) **741**, lui-même formé à partir de l'espèce **739** (Figure 242).



Une réelle amélioration de la réactivité des dérivés aromatiques vis-à-vis de l'acétoxylation catalysée par des complexes de palladium a été apportée par l'équipe de Crabtree.³⁰⁸ Celle-ci a

³⁰⁵ L. Ebersson, L. Gomez-Gonzalez, *Acta. Chem. Scand.*, **1973**, 27, 1255.

³⁰⁶ T. Fukagawa, Y. Fujiwara, H. Taniguchi, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2491.

³⁰⁷ L. M. Stock, K. Tse, L. J. Vorvick, S. A. Walstrum, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1757.

³⁰⁸ T. Yoneyama, R. H. Crabtree, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **1996**, 108, 35.

employé un oxydant de la famille des composés hypervalents de l'iode,³⁰⁹ le diacétoxyiodobenzène (DAIB), car, contrairement au dichromate de potassium, il n'oxyde pas le phénylacétate formé à la fin de la réaction. De plus, l'emploi de cet oxydant empêche la formation de dérivés biaryles car l'oxydation de l'intermédiaire **739** est plus rapide avec le DAIB qu'avec le dichromate de potassium (Figure 242). Ainsi en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium (II) et d'un excès de diacétoxyiodobenzène, l'acétoxybenzène **743** est obtenu à partir de benzène avec un bon rendement de 75% (Figure 243). Lorsque le noyau aromatique est très encombré, la réaction est beaucoup moins efficace, le mésitylène est par exemple transformé en acétoxmésitylène **745** avec un rendement de 9% (Figure 243). Lorsque le noyau aromatique est substitué, la réaction n'est pas régiosélective. En effet, dans le cas de l'anisole, un mélange de trois régioisomères est obtenu avec un rendement modéré de 40% dans un rapport *ortho*/*mé*/*para* de 44:5:51 (Figure 243). La grande majorité des réactions d'acétoxylation développées par la suite ont alors privilégié l'emploi d'oxydants hypervalents de l'iode.

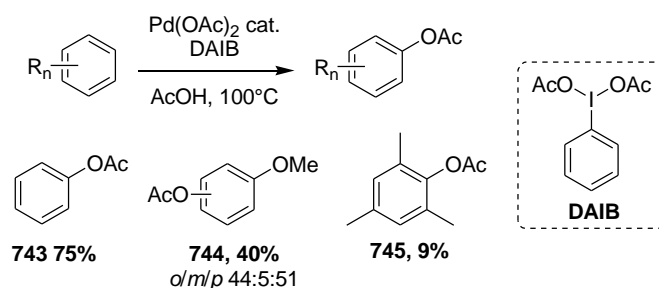


Figure 243

2.2. Réactions d'acétoxylation ligand-dirigées pallado-catalysées.

Le groupe de Sanford a pu résoudre le problème de la régiosélectivité de la réaction en positionnant des groupements directeurs sur le substrat.²⁷¹ Le premier exemple d'acétoxylation ligand-dirigés pallado-catalysés a été reportée en 2004. Les fonctions contenant un azote sp^2 telles que les imines, les oximes ou les composés diazo sont principalement utilisés comme groupements *ortho*-directeurs.^{270h} La réaction menée dans l'acétonitrile permet de substituer des noyaux benzéniques par un ou deux groupements acétoxy en position *ortho*, position la plus proche du ligand directeur. La transformation de la benzo[*h*]quinoline a permis d'accéder par exemple au composé **746** dans les mêmes conditions que celles décrites par Crabtree³⁰⁸ avec un excellent rendement de 86% (Figure 244). De la même manière, les dérivés monoacétoxylés **747** et **748** ont pu être formés avec des rendements respectifs de 64% et 52% dans l'acétonitrile (Figure 244). En augmentant la quantité d'oxydant, l'introduction de groupements acétoxy sur les deux positions *ortho* a pu être réalisée, le composé dicatéoxylé **749** a été isolé avec un bon rendement de 83% (Figure 244).

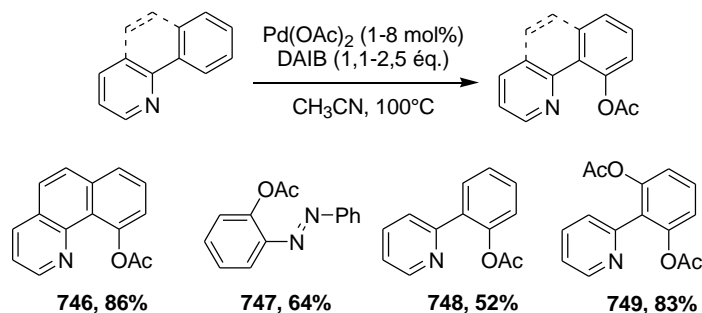


Figure 244

³⁰⁹ Pour une revue traitant de réactions impliquant des composés hypervalents de l'iode et des complexes de palladium, voir : N. R. Deprez, M. S. Sanford, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 1924.

Peu de groupes de sont penchés sur le développement de réactions d'acétoxylation dans laquelle la régiosélectivité peut être contrôlée. Les études portant sur les réactions de fonctionnalisation d'arènes catalysées par des complexes de palladium explorent peu la réactivité des noyaux aromatiques substitués en *méta*, c'est-à-dire possédant deux liaisons C-H en *ortho* distinctes.³¹⁰ Le groupe de Sanford propose une méthode d'acétoxylation d'arènes substitués en *méta* régiosélective grâce à la stratégie^{270h} reposant sur l'orientation de la substitution du noyau aromatique à l'aide d'un groupement *ortho*-directeur et gouvernée par des effets stériques.³¹¹

Des dérivés 2-phénylpyridine et arylpyrrolidinones *méta*-substitués ont été soumis aux conditions employées précédemment par ce groupe^{270h} (Figure 244) et ont conduit aux produits **750-753** avec de bons rendements compris entre 60% et 88% et avec une excellente régiosélectivité en faveur de l'isomère **A**, et ce quelle que soit la nature électronique du substituant en position *méta* (Figure 245). Contrairement aux réactions d'*ortho*-lithiation ligand-dirigées³¹² ou aux réactions d'activation C-H/addition d'oléfine d'arylcétones *méta*-substituées catalysée par un complexe de ruthénium,³¹³ la présence de substituants coordinants en position *méta* n'apporte pas l'effet directeur supplémentaire favorisant la formation du régioisomère **B**.

D'autres dérivés de la 2-phénylpyridine substitués en position *méta* par des cétones ou des oximes, meilleurs ligands pour le palladium³¹⁴ et susceptibles de favoriser la formation de l'isomère **B**, ont été engagés dans les conditions d'acétoxylation pallado-catalysée. Les composés substitués en *méta* par des cétones **754** et **755** ou par une oxime **756** ont été isolés avec de très bons rendements et avec une sélectivité en faveur du régioisomère **A** (Figure 245), ce qui indique qu'il n'y a aucune coopération entre les groupements directeurs et qui est en faveur d'une régiosélectivité gouvernée par des effets stériques. Toutefois, un arène substitué en *méta* par un groupement méthylènedioxy a pu être acétoxylé à 60°C pour conduire au composé **757** avec un faible rendement de 29% mais avec une sélectivité de 1:2 en faveur du régioisomère **B**, le faible rendement étant dû à la présence de produits secondaires diacétoxylés.³¹¹

³¹⁰ Pour des exemples d'activation C-H puis de formation de liaison carbone-carbone régiosélective d'arènes substitués en *méta* catalysées par des complexes de palladium (II), voir : (a) S. L. Buchwald, E. J. Hennessy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12084. (b) L.-C. Campeau, M. Parisien, M. Leblanc, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9186. (c) H. Zhang, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6144. (d) Q. Huang, M. A. Campo, T. Yao, Q. Tian, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8251.

³¹¹ D. Kalyani, M. S. Sanford, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4149.

³¹² L'effet de la substitution d'arènes en *méta* sur la régiosélectivité de la réaction d'*ortho*-lithiation est bien décrit dans la littérature : V. Snieckus, *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 879.

³¹³ M. Sonoda, F. Kakiuchi, N. Chatani, S. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, *70*, 3117.

³¹⁴ Pour des exemples dans lesquels des cétones jouent le rôle de ligands dans des complexes de palladium (II), voir : (a) J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1360. (b) K. Nozaki, N. Sato, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9911.

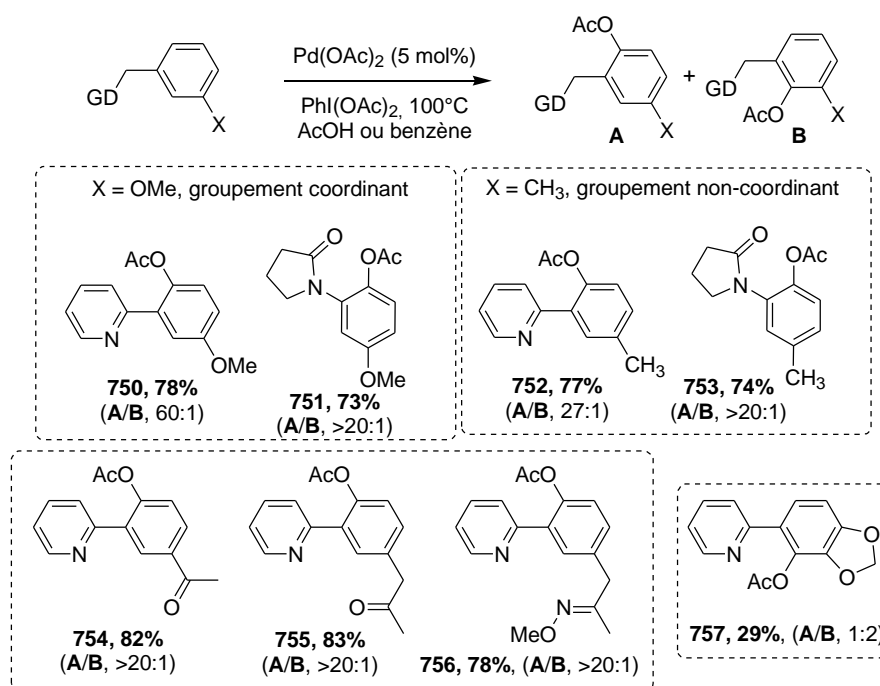


Figure 245

Les auteurs proposent un mécanisme pour cette transformation (Figure 246). La première étape du mécanisme proposé (i) consiste en l'activation C-H directe de l'arène par le palladium et conduit au palladacycle **758**. Ce dernier subit une addition oxydante (ii) de la part du DAIB formant à son tour de l'iodobenzène et l'espèce palladacyclique **759**. Le dérivé acétoxylé **760** est ensuite obtenu après élimination réductrice (iii) et régénération du catalyseur (Figure 246).

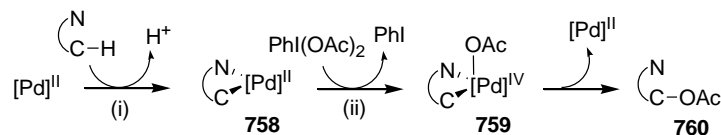


Figure 246

Une étude approfondie du mécanisme a été menée quelques années plus tard par le groupe de Ritter.³¹⁵ Il décrit deux cycles catalytiques pouvant intervenir dans le mécanisme de la réaction. Le premier mécanisme, proposé au départ par le groupe d'Henry,³⁰² implique des intermédiaires monométalliques. Le second mécanisme, proposé par Sanford,³¹⁶ fait intervenir des complexes bimétalliques de palladium.

Une étude de la cinétique de l'étape d'élimination réductrice a été menée en comparant l'activité des complexes **763** et **765** impliqués dans ces deux cycles catalytiques (Figure 247). L'élimination réductrice ayant lieu sur l'espèce de palladium (IV) monométallique **763** est plus lente que celle ayant lieu sur l'espèce bimétallique de palladium (III) **765**.

³¹⁵ (a) D. C. Powers, M. A. L. Geibel, J. E. M. N. Klein, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 17050. (b) D. C. Powers, D. Y. Xiao, M. A. L. Geibel, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14530.

³¹⁶ (a) A. R. Dick, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *Organometallics*, **2005**, *24*, 482. (b) N. R. Deprez, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 11234.

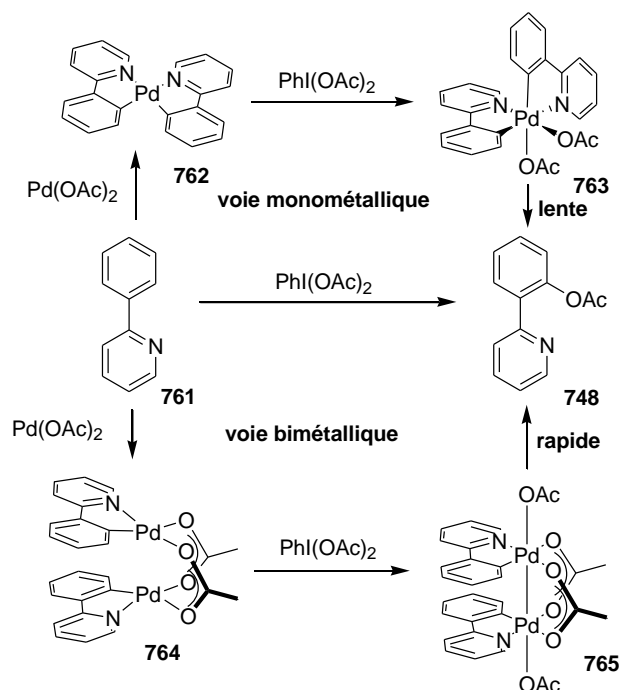


Figure 247

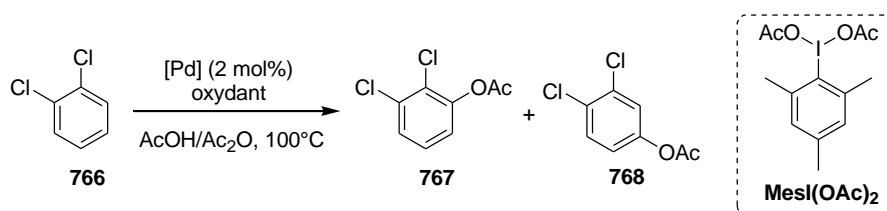
La réaction d'acétoxylation ligand-dirigée d'arènes catalysée par des complexes de palladium fait donc intervenir des intermédiaires bimétalliques de palladium (III) au lieu d'espèces de palladium (IV) avant l'étape d'élimination réductrice.

Plus récemment, le groupe de Sanford a développé une réaction d'acétoxylation pallado-catalysée d'arènes appauvris en électrons dans laquelle un contrôle modéré de la régiosélectivité a pu être observé en l'absence de groupements directeurs.³¹⁷ Le groupe de Crabtree a montré que l'acétoxylation de noyaux aromatiques pauvres en électrons (acétate de phényle, chlorobenzène et iodobenzène) donnait accès aux composés souhaités sous la forme d'un mélange de régioisomères avec de faibles rendements compris entre 12 et 15%.³⁰⁸ Dans les mêmes conditions, l'acétoxylation du 1,2-dichlorobenzène **766** conduit à un mélange de régioisomères **767** et **768** avec un faible rendement de 8% dans un rapport 41:59 en faveur de l'isomère **768** (Tableau 15, entrée 1). Ce faible rendement s'explique par la cinétique très lente de la réaction favorisant la formation de sous-produits.^{308,318} Une étude précédente réalisée par le groupe de Fujiwara sur l'oxydation directe de noyaux aromatiques en phénols en présence de dioxygène avait montré que l'introduction de ligands bidentes donneurs azotés comme la 2,2'-bipyridine ou la 1,10-phénantroline permettait d'améliorer l'activité catalytique du système.³¹⁹ Les auteurs ont alors introduit de la pyridine jouant le rôle de ligand lors de la réaction d'acétoxylation du 1,2-dichlorobenzène. L'emploi de cet additif a permis d'augmenter la vitesse de l'activation C-H du composé **766** par le complexe de palladium donnant accès aux composés **767** et **768** avec un rendement de 59% (Tableau 15, entrée 2). L'ajout de pyridine a également contribué à la formation majoritaire d'un isomère puisque les dérivés **767** et **768** ont été isolés sous la forme d'un mélange dans un rapport 29:71 en faveur de l'isomère **768**. L'utilisation d'un oxydant plus encombré MesI(OAc)₂ à la place du DAIB a permis par la suite de générer les molécules **767** et **768** avec un meilleur rendement de 64% et une meilleure sélectivité avec un rapport de 11:89 en faveur du composé **768** (Tableau 15, entrée 3).

³¹⁷ M. H. Emmert, A. K. Cook, Y. J. Xie, M. S. Sanford, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 9409.

³¹⁸ M. H. Emmert, J. B. Gary, J. M. Villalobos, M. S. Sanford, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 5884.

³¹⁹ (a) T. Jintoku, K. Takai, Y. Fujiwara, Y. Fuchita, K. Hiraki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63, 438. (b) T. Jintoku, H. Taniguchi, Y. Fujiwara, *Chem. Lett.*, **1987**, 1865.



entrée	catalyseur	oxydant	rdt (%)	767/768
1	Pd(OAc) ₂	PhI(OAc) ₂	8	41:59
2	Pd(OAc) ₂ /pyridine (1:0,9)	PhI(OAc) ₂	59	29:71
3	Pd(OAc) ₂ /pyridine (1:0,9)	MesI(OAc) ₂	64	11:89

Tableau 15

En présence de complexes de palladium, des méthodes d'acétoxylation directe de noyaux aromatiques par activation de liaisons carbone-hydrogène ont été reportées. Les paragraphes qui vont suivre vont montrer les études que nous avons menées pour des réactions d'acétoxylation et d'acyloxylation directe de noyaux aromatiques en présence de complexes d'or (I).

II. Réactions d'acétoxylation et d'acyloxylation d'arènes encombrés par des complexes d'or(I).

Avec les complexes de palladium, seuls des arènes peu encombrés pouvaient être acétoxylés avec de bons rendements. Le benzène et le mésitylène ont été transformés en dérivés acétoxylés par le groupe de Crabtree avec des rendements respectifs de 75% et 9% (Figure 243).³⁰⁸ Nos objectifs ont été de rechercher des conditions réactionnelles permettant l'acétoxylation de noyaux aromatiques encombrés avec de bons rendements grâce à des complexes d'or puis d'étudier l'influence de divers paramètres comme le solvant, la quantité de catalyseur ou d'additifs sur la réaction dans le but d'optimiser notre système catalytique.

1. Réaction d'acétoxylation et d'acyloxylation d'arènes encombrés.

1.1. Recherche de conditions expérimentales.

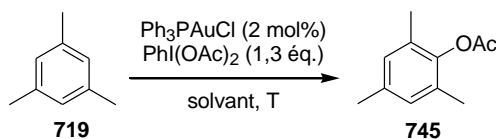
Considérant les études menées par les groupes de Nevado²⁹² et Tse²⁹⁰ sur les réactions de formation de liaisons carbone-carbone par couplage oxydant catalysé par des complexes d'or (I), le diacétoxyiodobenzène a été sélectionné comme espèce oxydante pour le développement de réactions d'acétoxylation en présence de complexes d'or (I), le principal challenge étant d'éviter la formation de produits d'homocouplage dans nos conditions.

Etant donné le faible rendement obtenu par Crabtree pour l'acétoxylation du mésitylène catalysée par des complexes de palladium, ce substrat a été choisi pour rechercher les meilleures conditions de solvant et de catalyseur à employer pour réaliser la transformation souhaitée de manière efficace. Dans un premier temps, nous avons utilisé le chlorure de triphénylphosphine or (I) car c'est un complexe d'or stable à l'air et facile à utiliser.³²⁰

Alors que la réaction d'acétoxylation du mésitylène **719** donne accès au composé souhaité **745** avec un rendement inférieur à 5% dans l'acétonitrile et le dichloroéthane (Tableau 16, entrées 1 et 2), l'emploi d'acide acétique s'est avéré plus intéressant malgré le faible rendement de 10% obtenu à 80°C pour le composé **745** (Tableau 16, entrée 3). L'augmentation de la température de la réaction à 110°C a permis d'obtenir le composé **745** avec un meilleur rendement de 51% (Tableau 16, entrée 4). L'utilisation d'un excès de diacétoxyiodobenzène n'a pas donné de meilleurs résultats car le composé **745** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 40% (Tableau 16, entrée 5) alors que si le

³²⁰ A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 6086.

temps de réaction est porté à douze heures, le composé **745** est isolé par chromatographie sur colonne avec un meilleur rendement de 62% (Tableau 16, entrée 6). L'emploi d'acide acétique à 110°C semble être le système adéquat pour réaliser l'acétoxylation du mésitylène avec un bon rendement.



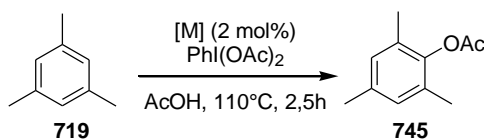
entr\u00e9e	solvant	T (°C)	t (h)	rdt (%) ^a
1	CH ₃ CN	60	1	<5
2	DCE	100	16	<5
3	AcOH	80	2,5	10
4	AcOH	110	2,5	51
5 ^b	AcOH	110	2,5	40
6	AcOH	110	12	62 ^c

^ales rendements ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9termin\u00e9s par GC en utilisant le *n*-dod\u00e9cane comme \u00e9talon interne. ^br\u00e9action r\u00e9alis\u00e9e en pr\u00e9sence de deux \u00e9quivalents de DAIB. ^crendement isol\u00e9.

Tableau 16

L'activit\u00e9 des diff\u00e9rents pr\u00e9catalyseurs d'or et d'autres m\u00e9taux de transition a \u00e9t\u00e9 engag\u00e9e dans un second temps pour l'ac\u00e9toxylation du m\u00e9sityl\u00e8ne dans l'acide ac\u00e9tique \u00e0 110°C en d\u00e9terminant le rendement obtenu pour la mol\u00e9cule **745** par GC apr\u00e8s deux heures et demie de r\u00e9action. Une r\u00e9action de contr\u00f4le en l'absence de catalyseur conduit \u00e0 des traces (< 5%) de produit d\u00e9sir\u00e9 observ\u00e9es par GC (Tableau 17, entr\u00e9e 1). L'emploi de chlorure d'or (I) polym\u00e9rique et du complexe cationique Ph₃PAuNTf₂³²¹ donne acc\u00e8s au d\u00e9riv\u00e9 ac\u00e9toxyli\u00e9 **745** avec de moins bons rendements respectivement de 29% et 42% (Tableau 17, entr\u00e9es 2 et 3). Le chlorure d'or (III), g\u00e9n\u00e9rant le compos\u00e9 d\u00e9sir\u00e9 **745** avec un rendement de 49%, semble avoir une activit\u00e9 proche de celle du chlorure de triph\u00e9nylphosphine or (I). Cependant, sa forte hygroscopicit\u00e9, le rendant difficile \u00e0 manipuler, nous a conduit \u00e0 employer le chlorure de triph\u00e9nylphosphine or (I) de mani\u00e8re pr\u00e9f\u00e9rentielle (Tableau 17, entr\u00e9e 4). D'autres complexes d'or (III) comme HAuCl₄ ou l'oxyde d'or Au₂O₃ ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9s pour cette r\u00e9action mais ils ne fournissent pas le produit souhait\u00e9 avec de meilleurs rendements (Tableau 17, entr\u00e9es 5 et 6). Nous avons finalement compar\u00e9 l'activit\u00e9 du chlorure de triph\u00e9nylphosphine or (I) \u00e0 d'autres complexes π -acides de Lewis comme l'ac\u00e9tate d'argent, le chlorure de platine (II) et l'ac\u00e9tate de palladium (II), cependant aucun d'entre eux ne donne acc\u00e8s \u00e0 l'ac\u00e9toxy-m\u00e9sityl\u00e8ne **745** avec un rendement satisfaisant (Tableau 17, entr\u00e9es 7-9).

³²¹ N. M\u00e9zailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4133.



entrée	catalyseur	rdt (%) ^a
1	-	traces
2	AuCl	29
3	Ph ₃ PAuNTf ₂	42
4	AuCl ₃	49
5	HAuCl ₄	29
6	Au ₂ O ₃	21
7	AgOAc	traces
8	PtCl ₂	traces
9	Pd(OAc) ₂	6

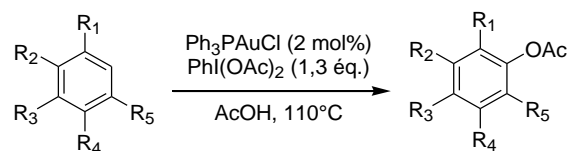
^ales rendements ont été déterminés par GC en utilisant le *n*-dodécane comme étalon interne.

Tableau 17

Les meilleures conditions permettant de transformer le mésitylène **719** en acétoxy-mésitylène **745** en présence de DAIB sont l'emploi de chlorure de triphénylphosphine or (I) comme catalyseur dans l'acide acétique à 110°C.

1.2. Résultats d'acétoxylation et d'acyloxylation sur des arènes encombrés.

Dans les conditions optimisées développées dans la partie précédente, de nombreux arènes ont alors été acétoxylés. Nous avons choisi des dérivés aromatiques ne possédant pas d'atomes de carbone non-substitués adjacents pour éviter la formation de produits d'homocouplage,²⁹⁰ réaction secondaire possible dans nos conditions. Les rendements sont bons pour une grande variété de noyaux benzéniques substitués par des groupements alkyles, les molécules **706**, **769**, **770** et **771** sont isolés avec des rendements compris entre 46% et 77% (Tableau 18, entrées 1-4). Des arènes possédant des halogènes **772** et **773** sont acétoxylés en composés **780/781** et **782** avec des rendements respectivement de 55% et 62% (Tableau 18, entrées 5 et 6). Dans le cas du 1-iodo-3,5-diméthylbenzène, la réaction a conduit à un mélange de régioisomères **780** et **781** dans un rapport de 1:3 (Tableau 18, entrée 5). Les conditions réactionnelles sont compatibles avec la présence de groupements électroattracteurs sur le noyau aromatique. Les composés **783** et **784**, obtenus sous la forme d'un mélange de régioisomères, ont pu être isolés avec un rendement de 50% (Tableau 18, entrée 7). L'acétoxylation d'un dérivé indolique a également été menée mais n'a donné le composé **785** qu'avec un faible rendement de 20%, ce qui est en accord avec les résultats obtenus par le groupe de Nevado lors des études sur la réaction d'alcynylation de noyaux aromatiques riches en électrons où ce sous-produit est observé avec un rendement de 12% (Tableau 18, entrée 8).²⁹²

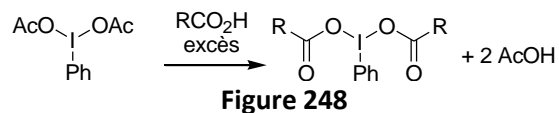


entrée	substrat	706	produit	776	rdt (%) ^a
1		706		776	77
2		769		777	65
3		770		778	63
4		771		779	46
5		772	 + 	780 781	55
6		773		782	62
7		774	 + 	783 784	50 ^b
8		775		785	20

^arendement isolé. ^bratio et structures déterminées par RMN 2D.

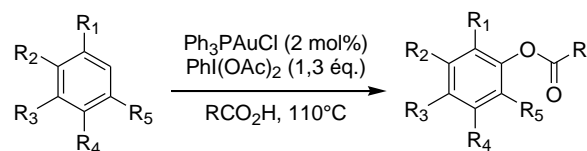
Tableau 18

Dans les mêmes conditions catalytiques, nous nous sommes intéressés à l'acyloxylation de dérivés aromatiques. En considérant que la formation de bis(acyloxy)iodoarènes peut être effectuée par métathèse de ligand entre le DAIB et un acide carboxylique,³²² nous nous sommes intéressés au remplacement de l'acide acétique par un autre acide carboxylique pour réaliser l'incorporation directe de groupements acyloxy sur les arènes (Figure 248).



Les réactions d'acyloxylation ont alors été menées dans différents solvants acides carboxyliques et ont permis de former les composés acyloxylés avec des rendements modestes à bons. Le mésitylène **719** est engagé dans des réactions d'acyloxylation en présence de différents acides carboxyliques. En présence d'acides possédant une chaîne aliphatique comme l'acide propanoïque ou l'acide nonanoïque, les composés acyloxylés correspondants **786** et **787** sont obtenus avec de bons rendements respectifs de 80% et 76% (Tableau 19, entrées 1 et 2). Les conditions réactionnelles sont compatibles avec l'emploi d'acides plus encombrés comme l'acide 2-éthylbutanoïque, l'acide 2-méthylbutanoïque ou l'acide pivaloïque, les dérivés **788**, **789** et **790** ont pu être isolés avec des rendements respectifs de 62%, 64% et 75% (Tableau 19, entrées 3-5). En revanche, l'utilisation de l'acide 2-méthoxyéthanoïque comme solvant conduit au composé **791** avec un rendement plus modeste de 32% (Tableau 19, entrée 6). Les esters **792**, **793**, et **794** dérivés des acides propanoïque, undécanoïque et pivaloïque sont obtenus à partir du pentaméthylbenzène **706** avec de bons rendements respectivement de 59%, 61% et 68% (Tableau 19, entrées 7-9). En présence des mêmes acides, le 1,2,4,5-tétraméthylbenzène **770** conduit aux esters **795**, **796** et **797** avec des rendements modestes de 42%, 48% et 49% (Tableau 19, entrées 10-12). En plus des produits **795** et **796** sont isolés leurs diesters respectifs **799** et **800** avec des rendements de 40% et 12%. Les conditions réactionnelles sont compatibles avec des arènes bromés, le dérivé **798**, synthétisé à partir de bromomésitylène et d'acide propanoïque, est obtenu avec un rendement de 55% (Tableau 19, entrée 13).

³²² (a) P. J. Stang, M. Boehshar, H. Wingert, T. Kitamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3272. (b) A. Y. Kuposov, V. V. Boyarskikh, V. V. Zhdankin, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3613.



entrée	Ar-H	RCO ₂ H	produit	rdt (%) ^a
1				786 80
2				787 76
3				788 62
4				789 64
5				790 75
6				791 32
7				792 59
8				793 61
9				794 68
10				795 42 ^b
11				796 48 ^b
12				797 49
13				798 55

^arendement isolé après chromatographie sur colonne. ^ble composé diacyloxylé correspondant est également isolé. Les composés **799** et **800** sont obtenus avec des rendements de 40% et 12%.

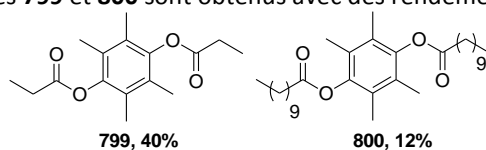


Tableau 19

Le mécanisme de cette transformation commencerait par l'addition oxydante du chlorure de triphénylphosphine or (I) par le DAIB conduisant à l'intermédiaire **802**. La seconde étape ferait intervenir l'arylation du centre métallique donnant le complexe **803** et la libération d'un équivalent d'acide acétique. Dans le cas d'arènes encombrés, une élimination réductrice aurait lieu à partir du complexe **803** menant à la formation de l'arène acétoxy- ou acyloxylé et régénérant le complexe d'or (I) **801**. Dans le cas d'arènes moins encombrés, l'arylation d'un second noyau aromatique conduirait à la formation du complexe diaryl-or (III) **804**. L'élimination réductrice de cet intermédiaire permettrait la libération du composé biarylé d'homocouplage²⁹⁰ et régènerait le complexe **801** (Figure 249).

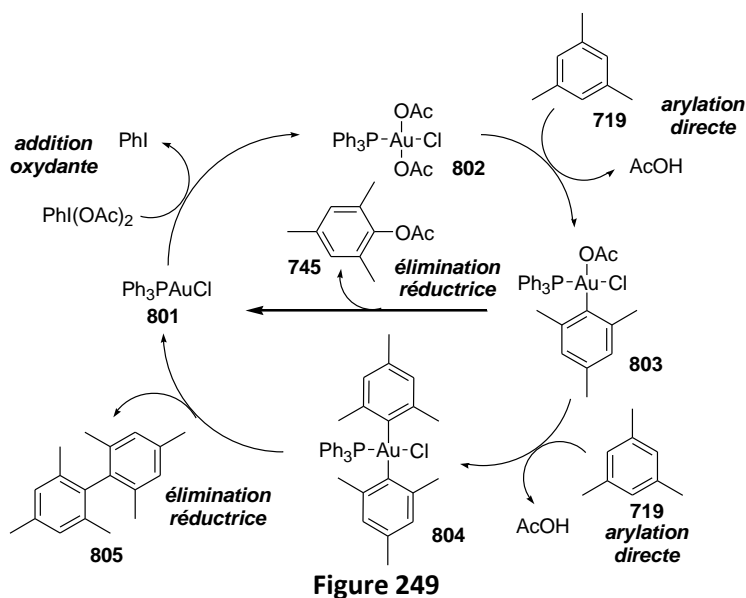


Figure 249

Les conditions développées au laboratoire nous ont permis de réaliser l'acétoxylation de nombreux noyaux aromatiques encombrés avec de bons rendements. Des réactions d'acyloxylation dans des solvants acides carboxyliques ont aussi été réalisées avec de bons rendements donnant accès à une grande variété d'esters.

2. Réaction de polyacétoxylation et de polyacyloxylation d'arènes encombrés par des complexes d'or(I).

Lors de la réaction d'acyloxylation du 1,2,4,5-tétraméthylbenzène en présence de DAIB et d'acide propanoïque, la formation du produit diacétoxylé a pu être mise en évidence avec un rendement de 40% (Tableau 19, entrées 10).

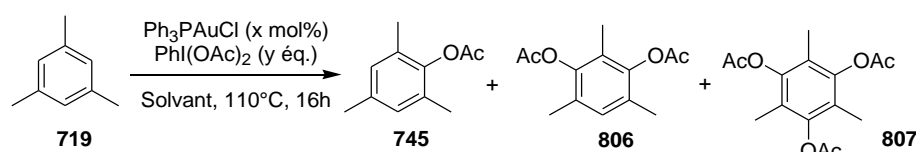
A partir de cette observation, une étude a été entreprise dans le but de définir les conditions réactionnelles permettant l'obtention du produit difonctionnalisé.³²³

2.1. Conditions favorisant la polyacétoxylation.

Nous avons souhaité évaluer le degré d'acétoxylation du mésitylène **719** en présence de DAIB dans différents jeux de conditions. Dans l'acide acétique, le dérivé diacétoxylé **806** est obtenu majoritairement, avec un rendement de 29% en présence de 3 mol% de complexe d'or et de trois équivalents de DAIB (Tableau 20, entrée 4). L'emploi de plus petites quantités de catalyseur donne accès au composé monoacétoxylé **745** de manière préférentielle (Tableau 20, entrées 1 et 2) tandis que l'utilisation d'une plus grande quantité de complexe d'or (5 mol%) ne semble pas améliorer la

³²³ A. Pradal, P. Faudot dit Bel, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis*, **2012**, 44, 2463.

réactivité de l'acétoxy-mésitylène vis-à-vis d'une seconde addition oxydante d'acide acétique, le composé diacétoxylé **806** étant obtenu avec un rendement de 30% (Tableau 20, entrée 5). Dans le dichloroéthane, une meilleure activation de l'arène a lieu, car le composé diacétoxylé **806** est généré avec un rendement de 24% avec seulement 2 mol% de complexe d'or (Tableau 20, entrée 3). La diminution de la température de réaction dans le 1,2-dichloroéthane à 80°C ralentit la réaction et le composé monoacétoxylé **745** est obtenu majoritairement avec un rendement de 34% (Tableau 20, entrée 6). Dans les mêmes conditions (2 mol% de catalyseur et trois équivalents d'oxydant), la diminution de la température de réaction à 100°C n'a pas d'effet significatif sur la réactivité de l'acétoxy-mésitylène **745** pour une seconde addition oxydante d'acide, le composé **806** n'étant obtenu qu'avec un rendement de 23% (Tableau 20, entrée 7).



entrée	Ph ₃ PAuCl (x mol%)	PhI(OAc) ₂ (y équ.)	Solvant	rdt (%) ^a		
				745	806	807
1 ^b	1	3	AcOH	38	3	0
2	2	3	AcOH	45	11	0
3	2	3	DCE	7	24	8
4	3	3	AcOH	12	29	9
5	5	3	AcOH	10	30	11
6 ^{c,d}	2	3	DCE	34	1	0
7 ^e	2	3	DCE	15	23	4
8	2	5	DCE	11	29	8
9	2	5	AcOH	44	10	1
10	4	5	DCE	1	26	23
11	4	5	AcOH	9	22	9
12	8	5	DCE	3	36	28

^arendements en produits mono-, di- et triacétoxylé obtenu par GC en utilisant le naphthalène comme étalon interne. ^b95% de conversion. ^c87% de conversion. ^dréaction menée à 80°C. ^eréaction menée à 100°C.

Tableau 20

Dans chaque solvant, lorsqu'on augmente la quantité d'oxydant à cinq équivalents par rapport au substrat, aucune amélioration de la réactivité de l'acétoxy-mésitylène n'est observée, les rendements en composés **745**, **806** et **807** étant identiques (Tableau 20, entrée 8 comparée à l'entrée 3 et entrée 9 comparée à l'entrée 2). Les meilleures conditions pour l'obtention majoritaire de composé diacétoxylé **806** semblent être l'emploi de 8 mol% de complexe d'or et de cinq équivalents d'oxydant, le dérivé **806** étant généré avec un rendement de 36% (Tableau 20, entrée 12). Le composé triacétoxylé **807** peut également être obtenu de manière plus abondante selon les conditions réactionnelles. En effet, en présence de 4 mol% de chlorure de triphénylphosphine or (I) et de cinq équivalents de diacétoxyiodobenzène, l'acétoxylation du mésitylène **719** dans le dichloroéthane fournit le dérivé triacétoxylé **807** avec un rendement de 23% (Tableau 20, entrée 10). Ce n'est pas le cas dans l'acide acétique où c'est le dérivé diacétoxylé **806** qui est obtenu majoritairement avec un rendement de 22% (Tableau 20, entrée 11).

Les rendements globaux en produits d'acétoxylation, compris entre 40% et 67%, restent modérés quelles que soient les conditions réactionnelles. Ceci peut s'expliquer par la formation systématique d'un mélange de dérivés biaryliques résultant de manière prédominante de l'hétérocouplage direct entre les dérivés mono- et diacétoxylés **745** et **806** avec l'iodobenzène (Figure 249) libéré au cours de la réaction.²⁹⁰ La présence de ces produits a été mise en évidence par GC-MS de milieux réactionnels.

Pour la réaction d'acétoxylation du mésitylène **719**, le passage de l'acide acétique au 1,2-dichloroéthane a des conséquences importantes sur la fonctionnalisation supplémentaire du composé monoacétoxylé formé. Selon la quantité de catalyseur et d'oxydant, les composés di- et triacétoxymésitylène peuvent être obtenus avec des rendements modestes.

2.2. Etude cinétique d'acétoxylation du mésitylène.

Afin de mieux comprendre la différence de réactivité observée en remplaçant l'acide acétique par le 1,2-dichloroéthane, une étude cinétique de la polyacétoxylation du mésitylène dans chacun de ces solvants en présence de 4 mol% de chlorure de triphénylphosphine or (I) et de trois équivalents de DAIB a été réalisée (Figure 250). La réaction est bien plus rapide dans le 1,2-dichloroéthane car le mésitylène **719** est totalement consommé au bout de deux heures de réaction alors que dans l'acide acétique, six heures sont nécessaires. On constate également que dans l'acide acétique, la quantité de composé monoacétoxylé **745** formé reste quasiment constante au bout d'une heure de réaction alors que dans le 1,2-dichloroéthane l'acétoxymésitylène **745** est consommé dès qu'il est formé pour produire des dérivés di- et triacétoxylés dont les quantités n'évoluent plus au bout de deux heures de réaction.

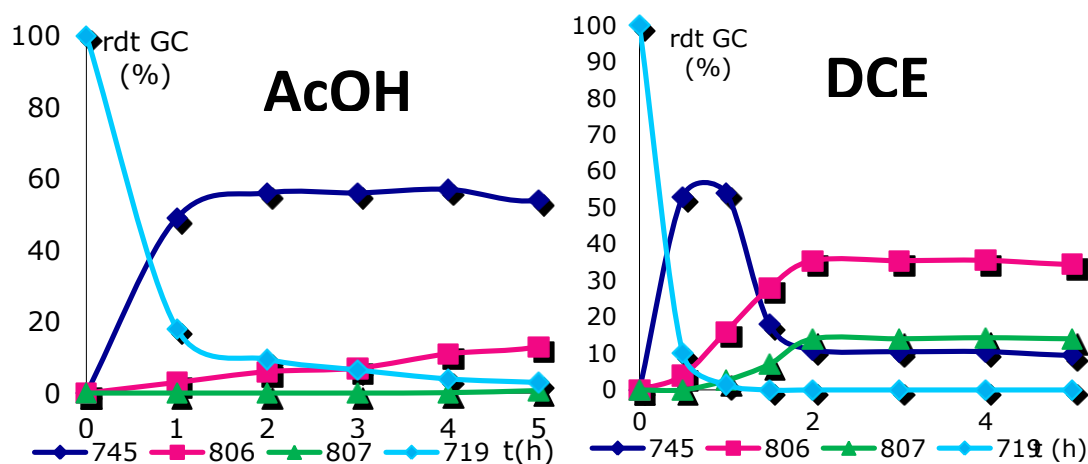


Figure 250

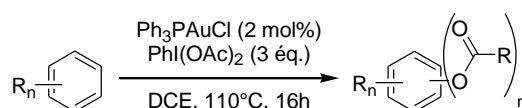
La meilleure efficacité de la polyacétoxylation du mésitylène dans le 1,2-dichloroéthane a pu être confirmée grâce à une étude cinétique en présence d'une plus grande quantité de catalyseur et d'oxydant. Ces nouvelles conditions ont été employées pour les réactions de polyacétoxylation et de polyacyloxylation sur d'autres substrats.

2.3. Polyacétoxy- et polyacyloxylation d'arènes par des complexes d'or (I).

La polyfonctionnalisation d'autres noyaux aromatiques dans le 1,2-dichloroéthane a été menée en présence de 2 mol% de chlorure de triphénylphosphine or (I) et de trois équivalents de DAIB. La réaction du mésitylène conduit à l'obtention majoritaire de composé diacétoxylé **806** avec un rendement de 31%, les dérivés mono- et triacétoxylés **745** et **807** étant isolés respectivement avec des rendements de 8% et 12% (Tableau 21, entrée 1). Dans les mêmes conditions, les tétraméthylbenzènes **770** et **769** sont transformés en produits diacétoxylés avec des rendements respectifs de 46% et 29% (Tableau 21, entrées 2 et 3), les produits monoacétoxylés correspondants étant dans ces conditions seulement observés à l'état de traces. Le bromomésitylène **773** possède un comportement similaire, le composé monoacétoxylé n'est pas formé et le bromo-diacétoxymésitylène **810** est isolé avec un rendement de 43% (Tableau 21, entrée 4). La réaction devient de plus en plus difficile avec l'augmentation de l'encombrement stérique sur le noyau

aromatique. Le 1,3,5-triéthylbenzène **771** est monoacétoxylé en dérivé **779** avec un bon rendement de 65%, cependant, ce dernier réagit peu pour former le composé diacétoxylé **811**, celui-ci étant obtenu avec un faible rendement de 10% (Tableau 21, entrée 5). Notons que dans le 1,2-dichloroéthane en utilisant trois équivalents de DAIB, le rendement isolé en composé monoacétoxylé **779** est bien meilleur avec ce substrat que lorsque la réaction avait été menée initialement dans l'acide acétique en présence de 1,3 équivalents de DAIB (65% contre 46%) (Tableau 18, entrée 4).

Des expériences d'acétoxylation de l'acétoxy- et du diacétoxy-mésitylène **745** et **806** ont été réalisées. Dans un premier temps, le composé monoacétoxylé **745** a été fonctionnalisé en présence de deux équivalents de DAIB, les dérivés di- et triacétoxylés **806** et **807** sont alors obtenus avec des rendements respectifs de 65% et 20%, le fait que le groupement méthoxy en place soit donneur n'empêchant pas la réaction de se produire. Finalement, le composé diacétoxylé **806** est transformé en triacétoxy-mésitylène **807** en présence de 1,3 équivalents ou deux équivalents de DAIB avec une conversion modérée de 58% dans chaque cas mais avec des rendements isolés moyens de 40% et 49% (Tableau 21, entrées 7 et 8).



entrée	substrat	produits			rdts (%) ^a
1					745 8 806 31 807 12
2					778 traces 808 46
3					777 traces 809 29
4					782 traces 810 43
5					779 65 811 10 ^b
6 ^c					806 65 807 20
7 ^d					807 40
8 ^e					807 49

^arendements isolés après chromatographie sur colonne. ^bestimé par GC. ^c2 éq. de DAIB. ^d1,3 éq. DAIB, 58% conv. ^e2 éq. DAIB, 58% conv.

Tableau 21

Ces polyfonctionnalisations peuvent être menées dans d'autres solvants acides carboxyliques afin de générer les composés polyacyloxylés souhaités. Le mésitylène **719** et le 1,2,4,5-tétraméthylbenzène **770** sont acyloxylés dans l'acide propanoïque en présence de trois équivalents de DAIB et leur fonctionnalisations conduisent majoritairement aux composés diacyloxylés **812** et **799** avec des rendements respectifs de 39% et 41% (Figure 251).

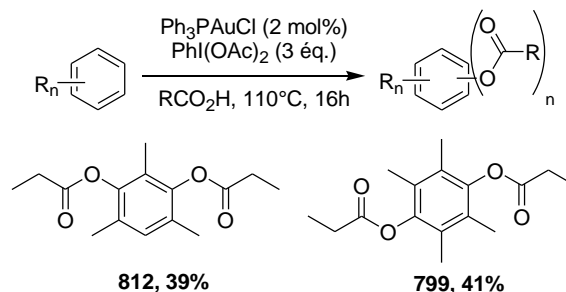
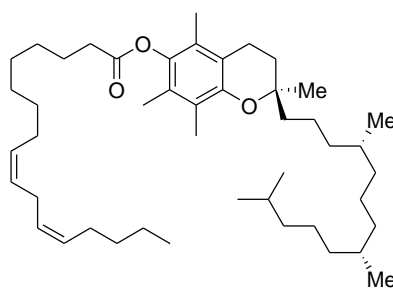


Figure 251

L'acétoxylation de noyaux aromatiques, difficile en présence de complexes de palladium, a pu être réalisée de manière efficace en présence de complexes d'or grâce à la méthodologie développée au laboratoire. En modifiant le solvant et les quantités de catalyseur et d'oxydant, la polyacétoxylation des ces dérivés aromatiques a été rendue possible avec des rendements moyens. Des études ultérieures seront consacrées au développement d'une version intramoléculaire pour la formation de benzolactones.

*Cette méthodologie ouvre de nouvelles perspectives pour l'oxydation de noyaux aromatiques pour la synthèse d'esters d'aryles et de dérivés phénoliques comme par exemple le linoléate de tocophéryle **813** employé comme agent favorisant l'hydratation de la peau dans des crèmes cosmétiques.³²⁴*



813
linoléate de tocophéryle
Figure 252

³²⁴ (a) V. E. Ashirova, E. I. Zakharava, G. A. Fedorova, I. A. Sarycheva, R. P. Evstingneeva, *Pharm. Chem. J.*, **1987**, 21, 140. (b) C. Duval, M. C. Poelman, *J. Pharm. Sci.*, **1995**, 84, 107.

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés à l'activation électrophile de triples liaisons carbone-carbone et carbone-hydrogène par des complexes d'or et de platine ou bien par des ions iodoniums.

Nous avons d'abord optimisé les conditions catalytiques pour la synthèse stéréosélective de bicyclo[4.1.0]heptènes. L'association du complexe d'or (I) (*R*)-3,5-*t*-Bu₂-4-MeO-MeOBIPHEP(AuCl)₂ et du sel d'argent AgNTf₂ nous a permis de réaliser la cyclisation d'énynes-1,6 de type éther avec de bons rendements. Grâce à ce système catalytique, il a même été possible de synthétiser des bicyclo[4.1.0]heptènes possédant un motif cyclopropane pentasubstitué avec une excellente stéréosélectivité, ce qui est plus difficile avec d'autres méthodes (Figure 253). Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse formelle du composé GSK1360707F, molécule possédant des propriétés antidépressives.

Nous nous sommes ensuite intéressés au développement de réactions de cycloisomérisation stéréosélective d'énynes-1,6 en présence d'un nucléophile externe. Divers énynes-1,6 ont été synthétisés et engagés dans des réactions domino d'hydroxy- ou de méthoxycyclisation ainsi que dans des processus d'hydroarylation/cyclisation énantiosélectifs. Nous avons alors étudié l'influence que peuvent avoir les groupements de la chaîne principale sur l'énantiosélectivité de la réaction (Figure 253).

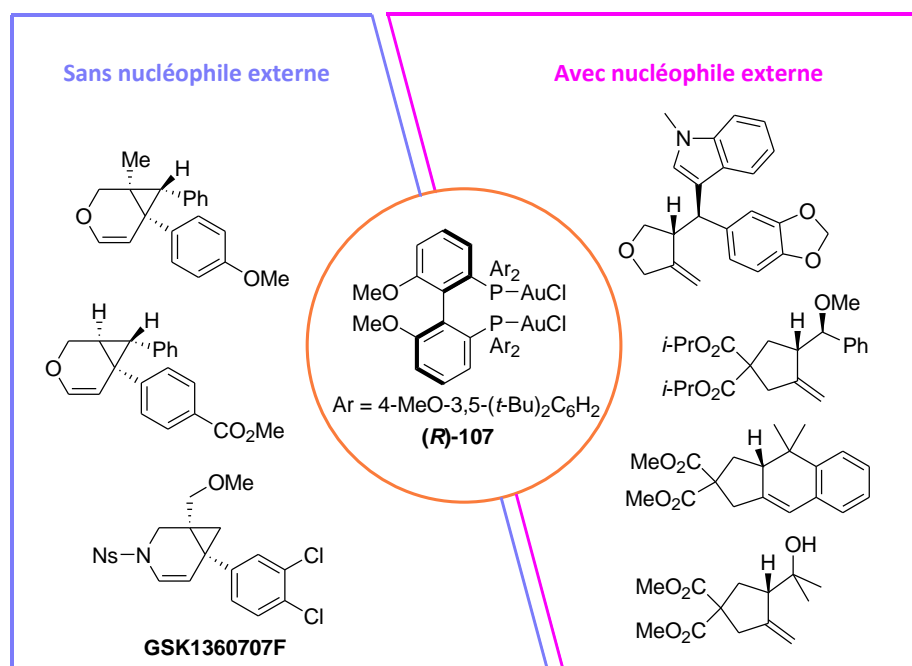


Figure 253

Parallèlement, les réactions d'hydroarylation/cyclisation d'énynes-1,6 ont été réalisées en présence de complexes de platine. Une approche combinatoire a été mise au point et nous a permis

de cribler une grande variété de combinaisons de ligands bidentes et monodentes dans des transformations stéréosélectives (Figure 254), l'association d'une diphosphine achirale et du ligand (*R*)-PhBINEPINE ou (*R*)-SITCP s'étant avérée particulièrement prometteuse. Cette approche combinatoire employant des complexes de platine a en plus été appliquée à la synthèse de bicyclo[3.1.0]hexanones par cycloisomérisation d'énynes-1,5, malheureusement sans succès.

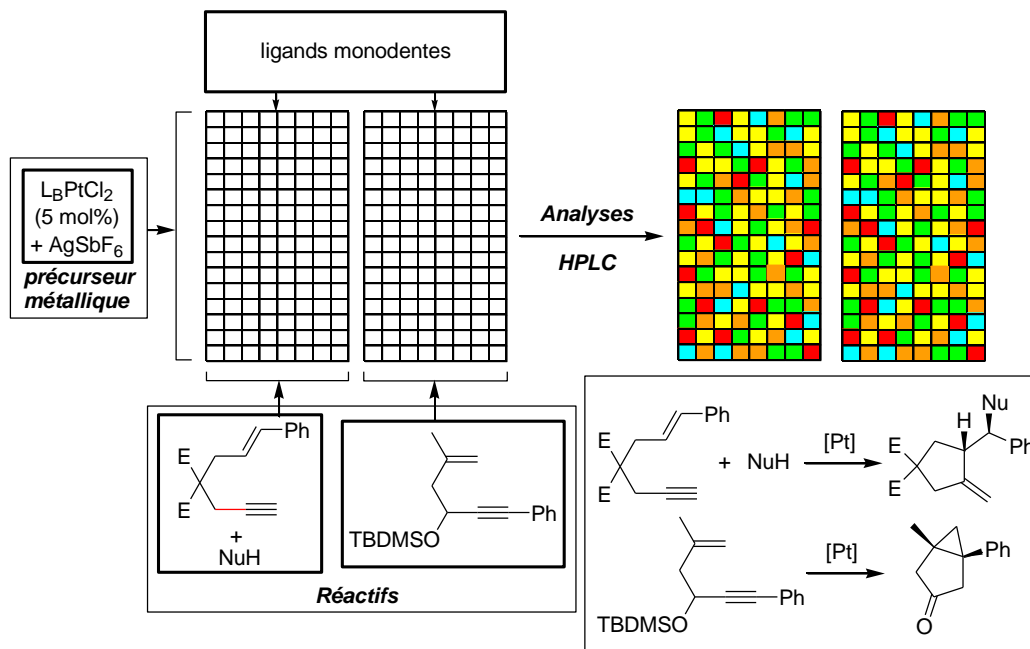


Figure 254

L'activation électrophile de triples liaisons carbone-carbone par des ions iodoniums dans le cadre de réactions d'iodocarbocyclisation d'énynes-1,5 a été réalisée. Des iodocyclopentènes diversement fonctionnalisés sont synthétisés avec de bons rendements et avec une excellente diastéréosélectivité (Figure 255). Les iodocyclopentènes formés ont ensuite été engagés dans des réactions de réduction ou de couplages croisés pallado-catalysés. Cette méthode a été appliquée à la synthèse d'analogues contraints de la Combrétastatine A4, qui est une molécule active contre certaines formes de cancer.

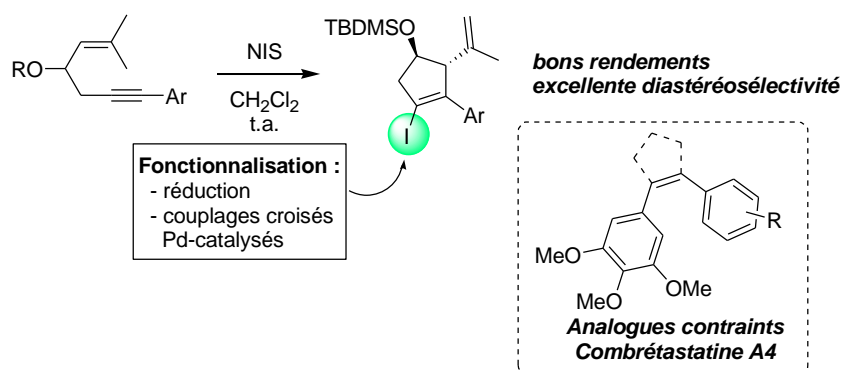


Figure 255

Finalement des complexes d'or ont été employés, non plus pour l'activation de triples liaisons carbone-carbone, mais pour l'activation de liaisons carbone-hydrogène de noyaux aromatiques encombrés (Figure 256). La combinaison de chlorure de triphénylphosphine or (I) et de diacétyiodobenzène a conduit, selon les solvants utilisés, aux produits d'acétoxy- ou d'acyloxylation souhaités avec des rendements modestes à bons. La polyfonctionnalisation des

noyaux aromatiques encombrés a été rendue possible en modifiant le solvant ainsi que les quantités de catalyseur et d'oxydant.

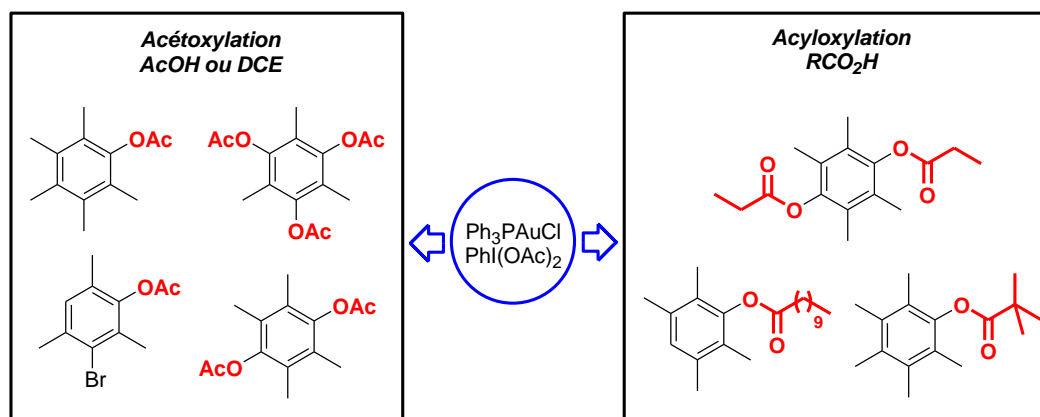


Figure 256

L'utilisation de la méthodologie combinatoire développée au laboratoire nous permettra de rechercher rapidement des systèmes catalytiques chiraux optimaux pour d'autres transformations catalysées par des complexes de platine comme des réactions d'allylation de cétones ou d'imines stéréosélectives par exemple.

Des études visant au développement de réactions d'iodocarbocyclisation stéréosélectives d'énynes-1,5 seront menées pour la synthèse de composés cycliques directement fonctionnalisables. Grâce à cette méthode, d'autres analogues contraints de la Combrétastatine A4 et de l'ombrabuline pourront être synthétisés pour être testés sur des populations de cellules cancéreuses.

Finalement, la méthode d'acétoxylation et d'acyloxylation d'arènes catalysée par des complexes d'or ouvre de nouvelles perspectives quant au développement de conditions rendant cette transformation plus sélective. Une version intramoléculaire de cette réaction sera étudiée pour permettre la synthèse de benzolactones, qui sont des motifs rencontrés fréquemment dans des molécules naturelles et biologiquement actives comme l'urolithine B³²⁵, la schumanniphytine³²⁶ ou bien l'aglalactone (Figure 257).³²⁷

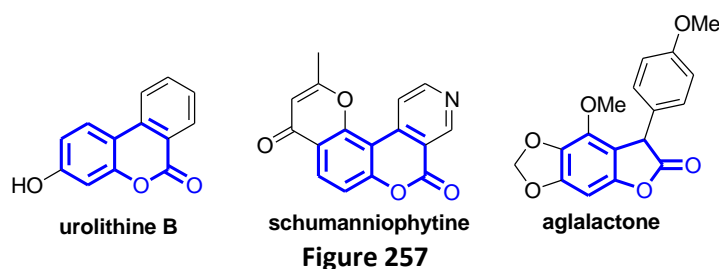


Figure 257

³²⁵ S.-J. Jeong, N.-Y. Kim, D.-H. Kim, T.-H. Kang, N.-H. Ahn, T. Miyamoto, R. Higuchi, Y.-C. Kim, *Planta Medica*, **2000**, *66*, 76.

³²⁶ P. J. Houghton, I. M. Osibogun, T. Z. Woldemariam, K. Jones, *Planta Medica*, **1995**, *61*, 154

³²⁷ S. Kim, Y.-W. Chin, B. N. Su, R. Riswan, L. B. S. Kardono, J. J. Afriastini, H. Chai, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, S. M. Swanson, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 1769.

Partie expérimentale

La nomenclature de l'Union Internationale de Chimie et Physique Appliquée (IUPAC) est utilisée pour la dénomination des différents composés synthétisés.

I. Méthodes de purification et d'analyse

A. Solvants et produits de départ

Les réactifs sont disponibles commercialement auprès d'Acros, Aldrich ou Alfa-Aesar. Sauf indication contraire, ils sont utilisés sans autre purification. Les complexes de métaux de transition (or, argent, platine, palladium) sont disponibles chez Aldrich ou Strem Chemicals (Cortecnet).

Toutes les réactions sensibles à l'air ou à l'humidité ont été effectuées avec de la verrerie séchée, des solvants anhydres et sous atmosphère d'argon. Les solvants ont été dégazés, si nécessaire, par plusieurs purges vide/argon avant leur utilisation.

Les éthers (tétrahydrofurane, éther diéthylique) ont été purifiés par distillation sur sodium/benzophénone. Le dichlorométhane, le toluène et le *N,N*-diméthylformamide ont été purifiés par distillation sur hydrure de calcium. Le méthanol a été utilisé sans purification. Les solvants utilisés lors des extractions et des purifications par chromatographie sont de qualité « pure pour synthèse ». Les amines ont été purifiées par distillation sur hydrure de calcium. Les autres solvants ou réactifs commerciaux ont été, si nécessaire, purifiés selon des méthodes décrites dans la littérature.³²⁸

B. Chromatographies

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice prêtes à l'emploi : gel de silice 60F₂₅₄ art. 5554 sur support aluminium (Merck). Les produits ont été élués avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle ou éther de pétrole/acétate d'éthyle en proportions variables. Les produits de migration ont été révélés à l'aide d'une lampe UV ($\lambda = 254$ nm) et/ou d'un des révélateurs suivants : KMnO₄, Kagi-Mosher ou diiode.³²⁹ Les séparations par chromatographie ont été réalisées sur gel de silice 0.040-0.063 mm art. 11567 (Merck).

C. Analyses

1. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) ont été enregistrés à 300 MHz ou 400 MHz respectivement sur des appareils Bruker AV 300 ou AV 400 dans le chloroforme, le dichlorométhane ou le benzène deutéré. Les déplacements chimiques (δ) sont

³²⁸ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals 3rd edition*, Pergamon Press, Oxford, **1988**.

³²⁹ KMnO₄: solution de couleur violette, composée de permanganate de potassium (3 g), de carbonate de potassium (20 g), d'acide acétique (0.25 mL) dans l'eau (300 mL). Kagi-Mosher: solution de couleur rose pâle, composée de *p*-anisaldéhyde (3 mL), d'acide sulfurique (3 mL) et d'acide acétique glacial (0.6 mL) dans l'éthanol (54 mL). Diiodé: dispersion de diiode sur silice 0.040-0.063 mm.

exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS), pris comme référence externe. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone (RMN ^{13}C) ont été enregistrés à 75 MHz ou XX MHz respectivement sur des appareils Bruker AC 300 ou AV 400 dans le chloroforme, le dichlorométhane ou le benzène deutéré. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS), pris comme référence externe. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du phosphore (RMN ^{31}P) ont été enregistrés à 121.5 MHz ou 162 MHz respectivement sur un appareil Bruker AV 300 ou AV 400 dans le chloroforme, l'acétone ou le dichlorométhane deutéré. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à une solution à 85% d'acide phosphorique (référence externe). La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s = singulet, sl = singulet large, d = doublet, dl = doublet large, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, hept = heptuplet, m = multiplet. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hz.

2. Pouvoir rotatoire spécifique

Les pouvoirs rotatoires spécifiques $[\alpha]_D$ ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 à des températures comprises entre 20 et 25°C avec une lampe à vapeur de sodium (longueur d'onde de 589 nm) et du chloroforme de qualité spectroscopique comme solvant.

3. Spectrométries de masse et masse haute résolution

Les spectres de masse ont été réalisés par le laboratoire de spectrométrie de masse à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris par introduction directe sur un spectromètre Nermag R10-10C en ionisation chimique (IC) ou en impact électronique (IE). Les analyses par électrospray (ESI) ont été réalisées sur un appareil API 3000 PE Sciex. Les résultats sont exprimés en fonction du rapport m/z . Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été réalisés sur un M station JMS 700 (Jeol) à l'École Normale Supérieure ou sur un LTQ-orbitrap (Thermo Fischer Scientific) à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI).

4. Dosage HPLC

La détermination des excès énantiomériques a été réalisée par des analyses de chromatographie liquide à haute performance sur un appareil Waters 600, relié à un détecteur UV Waters 486 à longueur d'onde réglable (215 ou 254 nm) et à un passeur automatique d'échantillons Waters 717 équipé de colonnes chirales Daicel Chiralcel OD-H, OJ et Chiralpak AD, AS-H, IA, IB, IC ou ID. Le signal est enregistré puis analysé sur un ordinateur équipé du logiciel Millenium[®]. Les solvants utilisés sont de qualité HPLC et dégazés par un courant d'hélium avant et pendant l'analyse.

II. Caractérisation des composés synthétisés.

Chapitre 1 : Réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,5 et -1,6 catalysées par des complexes d'or et de platine

Partie B – Cycloisomérisations stéréosélectives d'énynes-1,6 catalysées par des complexes chiraux d'or (I).

Mode opératoire [1] : Réaction de couplage de Sonogashira (Méthode A).

Sous atmosphère inerte sont introduits le chlorure de palladium (II) (5 mol%), la triphénylphosphine (10 mol%), l'iodure d'aryle (1.3 éq.) et le THF distillé (C = 0.1 M). La suspension est agitée à température ambiante tandis que sont ensuite introduits l'iodure de cuivre (I) (10 mol%), la triéthylamine distillée (2 éq.) et le substrat (1 éq.). Le milieu réactionnel est porté à 60°C (bain d'huile) sous agitation. La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion totale. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous vide. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Mode opératoire [2] : Réaction de couplage de Sonogashira (Méthode B).

Sous atmosphère inerte sont introduits le complexe $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (5 mol%), l'iodure de cuivre (10 mol%) et la di-*iso*-propylamine distillée. La suspension est agitée à température ambiante tandis que sont ensuite introduits l'iodure d'aryle (1.1 éq.) et le substrat (1 éq.). La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion totale. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous vide. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Mode opératoire [3] : Synthèse de complexes chiraux d'or (I).

Sous atmosphère inerte et à l'abri de la lumière est mis en suspension du $(\text{tht})\text{AuCl}^{143}$ fraîchement préparé (2 éq.) dans du dichlorométhane distillé. Est ensuite introduit la diphosphine chirale (1 éq.) puis la suspension est agitée à température ambiante. La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion totale. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice si nécessaire.

Mode opératoire [4] : Cycloisomérisation d'énynes-1,6 en l'absence d'un nucléophile externe.

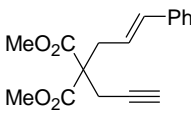
Sous atmosphère inerte sont introduits le complexe bimétallique chiral d'or (I) (3 mol%) et le sel d'argent (6 mol%) dans de l'éther diéthylique distillé. La suspension est agitée à température ambiante pendant trente minutes. Le substrat (1 éq.) est alors introduit et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante. La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion totale. Le mélange est ensuite filtré sur pad de silice (éther di-*iso*-propylique) puis purifié par chromatographie sur colonne si nécessaire.

Mode opératoire [5] : Cycloisomérisation d'énynes-1,6 en présence d'un nucléophile externe carboné.

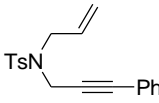
Sous atmosphère inerte sont introduits le complexe bimétallique chiral d'or (I) (3 mol%) et le sel d'argent (6 mol%) dans de l'éther diéthylique distillé. La suspension est agitée à température ambiante pendant trente minutes. Le nucléophile (3 éq.) et le substrat (1 éq.) sont alors introduits et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante. La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion totale. Le mélange est ensuite filtré sur pad de silice (éther di-*iso*-propylique) puis purifié par chromatographie sur colonne si nécessaire.

Mode opératoire [6] : Réaction d'hydroxy-ou d'alkoxycyclisation.

Sous atmosphère inerte sont introduits le complexe bimétallique chiral d'or (I) (3 mol%) et le sel d'argent (6 mol%) dans du méthanol distillé ou bien un mélange dioxane/eau (6:1). La suspension est agitée à température ambiante pendant trente minutes. Le substrat (1 éq.) est alors introduit et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante. La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion totale. Le mélange est ensuite filtré sur pad de silice (éther di-*iso*-propylique) puis purifié par chromatographie sur colonne si nécessaire.

7	2-(3-phénylallyl)-2-prop-2-ynylmalonate de diméthyle
	Formule brute : C ₁₇ H ₁₈ O ₄ Masse molaire : 286.32 g · mol ⁻¹ R _f = 0.42 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

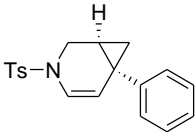
Le mode de préparation du composé **7**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁰

91	N-allyl-4-méthyl-N-(3-phénylprop-2-ynyl)-benzènesulfonamide
	Formule brute : C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ S Masse molaire : 325.42 g · mol ⁻¹ R _f = 0.48 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

Le mode de préparation du composé **91**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³¹

³³⁰ M. Méndez, M. Paz-Muñoz, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11549.

³³¹ T. Morito, K. Fuji, K. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3806.

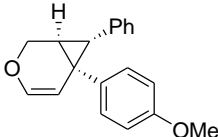
91	6-phényl-3-tosyl-3-azabicyclo[4.1.0]heptane
	Formule brute : C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ S Masse molaire : 325.42 g · mol ⁻¹ R _f = 0.55 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le protocole expérimental **[4]** et à partir de 61.9 mg (0.19 mmol, 1 éq., M = 325.42 g/mol) du composé **91**, de 9.8 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) du complexe (**R**)-**380** et de 3.3 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de AgOTf dans 0.4 mL de toluène à 60°C, le composé **92** est isolé sous la forme d'un solide blanc (48 mg, 74%).

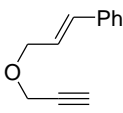
Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à celles répertoriées dans la littérature.^{63a}

Polarimétrie : [α]_D²² = -68.0 (c 0.59, CHCl₃) pour un ee de 98%.

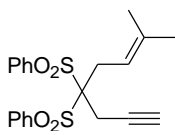
Conditions HPLC : Chiralcel OD-H, hexane/propan-2-ol (99/1), débit 1.0 mL/min, λ = 215 nm ; temps de rétention 23.5 et 28.4 min, ee 98%.

110	6-(4-méthoxyphényl)-7-phényl-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₁₉ H ₁₈ O ₂ Masse molaire : 278.35 g · mol ⁻¹ R _f = 0.55 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

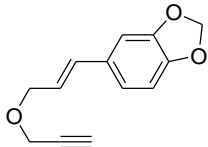
Le mode de préparation du composé **110**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁴

178	(3-prop-2-ynyloxypropène)-benzène
	Formule brute : C ₁₂ H ₁₂ O Masse molaire : 172.22 g · mol ⁻¹ R _f = 0.64 (cyclohexane/AcOEt, 50/50 ; Kagi-Mosher ; UV).

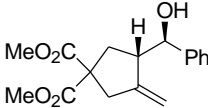
Le mode de préparation du composé **178**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁹⁰

181	(7-méthylact-6-èn-1-yne-4,4-diyl-disulfonyl)-dibenzène
	Formule brute : C ₂₁ H ₂₂ O ₄ S ₂ Masse molaire : 402.53 g · mol ⁻¹ R _f = 0.35 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

Le mode de préparation du composé **181**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³²

187	5-(3-prop-2-ynyloxypropényl)-benzo[1,3]dioxole
	Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ Masse molaire : $216.23 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.45$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

Le mode de préparation du composé **187**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{88c}

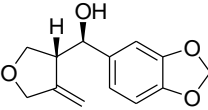
189	3-(hydroxyphénylméthyl)-4-méthylèncyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ Masse molaire : $304.34 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.17$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; KMnO_4 ; UV).

En suivant le mode opératoire **[6]** à partir de 63.6 mg (0.22 mmol, 1 éq., $M = 286.32 \text{ g/mol}$) de composé **7**, de 10.1 mg (0.0067 mmol, 3 mol%, $M = 1616.40 \text{ g/mol}$) de complexe (**R**)-**380** et de 3.3 mg (0.013 mmol, 6 mol%, $M = 256.94 \text{ g/mol}$) de triflate d'argent dans 1.4 mL d'un mélange 1,4-dioxane/eau (6:1), le composé **189** (54.5 mg, 58%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 60:40).

les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁰

Conditions HPLC : Chiralcel OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (90:10), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention : 18.8 min. et 25.5 min., *ee* 58%.

Polarimétrie : $[\alpha]_D^{23} = -54.0$ (c 1.14, CHCl_3) pour un *ee* de 58%.

219	benzo[1,3]dioxol-5-yl-(4-méthylènetétrahydrofuran-3-yl)-méthanol
	Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ Masse molaire : $234.25 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.13$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

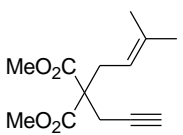
En suivant le mode opératoire **[6]** à partir de 50.3 mg (0.23 mmol, 1 éq., $M = 216.23 \text{ g/mol}$) de composé **187**, de 10.0 mg (0.0062 mmol, 3 mol%, $M = 1616.40 \text{ g/mol}$) de complexe (**R**)-**380** et de 3.3 mg (0.0128 mmol, 6 mol%, $M = 256.94 \text{ g/mol}$) de triflate d'argent dans 1.4 mL d'un mélange 1,4-

³³² M. Paz-Muñoz, M. Méndez, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Synthesis*, **2003**, 2898.

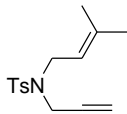
dioxane/eau (6:1), le composé **219** (54.4 mg, 54%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{88c,,136a}

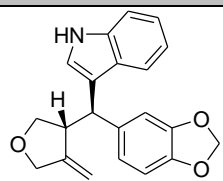
Conditions HPLC : Chiralcel OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention : 45.2 min. et 57.3 min, *ee* 38%.

242	2-(3-méthylbut-2-ènyl)-2-prop-2-ynylmalonate de diéthyle
	Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ Masse molaire : $238.28 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.53$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

Le mode de préparation du composé **242**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁹

246	4-méthyl-N-(3-méthylbut-2-ènyl)-N-prop-2-ynylbenzènesulfonamide
	Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ Masse molaire : $277.38 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.41$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

Le mode de préparation du composé **246**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{90,333}

300	3-[benzo[1,3]dioxol-5-yl-(4-méthylènetétrahydrofuran-3-yl)-méthyl]-1H-indole
	Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ Masse molaire : $333.38 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.10$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

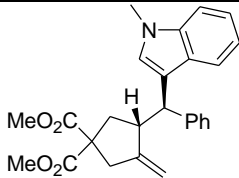
En suivant le mode opératoire [5] à partir de 44.4 mg (0.2 mmol, 1 éq., $M = 216.26 \text{ g/mol}$) de composé **187**, de 74.4 mg (0.6 mmol, 3 éq., $M = 117.15 \text{ g/mol}$) d'indole, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, $M = 1616.40 \text{ g/mol}$) de complexe (**R**)-**380** et de 3.1 mg (0.012 mmol, 6 mol%, $M = 256.94 \text{ g/mol}$) de triflate d'argent dans 1 mL d'éther diétylique distillé, le composé **300** (66.5 mg, 97%) est isolé sous la forme d'un solide blanc par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 70:30).

³³³ (a) T. Kataoka, H. Yoshimatsu, Y. Noda, T. Sato, H. Shimizu, M. Hori, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 121.
 (b) W. Cao, B. Yu, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1903.

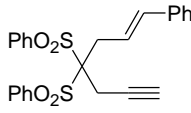
Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{124a}

Conditions HPLC : Chiralcel OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (90:10), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention : 36.0 min. et 48.0 min, *ee* 36%.

Polarimétrie : $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -17.3$ (c 0.72, CHCl_3) pour un *ee* de 36%.

305	3-méthylène-4-[(1-méthyl-1H-indol-3-yl)-phénylméthyl]-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ Masse molaire : $417.50 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.54$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

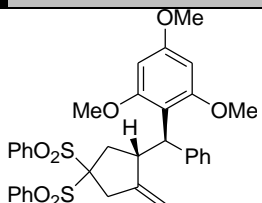
Le mode de préparation du composé **305**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{124a,127}

306	(1-phénylhept-1-èn-6-yne-4,4-diyldisulfonyl)-dibenzène
	Formule brute : $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2$ Masse molaire : $450.57 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.21$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

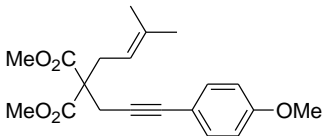
En suivant la procédure expérimentale décrite dans la littérature^{124a} à partir de 2.23 g (6.7 mmol, 1 éq., $M = 344.43 \text{ g/mol}$) du composé **359**, de 176 mg (73 mmol, 1.1 éq., $M = 24.00 \text{ g/mol}$) d'hydru de sodium (en suspension 60 wt% dans la paraffine) et de 1.45 g (7.3 mmol, 1.1 éq., $M = 197.07 \text{ g/mol}$) de bromure de cinnamyle dans 60 mL de THF à température ambiante, le composé **306** (1.20 g, 40%) est isolé sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.13 (t, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.22 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.29 (dd, $J = 0.9, 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.37 (dt, $J = 7.0, 15.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.22-7.43 (m, 5H), 7.58 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 4H), 7.72 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 8.10-8.18 (m, 4H).

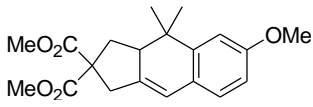
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 21.1, 32.9, 74.5, 75.8, 89.0, 120.7, 126.5, 127.9, 128.6, 131.6, 134.9, 136.0, 136.5, 136.7.

307	2-[(4,4-bis-benzènesulfonyl-2-méthylèncyclopentyl)-phénylméthyl]-1,3,5-triméthoxybenzène
	Formule brute : $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{S}_2$ Masse molaire : $618.76 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.25$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; Kagi-Mosher ; UV).

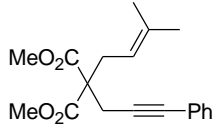
Le mode de préparation du composé **307**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁷

308	2-[3-(4-méthoxyphényl)-prop-2-ynyl]-2-(3-méthylbut-2-ènyl)-malonate de diéthyle
	Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ Masse molaire : $344.40 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.20$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO_4 ; UV).

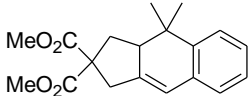
Le mode de préparation du composé **308**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{83a}

309	6-méthoxy-4,4-diméthyl-1,3,3a,4-tétrahydrocyclopenta[b]naphthalène-2,2-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$ Masse molaire : $344.40 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.25$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

Le mode de préparation du composé **309**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{83a,127}

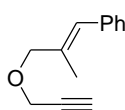
313	2-(3-méthylbut-2-ènyl)-2-(3-phénylprop-2-ynyl)-malonate de diméthyle
	Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ Masse molaire : $314.38 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.35$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

Le mode de préparation du composé **313**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{83a}

314	4,4-diméthyl-1,3,3a,4-tétrahydrocyclopenta[b]naphthalène-2,2-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ Masse molaire : $314.38 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.25$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **314**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{83a,127}

329

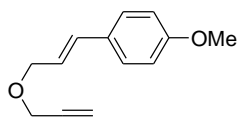
(2-méthyl-3-prop-2-ynyloxypropèn-yl)-benzèneFormule brute : C₁₃H₁₄OMasse molaire : 186.25 g · mol⁻¹R_f = 0.80 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO₄ ; UV).

Dans un ballon sous atmosphère inerte sont introduits 2 mL (13.9 mmol, 1 éq., M = 148.20 g/mol, d = 1.03) de (*E*)-2-méthyl-3-phénylpropèn-1-ol, 208 mg (1.39 mmol, 0.1 éq., M = 149.89 g/mol) d'iodure de sodium, 1.89 g (5.86 mmol, 0.4 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB, 1.7 mL (15.3 mmol, 1.1 éq., M = 118.96 g/mol, d = 1.33) de bromure de propargyle (en solution 80 wt% dans le toluène) et 60 mL de THF anhydre. Le mélange est mis sous agitation à température ambiante. Est ensuite introduit 1.87 g (33.4 mmol, 2.4 éq., M = 56.11 g/mol) d'hydroxyde de potassium pilée. La réaction, suivie par CCM, est laissée sous agitation jusqu'à conversion totale. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec 40 mL d'eau puis la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther di-isopropylique. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite. Le composé **329** (2.05 g, 79%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.47 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.14 (sl, 2H), 4.20 (sl, 2H), 6.55 (sl, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 15.5, 56.8, 74.3, 75.8, 79.7, 126.5, 127.8, 128.0, 128.8, 134.2, 137.3.

330

1-méthoxy-4-(3-prop-2-ynyloxypropèn-yl)-benzèneFormule brute : C₁₃H₁₄O₂Masse molaire : 202.25 g · mol⁻¹R_f = 0.87 (cyclohexane/AcOEt, 50/50 ; KMnO₄ ; UV).

Une solution de 5 g (28 mmol, 1 éq., M = 178.19 g/mol) d'acide 4-méthoxycinnamique dans 50 mL de THF est lentement canulée à 0°C, à une suspension de 1.2 g (32 mmol, 1.1 éq., M = 37.95 g/mol) de tétrahydroaluminat de lithium dans 80 mL de THF. Au bout de 10 minutes, on laisse le mélange revenir à température ambiante. Au bout de 2 heures, le milieu est refroidi à 0°C ; 1 mL d'eau et 1 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 15% sont successivement ajoutés avec précaution. La suspension obtenue est filtrée sur gel de silice (dichlorométhane) et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 80/20 + 1% vol. triéthylamine) et le (*E*)-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-én-1-ol est isolé sous la forme d'une huile jaune (1.9 g, 41%).

Dans un ballon sous atmosphère inerte sont introduits 1.78 g (10.8 mmol, 1 éq., M = 164.20 g/mol) de (*E*)-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-én-1-ol, 162 mg (1.08 mmol, 0.1 éq., M = 149.89 g/mol) d'iodure de sodium, 1.47 g (4.32 mmol, 0.4 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB, 1.33 mL (11.9 mmol, 1.1 éq., M = 118.96 g/mol, d = 1.33) de bromure de propargyle (en solution 80 wt% dans le toluène) et 50 mL de THF anhydre. Le mélange est mis sous agitation à température ambiante. Est ensuite

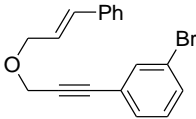
introduit 1.45 g (25.9 mmol, 2.4 éq., M = 56.11 g/mol) d'hydroxyde de potassium pilée. La réaction, suivie par CCM, est laissée sous agitation jusqu'à conversion totale. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec 30 mL d'eau puis la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther di-iso-propylique. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite. Le composé **330** (1.74 g, 79%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 2.46 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.15-4.25 (m, 4H), 6.15 (dt, J = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

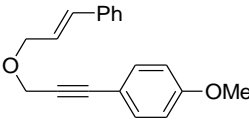
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) : δ 54.0, 56.6, 70.1, 74.1, 79.5, 113.7, 122.4, 127.5, 129.0, 132.9, 159.1.

MS (IC/NH₃) : m/z 203 [M+H]⁺.

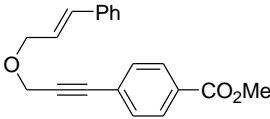
HRMS (IC/CH₄) : calculé pour C₁₃H₁₅O₂ : 203.1072 ; trouvé : 203.1077.

331	1-bromo-3-[3-(3-phénylallyloxy)-prop-1-ynyl]-benzène
	Formule brute : C ₁₈ H ₁₅ BrO Masse molaire : 327.22 g · mol ⁻¹ R _f = 0.50 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **331**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁴

332	1-méthoxy-4-[3-(3-phénylallyloxy)-prop-1-ynyl]-benzène
	Formule brute : C ₁₉ H ₁₈ O ₂ Masse molaire : 278.35 g · mol ⁻¹ R _f = 0.11 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **332**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁴

333	4-[3-(3-phénylallyloxy)-prop-1-ynyl]-benzoate de méthyle
	Formule brute : C ₂₀ H ₁₈ O ₃ Masse molaire : 306.36 g · mol ⁻¹ R _f = 0.27 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

³³⁴ K. Takayuki, M. Tomoko, S. Mitsuhiro, Y. Masashi, I. Teruhiko, S. Seiki, K. Hisayoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4939.

Le mode de préparation du composé **333**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁴

334	1-nitro-4-[3-(3-phénylallyloxy)-prop-1-ynyl]-benzène
	Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ Masse molaire : $293.32 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.09$ (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **334**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁴

335	1,3-diméthyl-5-[3-(3-phénylallyloxy)-prop-1-ynyl]-benzène
	Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}$ Masse molaire : $276.37 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.59$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **335**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁴

336	1-bromo-3-[3-(2-méthyl-3-phénylallyloxy)-prop-1-ynyl]-benzène
	Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrO}$ Masse molaire : $341.24 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.63$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO_4 ; UV).

En suivant le mode opératoire **[2]** à partir de 611 mg (3.3 mmol, 1 éq., $M = 186.26 \text{ g/mol}$) de composé **329**, de 0.53 mL (4.1 mmol, 1.3 éq., $M = 282.91 \text{ g/mol}$, $d = 2.219$) de 1-bromo-3-iodobenzène, de 115 mg (0.165 mmol, 5 mol%, $M = 701.89 \text{ g/mol}$) de complexe $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ et de 62 mg (0.33 mmol, 10 mol%, $M = 190.50 \text{ g/mol}$) d'iodure de cuivre (I) dans 6.8 mL de di-*iso*-propylamine distillée, le composé **336** (851 mg, 76%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.08 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 4.31 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.71 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.36-7.56 (m, 6H), 7.58 (dt, $J = 0.8, 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (t, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 16.0, 58.0, 85.1, 87.1, 122.5, 125.1, 127.0, 128.3, 128.5, 129.3, 130.1, 130.7, 132.0, 134.7, 134.9, 137.7.

337	1-méthoxy-4-[3-(2-méthyl-3-phénylallyloxy)-prop-1-ynyl]-benzène
	Formule brute : $C_{20}H_{20}O_2$ Masse molaire : $292.37 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.70$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [2] à partir de 1.0 g (5.4 mmol, 1 éq., $M = 186.26 \text{ g/mol}$) de composé **329**, de 1.52 g (6.5 mmol, 1.2 éq., $M = 234.03 \text{ g/mol}$) de 1-iodo-4-méthoxybenzène, de 190 mg (0.27 mmol, 5 mol%, $M = 701.89 \text{ g/mol}$) de complexe $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ et de 103 mg (0.54 mmol, 10 mol%, $M = 190.50 \text{ g/mol}$) d'iodure de cuivre (I) dans 10 mL de di-*iso*-propylamine distillée, le composé **337** (896 mg, 57%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.20 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.44 (d, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.68-7.48 (m, 7H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 15.7, 55.3, 57.8, 76.0, 83.8, 86.2, 113.9, 114.8, 126.5, 127.8, 128.1, 128.9, 133.3, 134.5, 137.4, 159.7.

338	1-bromo-3-[3-(3- <i>p</i> -méthoxyphénylallyloxy)-prop-1-ynyl]-benzène
	Formule brute : $C_{19}H_{17}BrO_2$ Masse molaire : $357.24 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.77$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; KMnO_4 ; UV).

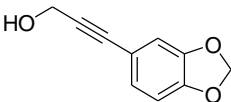
En suivant le mode opératoire [2] à partir de 503 mg (2.5 mmol, 1 éq., $M = 202.25 \text{ g/mol}$) de composé **330**, de 0.40 mL (3.1 mmol, 1.3 éq., $M = 282.91 \text{ g/mol}$, $d = 2.219$) de 1-bromo-3-iodobenzène, de 86 mg (0.123 mmol, 5 mol%, $M = 701.89 \text{ g/mol}$) de complexe $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ et de 46 mg (0.25 mmol, 10 mol%, $M = 190.50 \text{ g/mol}$) d'iodure de cuivre (I) dans 5.0 mL de di-*iso*-propylamine distillée, le composé **338** (509 mg, 58%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.71 (s, 3H), 4.17 (dd, $J = 1.2, 6.3 \text{ Hz}$, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.08 (dt, $J = 6.3, 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.07 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.16-7.33 (m, 3H), 7.36 (dt, $J = 1.1, 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H).

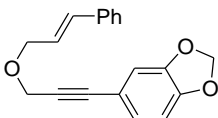
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 55.6, 57.9, 71.0, 85.1, 87.1, 114.4, 122.4, 123.2, 125.1, 128.1, 129.7, 130.1, 130.7, 132.0, 133.6, 134.9, 159.8.

339	5-(2,2-dibromovinyl)-benzo[1,3]dioxole
	Formule brute : $C_9H_6Br_2O_2$ Masse molaire : $305.95 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.79$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; KMnO_4 ; UV).

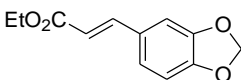
Le mode de préparation du composé **339**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁵

340	3-benzo[1,3]dioxol-5-yl-prop-2-yn-1-ol
	Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$ Masse molaire : $176.17 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.79$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; KMnO_4 ; UV).

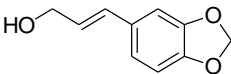
Le mode de préparation du composé **340**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁶

341	5-[3-(3-phénylallyloxy)-prop-1-ynyl]-benzo[1,3]dioxole
	Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3$ Masse molaire : $292.33 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.53$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

Le mode de préparation du composé **341**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁴

342	3-benzo[1,3]dioxol-5-ylacrylate d'éthyle
	Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ Masse molaire : $220.22 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.43$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

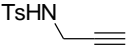
Le mode de préparation du composé **342**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{88c}

343	3-benzo[1,3]dioxol-5-ylprop-2-èn-1-ol
	Formule brute : $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$ Masse molaire : $178.18 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.11$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

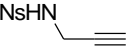
Le mode de préparation du composé **343**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{88c}

³³⁵ H. Sai, T. Ogiku, T. Nishitani, H. Hiramatsu, H. Horikawa, T. Iwasaki, *Synthesis*, **1995**, 582.

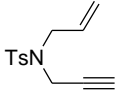
³³⁶ X. Lu, G. Zhu, *Synthesis*, **1993**, 68.

344	4-méthyl- <i>N</i> -prop-2-ynyl-benzènesulfonamide
	Formule brute : C ₁₀ H ₁₀ NO ₂ S Masse molaire : 209.26 g · mol ⁻¹ R _f = 0.38 (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; Kagi-Mosher ; UV).

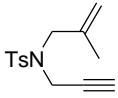
Le mode de préparation du composé **344**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁷

345	4-Nitro- <i>N</i> -prop-2-ynyl-benzènesulfonamide
	Formule brute : C ₉ H ₈ N ₂ O ₄ S Masse molaire : 230.13 g · mol ⁻¹ R _f = 0.12 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

Le mode de préparation du composé **345**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁸

346	<i>N</i> -allyl-4-méthyl- <i>N</i> -prop-2-ynylbenzènesulfonamide
	Formule brute : C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ S Masse molaire : 249.33 g · mol ⁻¹ R _f = 0.51 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

Le mode de préparation du composé **346**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁹

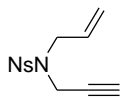
347	4-méthyl- <i>N</i> -(2-méthylallyl)- <i>N</i> -prop-2-ynylbenzènesulfonamide
	Formule brute : C ₁₇ H ₁₄ NO ₂ S Masse molaire : 263.36 g · mol ⁻¹ R _f = 0.51 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

Le mode de préparation du composé **347**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁹

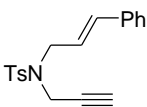
³³⁷ (a) P. M. Booth, C. M. Fox, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1987**, 121. (b) H. Tsuji, K. Yamagata, Y. Itoh, K. Endo, M. Nakamura, E. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8060. (c) K. T. Sylvester, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8772.

³³⁸ Z. Wang, X. Lin, R. L. Luck, G. Gibbons, S. Fang, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2643.

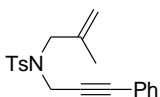
³³⁹ E. Benedetti, A. Simonneau, A. Hours, H. Amouri, A. Penoni, G. Palmisano, M. Malacria, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1908.

348	N-allyl-4-nitro-N-prop-2-ynylbenzènesulfonamide
	Formule brute : C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ S Masse molaire : 280.30 g · mol ⁻¹ R _f = 0.33 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

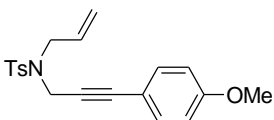
Le mode de préparation du composé **348**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁴⁰

349	4-méthyl-N-(3-phénylallyl)-N-prop-2-ynyl-benzènesulfonamide
	Formule brute : C ₁₉ H ₁₉ NO ₂ S Masse molaire : 325.42 g · mol ⁻¹ R _f = 0.66 (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; KMnO ₄ ; UV).

Le mode de préparation du composé **349**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{90,339}

350	4-méthyl-N-(2-méthylallyl)-N-(3-phénylprop-2-ynyl)-benzènesulfonamide
	Formule brute : C ₂₀ H ₂₁ NO ₂ S Masse molaire : 339.45 g · mol ⁻¹ R _f = 0.54 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

Le mode de préparation du composé **350**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁴¹

351	N-allyl-N-[3-(4-méthoxyphényl)-prop-2-ynyl]-4-méthylbenzènesulfonamide
	Formule brute : C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ S Masse molaire : 355.45 g · mol ⁻¹ R _f = 0.35 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

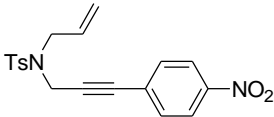
En suivant le mode opératoire **[1]** à partir de 1.04 g (4.15 mmol, 1 éq., M = 249.33 g/mol) de composé **346**, de 1.23 g (5.4 mmol, 1.3 éq., M = 224.03 g/mol) de 4-méthoxyiodobenzène, de 35 mg (0.21 mmol, 5 mol%, M = 177.33 g/mol) de chlorure de palladium (II), de 105 mg (0.42 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 75 mg (0.42 mmol, 10 mol%, M = 190.50 g/mol)

³⁴⁰ B.-M. Fan, J.-H. Xie, S. Li, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 1275.

³⁴¹ A. Gansäuer, M. Otte, L. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 416.

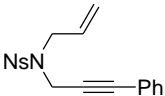
d'iodure de cuivre (I) et de 1.2 mL (8.3 mmol, 2 éq., M = 101.19 g/mol, d = 0.750) de triéthylamine distillée dans 40 mL de THF distillé, le composé **351** (531 mg, 28%) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁴²

352	<i>N</i>-allyl-4-méthyl-<i>N</i>-[3-(4-nitrophényl)-prop-2-ynyl]-benzènesulfonamide
	Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ Masse molaire : $370.42 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.35$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

En suivant le mode opératoire **[1]** à partir de 1.0 g (4.02 mmol, 1 éq., M = 249.33 g/mol) de composé **346**, de 1.32 g (5.23 mmol, 1.3 éq., M = 249.01 g/mol) de 4-nitroiodobenzène, de 34 mg (0.21 mmol, 5 mol%, M = 177.33 g/mol) de chlorure de palladium (II), de 105 mg (0.42 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 75 mg (0.42 mmol, 10 mol%, M = 190.50 g/mol) d'iodure de cuivre (I) et de 1.2 mL (8.3 mmol, 2 éq., M = 101.19 g/mol, d = 0.750) de triéthylamine distillée dans 40 mL de THF à 60°C, le composé **352** (531 mg, 28%) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

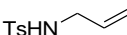
Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁴²

353	<i>N</i>-allyl-4-nitro-<i>N</i>-(3-phénylprop-2-ynyl)-benzènesulfonamide
	Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ Masse molaire : $356.40 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.25$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

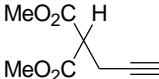
En suivant le mode opératoire **[2]** à partir de 500 mg (1.78 mmol, 1 éq., M = 249.33 g/mol) de composé **348**, de 0.34 mL (2.31 mmol, 1.3 éq., M = 204.01 g/mol, d = 1.831) d'iodobenzène, de 62 mg (0.089 mmol, 5 mol%, M = 701.89 g/mol) de complexe $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ et de 33 mg (0.178 mmol, 10 mol%, M = 190.50 g/mol) d'iodure de cuivre (I) dans 3.7 mL de di-*iso*-propylamine distillée, le composé **353** (321 mg, 51%) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{63d}

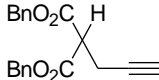
³⁴² Y. Tang, L. Deng, Y. Zhang, G. Dong, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1657.

354	N-allyl-4-méthylbenzènesulfonamide
	Formule brute : C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ S Masse molaire : 356.40 g · mol ⁻¹ R _f = 0.35 (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; KMnO ₄ ; UV).

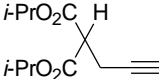
Le mode de préparation du composé **354**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁴³

355	2-prop-2-ynylmalonate de diméthyle
	Formule brute : C ₈ H ₁₀ O ₄ Masse molaire : 170.16 g · mol ⁻¹ R _f = 0.17 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **355**,^{137b} les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{137a}

356	2-prop-2-ynylmalonate de dibenzyle
	Formule brute : C ₂₀ H ₁₈ O ₄ Masse molaire : 322.35 g · mol ⁻¹ R _f = 0.68 (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; Kagi-Mosher ; UV).

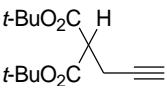
Le mode de préparation du composé **356**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁴⁴

357	2-prop-2-ynylmalonate de di-iso-propyle
	Formule brute : C ₁₂ H ₁₈ O ₄ Masse molaire : 226.26 g · mol ⁻¹ R _f = 0.56 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **357**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹³⁸

³⁴³ S. Caddick, J. D. Wilden, D. B. Judd, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 1024.

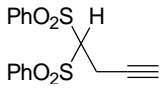
³⁴⁴ C. Kourra, F. Klotter, F. Sladojevich, D. J. Dixon, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1016.

358	2-prop-2-ynylmalonate de di- <i>tert</i> -butyle
	Formule brute : C ₁₄ H ₂₂ O ₄ Masse molaire : 254.32 g · mol ⁻¹ R _f = 0.50 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

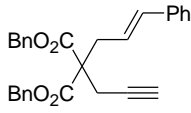
Dans un ballon sous atmosphère inerte est préparée une suspension de 626 mg (15.7 mmol, 1.2 éq., M = 24.00 g/mol) d'hydruide de sodium (60 wt% en suspension dans la paraffine) dans 50 mL de THF distillé. Est ensuite introduit par petites portions 3.01 g (13.9 mmol, 1 éq., M = 216.28 g/mol) de malonate de di-*tert*-butyle à 0°C (bain eau/glace). La suspension est laissée sous agitation à 0°C jusqu'à disparition du dégagement gazeux. Est ensuite additionné, après retour à température ambiante, 1.7 mL (19.1 mmol, 1.4 éq., M = 118.96 g/mol, d = 1.335) de bromure de propargyle (en solution 80 wt% dans le toluène). La réaction est laissée sous agitation à température ambiante et contrôlée par CCM jusqu'à conversion totale. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé et la phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5) et conduit au composé **358** (1.90 g, 53%) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.47 (s, 18H), 1.99 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

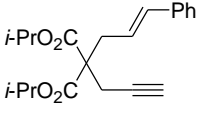
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 18.3, 27.8, 52.9, 69.9, 80.4, 81.9, 167.2.

359	(but-3-yne-1,1-diylsulfonyl)-dibenzène
	Formule brute : C ₁₆ H ₁₄ O ₄ S ₂ Masse molaire : 334.41 g · mol ⁻¹ R _f = 0.35 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

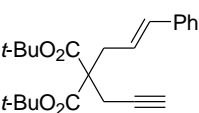
Le mode de préparation du composé **359**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{137c}

360	2-(3-phénylallyl)-2-prop-2-ynylmalonate de dibenzyle
	Formule brute : C ₂₉ H ₂₆ O ₄ Masse molaire : 438.51 g · mol ⁻¹ R _f = 0.46 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

Le mode de préparation du composé **360**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁷

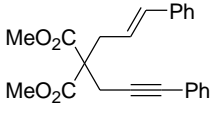
361	2-(3-phénylallyl)-2-prop-2-ynylmalonate de di- <i>iso</i> -propyle
	Formule brute : C ₂₁ H ₂₆ O ₄ Masse molaire : 342.43 g · mol ⁻¹ R _f = 0.61 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **361**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁷

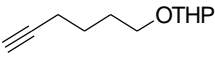
362	2-(3-phénylallyl)-2-prop-2-ynylmalonate de di- <i>tert</i> -butyle
	Formule brute : C ₂₃ H ₃₀ O ₄ Masse molaire : 370.48 g · mol ⁻¹ R _f = 0.21 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant la procédure expérimentale décrite dans la littérature^{124a} à partir de 1.65 g (6.5 mmol, 1 éq., M = 254.32 g/mol) du composé **358**, de 298 mg (7.5 mmol, 1.15 éq., M = 24.00 g/mol) d'hydru de sodium (en suspension 60 wt% dans la paraffine) et de 1.51 g (7.7 mmol, 1.18 éq., M = 197.07 g/mol) de bromure de cinnamyle dans le THF à température ambiante, le composé **362** (2.32 g, 96%) est isolé sous la forme d'une huile jaune pâle.

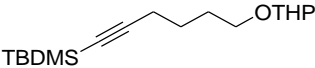
Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁶

363	2-(3-phénylallyl)-2-(3-phénylprop-2-ynyl)-malonate de diméthyle
	Formule brute : C ₂₃ H ₂₂ O ₄ Masse molaire : 362.42 g · mol ⁻¹ R _f = 0.45 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

Le mode de préparation du composé **363**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁸³

364	2-hex-5-ynyloxytétrahydropyrane
	Formule brute : C ₁₁ H ₁₈ O ₂ Masse molaire : 182.26 g · mol ⁻¹ R _f = 0.16 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

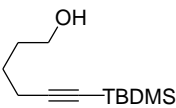
Le mode de préparation du composé **364**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹⁴⁰

365	<i>tert</i> -butyldiméthyl-[6-(tétrahydropyran-2-yloxy)-hex-1-ynyl]-silane
	Formule brute : C ₁₇ H ₃₂ O ₂ Si Masse molaire : 296.52 g · mol ⁻¹ R _f = 0.63 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant la même procédure que celle reportée dans la littérature,^{140b} à partir de 1.7 g (9.3 mmol, 1 éq., M = 182.26 g/mol) de composé **364**, de 4.5 mL (11.2 mmol, 1.2 éq., C = 2.5 mol/L) de *n*-butyllithium et de 1.68 g (11.2 mmol, 1.2 éq., M = 150.73 g/mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle dans 10 mL de THF distillé, le composé **365** (1.5 g, 54%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

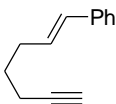
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.07 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.53-1.90 (m, 10H), 2.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.41 (dt, *J* = 3.5, 16.0 Hz, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.75 (dt, *J* = 3.2, 9.8 Hz, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 4.56-4.58 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.5, 16.5, 19.6, 25.5, 26.1, 29.0, 30.7, 62.3, 66.9, 82.6, 98.8, 107.8.

366	6-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl)-hex-5-yn-1-ol
	Formule brute : C ₁₂ H ₂₄ OSi Masse molaire : 212.40 g · mol ⁻¹ R _f = 0.13 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

Dans un ballon sous atmosphère inerte sont introduits 1.4 g (4.72 mmol, 1 éq., M = 296.53 g/mol) de composé **365**, 45 mg (0.236 mmol, 5 mol%, M = 190.22 g/mol) d'APTS monohydraté et 16 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est porté à reflux sous agitation. La réaction est contrôlée par CCM jusqu'à conversion complète. Le mélange est traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et la phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther di-*iso*-propylique. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre et filtrées. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite pour conduire au composé **366** (1.0 g, 100%) sous la forme d'une huile incolore.

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁴⁵

369	hept-1-èn-6-ynylbenzène
	Formule brute : C ₁₃ H ₁₄ Masse molaire : 170.25 g · mol ⁻¹ R _f = 0.22 (cyclohexane ; Kagi-Mosher ; UV).

³⁴⁵ G. J. Hollingsworth, G. Pettenden, D. J. Schulz, *Austr. J. Chem.*, **1995**, *48*, 381.

A partir du composé 366 :

En suivant la même procédure que celle reportée dans la littérature,³⁴⁵ à partir de 1.08 g (4.72 mmol, 1 éq., M = 212.40 g/mol) de composé **366**, de 1.53 g (7.08 mmol, 1.5 éq., M = 215.56 g/mol) de PCC dans 15 mL de dichlorométhane distillé, le composé **367** (621 mg) est isolé sous la forme d'une huile incolore après extraction.

Dans un ballon sous atmosphère inerte sont introduits 1.24 mL (5.9 mmol, 2 éq., M = 228.23 g/mol, d = 1.09) de benzyldiéthylphosphonate, 1.9 mL (4.7 mmol, 1.6 éq., C = 2.5 M) de *n*-butyllithium et 10 mL de THF distillé à -78°C (bain acétone/azote). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à -78°C pendant une heure. Une solution de 621 mg (2.95 mmol, 1 éq., M = 210.39 g/mol) de composé **367** dans 4 mL de THF distillé est ensuite canulée dans la préparation précédente et le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante. La réaction est contrôlée par CCM jusqu'à conversion complète. Le mélange est hydrolysé et la phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther di-*iso*-propylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre et filtrées. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite pour conduire au composé **368** (420 mg) sous la forme d'une huile incolore après filtration sur pad de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 9:1).

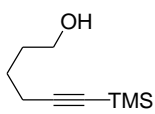
Dans un ballon sous atmosphère inerte sont introduits 420 mg (1.32 mmol, 1 éq., M = 314.75 g/mol) de composé **368**, 1.4 mL (1.32 mmol, 1 éq., C = 1 mol/L dans le THF) de TBAF et 1.4 mL de THF. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante. La réaction est contrôlée par CCM jusqu'à conversion complète. Le mélange est hydrolysé et la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre et filtrées. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite pour conduire au composé **369** (38 mg, 5% sur trois étapes) sous la forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole).

A partir du composé 372 :

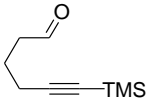
Dans un ballon sous atmosphère inerte sont introduits 300 mg (1.2 mmol, 1 éq., M = 242.43 g/mol) de composé **372**, 1.8 mL (1.8 mmol, 1.5 éq., C = 1 mol/L dans le THF) de TBAF et 5 mL de THF. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante. La réaction est contrôlée par CCM jusqu'à conversion complète. Le mélange est hydrolysé et la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre et filtrées. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite pour conduire au composé **369** (190 mg, 93%) sous la forme d'une huile incolore après purification par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.72 (quint., *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.99 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.26 (td, *J* = 2.6, 7.1 Hz, 2H), 2.34 (qd, *J* = 1.3, 7.1 Hz, 2H), 6.21 (dt, *J* = 9.0, 13.7 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H).

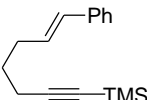
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 17.9, 28.1, 31.9, 68.6, 84.3, 126.0, 126.5, 127.0, 128.5, 128.7, 129.6, 130.7, 137.6.

370	6-triméthylsilanylhex-5-yn-1-ol
	Formule brute : C ₉ H ₁₈ OSi Masse molaire : 170.32 g · mol ⁻¹

Le mode de préparation du composé **370**, les données spectroscopiques RMN ^1H et IR sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁴⁶

371	6-triméthylsilylhex-5-ynal
	Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{OSi}$ Masse molaire : $168.31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

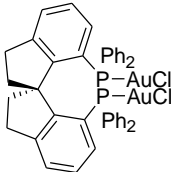
Le mode de préparation du composé **371**,³⁴⁷ les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁴⁸

372	triméthyl-(7-phénylhept-6-èn-1-ynyl)-silane
	Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Si}$ Masse molaire : $242.43 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Dans un ballon sous atmosphère inerte sont introduits 3.75 g (16 mmol, 1.8 éq., $M = 228.23 \text{ g/mol}$) de benzyldiéthylphosphonate, 6 mL (15 mmol, 1.7 éq., $C = 2.5 \text{ M}$ dans l'hexane) de *n*-butyllithium et 15 mL de THF distillé à -78°C (bain acétone/azote). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à -78°C pendant une heure. Une solution de 1.5 g (9 mmol, 1 éq., $M = 168.31 \text{ g/mol}$) de composé **371** dans 5 mL de THF distillé est ensuite canulée dans la préparation précédente et le milieu réactionnel est réchauffé à température ambiante. La réaction est contrôlée par CCM jusqu'à conversion complète. Le mélange est hydrolysé et la phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther di-*iso*-propylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre et filtrées. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite pour conduire au composé **372** (480 mg, 22%) sous la forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.15 (s, 9H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 4H), 6.20 (dt, $J = 6.9, 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.20-7.51 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 0.0, 19.1, 28.0, 31.8, 77.0, 84.7, 106.9, 125.8, 126.3, 126.7, 128.3, 128.5, 129.6, 130.4, 137.5.

(R)- 373	(R)-SDP(AuCl) ₂
	Formule brute : $\text{C}_{41}\text{H}_{34}\text{Au}_2\text{Cl}_2\text{P}_2$ Masse molaire : $1053.50 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.00$ (éther de pétrole/acétone, 90/10 ; I_2 ; UV). $R_f ((R)\text{-SDP}) = 0.65$

³⁴⁶ R. W. Spencer, T. Fat Tam, E. Thomas, V. J. Robinson, A. Krantz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5589.

³⁴⁷ J. Cossy, J. P. Pete, C. Portella, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7361.

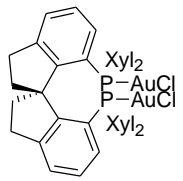
³⁴⁸ B. Witulski, U. Bergsträßer, M. Gößmann, *Tetrahedron*, **2000**, 4747.

En suivant le mode opératoire [3] à partir de 29.4 mg (0.05 mmol, 1 éq., M = 588.66 g/mol) de (*R*)-SDP et de 32.1 mg (0.1 mmol, 2 éq., M = 320.59 g/mol) de (tbt)AuCl dans 2.0 mL de dichlorométhane distillé, le composé (***R***-373 (35.4 mg, 67%) est isolé sous la forme d'un solide blanc par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 80:20).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.08-2.16 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 6.99-7.10 (m, 8H), 7.29-7.42 (m, 12H), 7.49-7.54 (m, 4H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 30.6, 39.7, 64.7, 122.3, 123.0, 127.9, 128.3, 128.5, 128.7, 128.9, 129.0, 129.2, 131.2, 131.4, 131.7, 132.3, 133.1, 133.3, 135.1, 135.3, 136.0, 147.2, 147.3, 153.0, 153.1.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 21.1 (s).

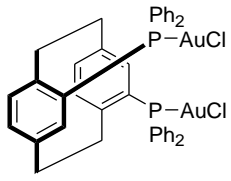
(<i>R</i>)- 374	(<i>R</i>)-Xylyl-SDP(AuCl)₂
	Formule brute : C ₄₉ H ₅₀ Au ₂ Cl ₂ P ₂ Masse molaire : 1165.71 g · mol ⁻¹ R _f = 0.07 (éther de pétrole/acétone, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f ((<i>R</i>)-Xylyl-SDP) = 0.68

En suivant le mode opératoire [3] à partir de 35 mg (0.05 mmol, 1 éq., M = 700.87 g/mol) de (*R*)-Xylyl-SDP et de 32.1 mg (0.1 mmol, 2 éq., M = 320.59 g/mol) de (tbt)AuCl dans 2.0 mL de dichlorométhane distillé, le composé (***R***-374 (38.8 mg, 67%) est isolé sous la forme d'un solide blanc par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétone 80:20).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.97-2.07 (m, 4H), 2.19 (s, 2H), 2.25 (s, 12H), 2.40-2.56 (m, 2H), 2.82-2.99 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 13.2 Hz, 4H), 6.84 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 6.99 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 21.3, 21.4, 30.6, 39.5, 39.8, 64.7, 123.5, 127.7, 128.1, 128.5, 130.6, 130.9, 131.0, 132.4, 132.9, 133.1, 133.8, 135.7, 138.0, 138.2, 138.3, 138.5, 147.0, 147.1.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 21.8 (s).

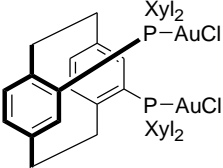
(<i>S</i>)- 375	(<i>S</i>)-PhanePhos(AuCl)₂
	Formule brute : C ₄₀ H ₃₄ Au ₂ Cl ₂ P ₂ Masse molaire : 1041.48 g · mol ⁻¹ R _f = 0.05 (cyclohexane/acétate d'éthyle, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f ((<i>S</i>)-PhanePhos) = 0.65

En suivant le mode opératoire [3] à partir de 29.9 mg (0.052 mmol, 1 éq., M = 576.65 g/mol) de (*S*)-PhanePhos et de 33.2 mg (0.104 mmol, 2 éq., M = 320.59 g/mol) de (tbt)AuCl dans 2.0 mL de dichlorométhane distillé, le composé (***S***-375 (50.7 mg, 94%) est isolé sous la forme d'un solide blanc par précipitation dans du pentane.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.73-2.83 (m, 2H), 3.09 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.68-6.80 (m, 4H), 7.18-7.49 (m, 12H), 7.62-7.69 (m, 10H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 34.1, 34.6, 128.8, 128.9, 129.7, 129.9, 131.5, 133.4, 133.6, 134.8, 135.7, 135.9, 137.2, 140.4, 144.3, 144.5.

RMN ^{31}P (121.5 MHz, CDCl_3) : δ 31.2 (s).

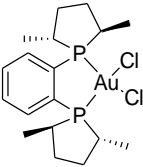
(S)- 376	(S)-Xylyl-PhanePhos(AuCl) ₂
	Formule brute : $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{Au}_2\text{Cl}_2\text{P}_2$ Masse molaire : $1153.70 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.16$ (cyclohexane/acétate d'éthyle, 90/10 ; I_2 ; UV). R_f ((S)-Xylyl-PhanePhos) = 0.82

En suivant le mode opératoire [3] à partir de 39.8 mg (0.058 mmol, 1 éq., $M = 688.86 \text{ g/mol}$) de (S)-Xylyl-PhanePhos et de 37 mg (0.115 mmol, 2 éq., $M = 320.59 \text{ g/mol}$) de (tbt)AuCl dans 2.0 mL de dichlorométhane distillé, le composé (S)-376 (42 mg, 63%) est isolé sous la forme d'un solide blanc par précipitation dans du pentane.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.20 (s, 6H), 2.54 (s, 6H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.07 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.78-3.88 (m, 2H), 6.67-6.80 (m, 4H), 7.00-7.09 (m, 6H), 7.18-7.28 (m, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 20.3, 20.8, 33.0, 33.6, 125.7, 125.8, 126.5, 126.6, 130.1, 130.3, 130.5, 131.4, 131.9, 132.1, 132.3, 133.6, 133.7, 134.0, 134.1, 134.7, 135.9, 137.3, 138.2, 138.4, 139.1, 139.3, 143.4, 143.5.

RMN ^{31}P (121.5 MHz, CDCl_3) : δ 31.5 (s).

(R,R)- 377	(R,R)-MeDuPhos(AuCl) ₂
	Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{Au}_2\text{Cl}_2\text{P}_2$ Masse molaire : $574.23 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.00$ (cyclohexane/acétate d'éthyle, 90/10 ; I_2 ; UV). R_f ((R,R)-MeDuPhos) = 0.86

Le mode de préparation du composé (R,R)-377, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁴⁹

³⁴⁹ C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Chem. Commun.*, **2005**, 3451.

(R,R)- 378	(R,R)-EtDuPhos(AuCl) ₂
	Formule brute : C ₂₂ H ₃₆ Au ₂ Cl ₂ P ₂ Masse molaire : 630.34 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/acétate d'éthyle, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f ((R,R)-MeDuPhos) = 0.87

En suivant le mode opératoire [3] à partir de 22.5 mg (0.062 mmol, 1 éq., M = 362.42 g/mol) de (R,R)-EtDuPhos et de 39.8 mg (0.124 mmol, 2 éq., M = 320.59 g/mol) de (tbt)AuCl dans 2.0 mL de dichlorométhane distillé, le composé **(R,R)-378** (24 mg, 47%) est isolé sous la forme d'un solide blanc par filtration sur silice (dichlorométhane).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.88-0.96 (m, 12H), 1.75-1.86 (s, 8H), 2.11-2.39 (m, 2H), 2.42-2.61 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 2H), 3.37 (q, J = 1.3 Hz, 2H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 12.6, 12.7, 14.1, 28.3, 28.7, 31.6, 31.7, 33.0, 42.3, 42.6, 42.8, 44.5, 44.9, 131.2, 132.2, 132.5, 134.8, 134.9.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 39.9 (s).

(R)- 379	(R)-MeOBIPHEP(AuCl) ₂
	Formule brute : C ₃₈ H ₃₂ Au ₂ Cl ₂ O ₂ P ₂ Masse molaire : 1047.45 g · mol ⁻¹

En suivant le mode opératoire [3] à partir de 300 mg (260 μmol, 1 éq., M = 1151.60 g/mol) de (R)-4-OMe-3,5-(t-Bu)₂-MeO-BIPHEP et de 167 mg (520 μmol, 2 éq., M = 320.59 g/mol) de (tbt)AuCl dans 8.0 mL de dichlorométhane distillé, le composé **(R)-379** (268 mg, 87%) est isolé sous la forme d'un solide blanc par filtration sur silice (éther de pétrole/dichlorométhane 50:50 puis 0:100) puis précipitation dans le n-hexane.

Les données spectroscopiques RMN ¹H et ³¹P sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{99,350}

(R)- 380	(R)-4-MeO-3,5-(t-Bu) ₂ C ₆ H ₂ -MeOBIPHEP(AuCl) ₂
	Formule brute : C ₇₄ H ₁₀₄ Au ₂ Cl ₂ O ₆ P ₂ Masse molaire : 1616.40 g · mol ⁻¹ R _f = 0.06 (éther de pétrole/CH ₂ Cl ₂ , 50/50 ; KMnO ₄ ; UV).

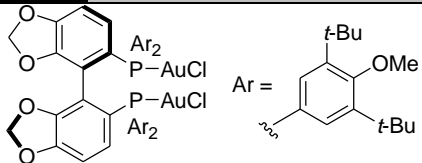
³⁵⁰ E. S. Andreiadis, M. R. Vitale, N. Mezailles, X. Le Goff, P. Le Floch, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 10608.

En suivant le mode opératoire **[3]** à partir de 300 mg (260 μmol , 1 eq. , $M = 1151.60 \text{ g/mol}$) de (*R*)-4-OMe-3,5-(*t*-Bu)₂-MeO-BIPHEP et de 167 mg (520 μmol , 2 eq. , $M = 320.59 \text{ g/mol}$) de (tht)AuCl dans 8.0 mL de dichlorométhane distillé, le composé **(R)-380** (268 mg, 87%) est isolé sous la forme d'un solide blanc par filtration sur silice (éther de pétrole/dichlorométhane 50:50 puis 0:100) puis précipitation dans le *n*-hexane.

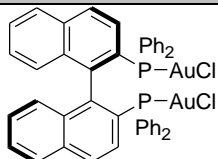
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.33 (s, 72H), 3.70 (d, $J = 10.2 \text{ Hz}$, 18H), 6.90 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.96 (dd, $J = 10.8, 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J = 14.1 \text{ Hz}$, 4H), 7.39 (d, $J = 13.8 \text{ Hz}$, 4H), 7.58 (td, $J = 8.1, 2.4 \text{ Hz}$, 2H).

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃) : δ 23.4.

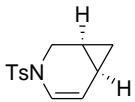
ESI-MS : m/z 1580 [M-Cl+H]⁺, 1597 [M-Cl+NH₄]⁺, 1638 [M+Na]⁺.

(R)-381	(R)- 4-MeO-3,5-(<i>t</i>-Bu)₂C₆H₂-SEGPPOS(AuCl)₂
	Formule brute : C ₇₄ H ₁₀₀ Au ₂ Cl ₂ O ₈ P ₂ Masse molaire : 1664.37 g · mol ⁻¹

Le mode de préparation du composé **(R)-381**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁵¹

(R)-382	(R)-BINAP(AuCl)₂
	Formule brute : C ₄₄ H ₃₂ Au ₂ Cl ₂ P ₂ Masse molaire : 1087.51 g · mol ⁻¹

Le mode de préparation du composé **(R)-382**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{98,352}

383	3-(toluène-4-sulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ S Masse molaire : 249.33 g · mol ⁻¹ R _f = 0.50 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[4]** à partir de 50 mg (0.20 mmol, 1 eq. , $M = 249.33 \text{ g/mol}$) du composé **346**, de 9.6 mg (0.006 mmol, 3 mol%, $M = 1616.40 \text{ g/mol}$) du complexe **(R)-380** et de 3.1 mg (0.012 mmol, 6 mol%, $M = 256.94 \text{ g/mol}$) de AgOTf dans 0.4 mL de toluène à 60°C, le composé **383** est isolé sous la forme d'un solide blanc (11.4 mg, 23%).

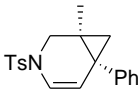
³⁵¹ M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18002.

³⁵² (a) C. A. Wheaton, M. C. Jennings, R. J. Puddephatt, *Z. Naturforsch. Teil B : Chem. Sci.*, **2009**, *64*, 1469. (b) V. Pawlowski, H. Kunkely, A. Vogler, *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, *357*, 1309.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.34 (dt, *J* = 5.3, 4.6 Hz, 1H), 0.79 (dtd, 1H, *J* = 8.3, 4.5, 0.7 Hz, 1H), 1.12 (hept, 1H), 1.52-1.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 7.65 (dt, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 2H),

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 7.7, 13.4, 18.5, 21.5, 40.8, 112.8, 121.1, 127.1, 129.7, 132.7, 141.4.

HPLC : Chiralcel OJ, *n*-hexane/*i*-PrOH (90:10), débit 1.0 mL/min, détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention 22.2 et 25.2 min, *ee* 22%.

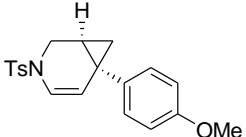
384	1-méthyl-6-phényl-3-(toluène-4-sulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₂₀ H ₂₁ NO ₂ S Masse molaire : 339.45 g · mol ⁻¹ R _f = 0.44 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [4] et à partir de 71 mg (0.21 mmol, 1 éq., M = 339.45 g/mol) du composé **350**, de 9.5 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) du complexe (**R**)-**380** et de 3.4 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de AgOTf dans 0.4 mL de toluène à 60°C, le composé **384** est isolé sous la forme d'un solide blanc (43 mg, 61%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.71 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.70 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 7.04-7.21 (m, 5H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃ ; DEPT) : δ 18.8, 21.6, 23.4, 28.2, 32.6, 46.4, 117.3, 120.5, 126.4, 127.1, 128.1, 129.0, 129.8, 135.0, 141.2, 143.7.

HPLC : Chiralcel AD, *n*-hexane/*i*-PrOH (90:10), débit 1.0 mL/min, détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention 9.4 et 10.2 min, *ee* 13%.

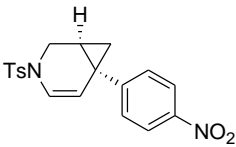
385	6-(4-méthoxyphényl)-3-(toluène-4-sulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ S Masse molaire : 355.45 g · mol ⁻¹ R _f = 0.38 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [4] à partir de 71.3 mg (0.20 mmol, 1 éq., M = 355.45 g/mol) du composé **X**, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) du complexe (**R**)-**380** et de 4.7 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 388.01 g/mol) de AgNTf₂ dans 0.4 mL de toluène à 80°C, le composé **385** est isolé sous la forme d'un solide blanc (5.6 mg, 8%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.85 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.64-1.67 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (dt, *J* = 7.2, 2.9 Hz, 2H), 7.08 (dt, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 20.6, 21.1, 22.7, 28.2, 40.7, 55.3, 113.8, 115.4, 120.7, 127.1, 128.2, 129.8, 134.8, 135.8, 143.8, 158.1.

HPLC : Chiralcel OJ, *n*-hexane/*i*-PrOH (70:30), débit 1.0 mL/min, détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention 22.4 et 28.9 min, *ee* 89%.

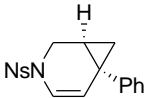
386	6-(4-nitrophényl)-3-(toluène-4-sulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S Masse molaire : 370.42 g · mol ⁻¹ R _f = 0.30 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [4] à partir de 76 mg (0.2 mmol, 1 éq., M = 370.42 g/mol) du composé **351**, de 9.6 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) du complexe (**R**)-**380** et de 3.1 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de AgOTf dans 0.4 mL de toluène à 60°C, le composé **386** est isolé sous la forme d'un solide jaune pâle (5 mg, 7%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.08 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.50 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 21.6, 21.8, 22.0, 30.1, 40.3, 112.1, 122.3, 123.7, 127.1, 127.2, 129.9, 136.5, 142.5, 145.5, 150.4.

HPLC : Chiralcel AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (70:30), débit 1.0 mL/min, détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention 36.4 et 45.6 min, *ee* 35%.

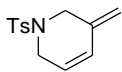
387	3-(4-nitrobenzènesulfonyl)-6-phényl-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄ S Masse molaire : 356.40 g · mol ⁻¹ R _f = 0.28 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [4] à partir de 58.4 mg (0.2 mmol, 1 éq., M = 356.08 g/mol) du composé **353**, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) du complexe (**R**)-**380** et de 3.1 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de AgOTf dans 0.4 mL de toluène à 60°C, le composé **387** est isolé sous la forme d'un solide jaune (21 mg, 36%) par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 80:20).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.67-0.78 (m, 1H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.67-1.84 (m, 1H), 3.26 (dd, *J* = 2.7, 12.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.2 Hz), 7.09-7.34 (m, 5H), 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

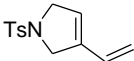
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 21.0, 21.8, 28.4, 41.1, 117.2, 119.9, 124.5, 126.5, 126.9, 128.2, 128.5, 142.9, 142.4.

HPLC : Chiralcel AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (70:30), débit 1.0 mL/min, détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention 48.9 et 58.0 min, *ee* 73%.

388	3-méthylène-1-(toluène-4-sulfonyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine
	Formule brute : C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ S Masse molaire : 249.33 g · mol ⁻¹ R _f = 0.19 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

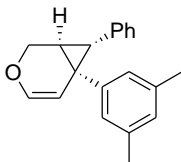
Le composé **388** (4.8 mg, 10%) a été isolé comme sous-produit de la formation de **383**.

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{333b}

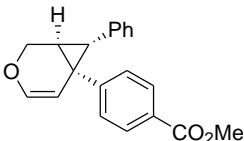
389	1-(toluène-4-sulfonyl)-3-vinyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole
	Formule brute : C ₁₃ H ₁₅ NO ₂ S Masse molaire : 249.33 g · mol ⁻¹ R _f = 0.15 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le composé **389** (2.5 mg, 5%) a été isolé comme sous-produit de la formation de **383**.

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³²

390	6-(3,5-diméthylphényl)-7-phényl-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₂₀ H ₂₀ O Masse molaire : 276.37 g · mol ⁻¹ R _f = 0.58 (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **390**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁴

391	4-(7-phényl-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-èn-6-yl)-benzoate de méthyle
	Formule brute : C ₂₀ H ₁₈ O ₃ Masse molaire : 306.36 g · mol ⁻¹ R _f = 0.34 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **391**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁴

392	6-(4-nitrophényl)-7-phényl-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₁₈ H ₁₅ NO ₃ Masse molaire : 293.32 g · mol ⁻¹ R _f = 0.28 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **392**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁴

393	6-(3-bromophényl)-7-phényl-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₁₈ H ₁₅ BrO Masse molaire : 327.22 g · mol ⁻¹ R _f = 0.66 (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **393**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁴

394	6-(3-bromophényl)-7-(4-méthoxyphényl)-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₁₉ H ₁₇ BrO ₂ Masse molaire : 357.24 g · mol ⁻¹ R _f = 0.70 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

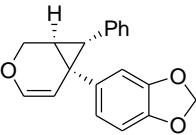
En suivant le mode opératoire **[4]** à partir de 74 mg (0.21 mmol, 1 éq., M = 357.24 g/mol) de composé **338**, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.2 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 0.4 mL de toluène distillé, le composé **394** (27 mg, 37%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.96 (dd, J = 1.9, 10.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.52-6.65 (m, 4H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H).

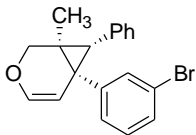
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 29.9, 30.3, 37.3, 55.5, 61.6, 111.0, 113.7, 122.5, 128.7, 129.0, 129.4, 129.9, 130.1, 133.0, 141.2, 142.8, 158.2.

Conditions HPLC : Chiralcel AD, *n*-hexane/*i*-PrOH (97:3), débit 1 mL/min., détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention : 7.0 min. et 7.5 min., *ee* 95%.

Polarimétrie : [α]_D²³ = -18.6 (c 1, CHCl₃) pour un *ee* de 95%.

395	5-(7-phényl-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-èn-6-yl)-benzo[1,3]dioxole
	Formule brute : C ₁₉ H ₁₆ O ₃ Masse molaire : 292.34 g · mol ⁻¹ R _f = 0.51 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **395**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁴

396	6-(3-bromophényl)-1-méthyl-7-phényl-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₁₉ H ₁₇ BrO Masse molaire : 341.24 g · mol ⁻¹ R _f = 0.71 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

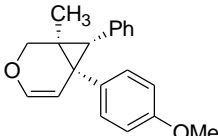
En suivant le mode opératoire **[4]** à partir de 67 mg (0.2 mmol, 1 éq., M = 341.24 g/mol) de composé **336**, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.1 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 0.4 mL de toluène distillé, le composé **396** (26.2 mg, 40%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.10 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 3.86 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 5.09 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.92 (dt, *J* = 1.4, 7.7 Hz, 1H), 7.00-7.20 (m, 5H), 7.29 (dt, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.4, 33.2, 36.5, 39.7, 68.9, 114.6, 123.5, 127.2, 129.0, 131.1, 131.2, 131.3, 135.3, 138.2, 142.0, 142.5.

Conditions HPLC : Chiralpak IA, *n*-hexane/*i*-PrOH (99.9:0.1), débit 1 mL/min., détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention : 11.8 min. et 12.6 min, *ee* 73%.

Polarimétrie : [α]_D²³ = +11.7 (*c* 1, CHCl₃) pour un *ee* de 73%.

397	6-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-7-phényl-3-oxabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₂₀ H ₂₀ O ₂ Masse molaire : 292.37 g · mol ⁻¹ R _f = 0.66 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[4]** à partir de 58 mg (0.2 mmol, 1 éq., M = 292.38 g/mol) de composé **337**, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 4.7 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 388.01 g/mol) de bistriflimidate d'argent dans 0.4 mL de toluène distillé, le composé **397** (20.7 mg, 36%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.18 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 4H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 12.9, 31.6, 35.2, 38.2, 55.2, 67.8, 113.7, 114.5, 125.4, 127.5, 130.0, 130.7, 132.1, 137.5, 140.0, 158.1.

Conditions HPLC : Chiralcel OJ, *n*-hexane/*i*-PrOH (99:1), débit 1 mL/min., détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention : 20.3 min. et 27.1 min, *ee* > 99%.

Polarimétrie : [α]_D²³ = +26.1 (*c* 1, CHCl₃) pour un *ee* > 99%.

408	<i>N</i>-[3-(3,4-dichlorophényl)-prop-2-ynyl]-4-nitrobenzènesulfonamide
	Formule brute : C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ S Masse molaire : 385.22 g · mol ⁻¹ R _f = 0.40 (éther de pétrole/AcOEt, 70/30 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[2]** à partir de 4.0 g (16.7 mmol, 1 éq., M = 240.24 g/mol) de composé **345**, de 5.0 g (18.3 mmol, 1.1 éq., M = 272.90 g/mol) de 3,4-dichloro-1-iodobenzène, de 580 mg (0.8 mmol, 5 mol%, M = 701.89 g/mol) de complexe (Ph₃P)₂PdCl₂ et de 320 mg (1.7 mmol, 10 mol%, M = 190.50 g/mol) d'iodure de cuivre (I) dans 17 mL de di-*iso*-propylamine distillée, le composé **408** (3.5 g, 54%) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 70:30).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 4.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.99 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 33.7, 84.6, 121.3, 124.3, 128.7, 130.3, 130.5, 132.7, 133.0, 144.6, 145.9.

411	<i>N</i>-[3-(3,4-dichlorophényl)-prop-2-ynyl]-<i>N</i>-(2-méthoxyméthylallyl)-4-nitrobenzènesulfonamide
	Formule brute : C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₅ S Masse molaire : 469.34 g · mol ⁻¹ R _f = 0.38 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

Le composé **411** est préparé en deux étapes à partir du dérivé **408** et de 1-chloro-2-(1'-chlorométhyl)-prop-2-ène.

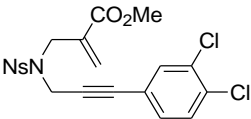
La préparation du 1-chloro-2-(méthoxyméthyl)-prop-2-ène **409** s'effectue en présence de méthanolate de méthyle selon une procédure décrite dans la littérature.¹⁴⁹

Dans un ballon sous atmosphère inerte est introduit 25 mg (0.62 mmol, 1.2 éq., M = 24.0 g/mol) d'hydruure de sodium (60 wt%) préalablement lavé au pentane puis 1 mL d'un mélange THF/DMF (2:1). Une solution de 200 mg (0.52 mmol, 1 éq., M = 385.23 g/mol) de composé **408** dans 1 mL du même mélange de solvants est canulée à 0°C (bain eau/glace). Le mélange est ensuite laissé remonter à température ambiante sous agitation jusqu'à disparition du dégagement gazeux. Une

solution de 81.4 mg (0.57 mmol, 1.1 éq., M = 142.56 g/mol) du composé **409** dans 0.6 mL de THF/DMF (2:1) est canulée sur la solution précédente à température ambiante. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM jusqu'à conversion complète (21 h). La suspension orange résultante est hydrolysée lentement avec 10 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et filtrée. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite pour conduire au composé **411** (47.8 mg, 19% sur deux étapes) après purification par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 85:15).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.36 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.85 (dd, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

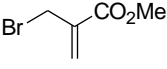
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 36.7, 49.3, 58.4, 72.8, 83.0, 84.0, 117.4, 121.3, 124.1, 129.1, 139.2, 130.5, 132.8, 133.0, 133.6, 139.0, 144.7, 150.1.

412	2-[[[3-(3,4-dichlorophényl)-prop-2-ynyl]-(4-nitrobenzènesulfonyl)-amino]-méthyl]-acrylate de méthyle
	Formule brute : C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₆ S Masse molaire : 483.32 g · mol ⁻¹ R _f = 0.28 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

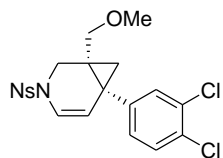
Dans un ballon sous atmosphère inerte est introduit 228 mg (5.7 mmol, 1.1 éq., M = 24.0 g/mol) d'hydrure de sodium (60 wt%) préalablement lavé au pentane puis 15 mL d'un mélange THF/DMF (2:1). Une solution de 2.0 g (5.2 mmol, 1 éq., M = 385.23 g/mol) de composé **408** dans 20 mL du même mélange de solvants est canulée à 0°C (bain eau/glace). Le mélange est ensuite laissé remonter à température ambiante sous agitation jusqu'à disparition du dégagement gazeux. Une solution de 981 mg (5.5 mmol, 1.05 éq., M = 180.02 g/mol) du composé **413** dans 15 mL de THF/DMF (2:1) est canulée sur la solution précédente à température ambiante. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM jusqu'à conversion complète (16 h). La suspension orange résultante est hydrolysée lentement avec 20 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et filtrée. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite pour conduire au composé **412** (1.76 g, 70%) sous la forme d'une huile orange.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.78 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 37.8, 47.4, 52.3, 83.2, 85.2, 121.2, 124.2, 128.4, 129.1, 130.3, 130.5, 133.0, 134.2, 144.8, 150.2, 165.9.

413	2-bromométhylacrylate de méthyle
	Formule brute : C ₅ H ₇ BrO ₂ Masse molaire : 179.01 g · mol ⁻¹ R _f = 0.45 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

Le mode de préparation du composé **413**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁵³

419	6-(3,4-dichlorophényl)-1-méthoxyméthyl-3-(4-nitrobenzènesulfonyl)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-4-ène
	Formule brute : C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₅ S Masse molaire : 469.34 g · mol ⁻¹ R _f = 0.60 (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; Kagi-Mosher ₄ ; UV).

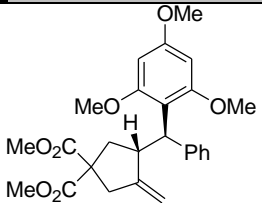
En suivant le mode opératoire **[4]** en chauffant à 60°C (bain d'huile) à partir de 15 mg (0.031 mmol, 1 éq., M = 491.33 g/mol) de composé **411**, de 1 mg (0.0006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe **(R)-380** et de 4.7 mg (0.0012 mmol, 6 mol%, M = 388.01 g/mol) de bistriflimidate d'argent dans 0.1 mL de toluène distillé, le composé **419** (7.4 mg, 50%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 70:30).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.17 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.41-8.44 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 22.2, 27.2, 36.0, 43.5, 58.8, 74.5, 117.1, 120.6, 124.6, 128.3, 128.6, 130.2, 131.3, 132.3, 140.3, 143.2, 150.3.

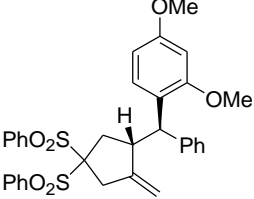
Conditions HPLC : Chiralpak IA, *n*-hexane/*i*-PrOH (70:30), débit 1 mL/min., détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention : 10.3 min. et 12.7 min, ee 60%.

Polarimétrie : [α]_D²³ = -40.7 (c 0.75, CHCl₃) pour un ee de 60%.

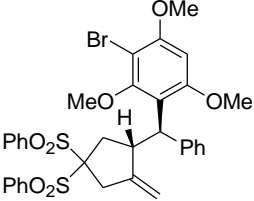
424	3-méthylène-4-[phényl-(2,4,6-triméthoxyphényl)-méthyl]-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : C ₂₆ H ₃₀ O ₇ Masse molaire : 454.51 g · mol ⁻¹ R _f = 0.26 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

³⁵³ J. I. Borell, J. Teixidó, B. Martínez-Teipel, J. L. Matallana, M. T. Copete, A. Llimargas, E. García, *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 3539.

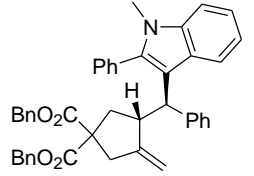
Le mode de préparation du composé **424**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{124a,127}

425	1-[(4,4-bis-benzènesulfonyl-2-méthylèncyclopentyl)-phénylméthyl]-2,4-diméthoxybenzène
	<p>Formule brute : $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{S}_2$ Masse molaire : $588.73 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.14$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).</p>

Le mode de préparation du composé **425**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{124a,127}

426	2-[(4,4-bis-benzènesulfonyl-2-méthylèncyclopentyl)-phénylméthyl]-4-bromo-1,3,5-triméthoxybenzène
	<p>Formule brute : $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{BrO}_7\text{S}_2$ Masse molaire : $697.66 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.26$ (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; Kagi-Mosher ; UV).</p>

Le mode de préparation du composé **426**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁷

427	3-méthylène-4-[(1-méthyl-2-phényl-1H-indol-3-yl)-phénylméthyl]-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de dibenzyle
	<p>Formule brute : $\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ Masse molaire : $645.78 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.31$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).</p>

Le mode de préparation du composé **427**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁷

428	3-méthylène-4-[(1-méthyl-2-phényl-1H-indol-3-yl)-phénylméthyl]-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de di-<i>iso</i>-propyle
	Formule brute : C ₃₆ H ₃₉ NO ₄ Masse molaire : 549.70 g · mol ⁻¹ R _f = 0.32 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **428**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁷

429a	3-méthylène-4-[phényl-(1H-pyrrol-2-yl)-méthyl]-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ Masse molaire : 353.41 g · mol ⁻¹ R _f = 0.18 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **429a**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{124a,127}

430	1-méthyl-3-[(2-méthylèncyclopentyl)-phénylméthyl]-1H-indole
	Formule brute : C ₂₂ H ₂₃ N Masse molaire : 301.42 g · mol ⁻¹ R _f = 0.12 (cyclohexane ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [5] à partir de 34 mg (0.2 mmol, 1 éq., M = 170.25 g/mol) de composé **369**, de 80 µL (0.6 mmol, 3 éq., M = 131.18 g/mol, d = 1.048) de 1-méthylindole, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.1 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 0.67 mL d'éther diéthylique distillé, le composé **430** (0.1 mg, traces) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur plaque CCM préparative (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.44-1.78 (m, 4H), 1.84-1.89 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.11-4.24 (m, 2H), 4.69-4.78 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.96-7.30 (m, 5H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 24.0, 32.3, 32.7, 33.6, 47.1, 48.8, 107.3, 109.0, 117.9, 118.6, 119.6, 121.4, 125.7, 126.3, 127.9, 128.6, 136.9, 145.3, 154.2.

Conditions HPLC : Chiralcel IB, *n*-hexane/*i*-PrOH (99:1), débit 1 mL/min., détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention : 6.5 min. et 7.0 min, *ee* 12%.

431	3-méthylène-4-[(1-méthyl-1H-indol-3-yl)-phénylméthyl]-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de dibenzyle
	Formule brute : C ₃₈ H ₃₅ NO ₄ Masse molaire : 569.69 g · mol ⁻¹ R _f = 0.53 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **431**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁷

432	3-méthylène-4-[(1-méthyl-1H-indol-3-yl)-phénylméthyl]-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de di-<i>iso</i>-propyle
	Formule brute : C ₃₀ H ₃₅ NO ₄ Masse molaire : 473.60 g · mol ⁻¹ R _f = 0.48 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **432**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁷

433	4-phényl-1,3,3a,4-tétrahydrocyclopenta[b]naphthalène-2,2-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : C ₂₃ H ₂₂ O ₄ Masse molaire : 362.42 g · mol ⁻¹ R _f = 0.45 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

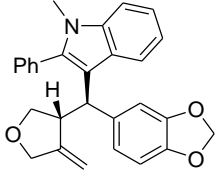
Le mode de préparation du composé **433**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{83a}

Conditions HPLC : Chiralcel OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (90:10), débit 1 mL/min., détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention : 18.8 min. et 25.2 min, *ee* 58%.

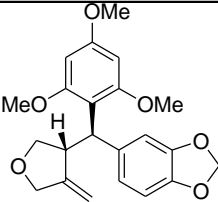
Polarimétrie : [α]_D²³ = -44.0 (c 1.14, CHCl₃) pour un *ee* de 58%.

434	3-[benzo[1,3]dioxol-5-yl-(4-méthylènetétrahydrofuran-3-yl)-méthyl]-1-méthyl-1H-indole
	Formule brute : C ₂₂ H ₂₁ NO ₃ Masse molaire : 347.41 g · mol ⁻¹ R _f = 0.25 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

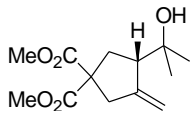
Le mode de préparation du composé **434**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁷

435	3-[benzo[1,3]dioxol-5-yl-(4-méthylènetétrahydrofuran-3-yl)-méthyl]-1-méthyl-2-phényl-1H-indole
	Formule brute : $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ Masse molaire : $423.50 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.50$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **435**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁷

436	5-[(4-méthylènetétrahydrofuran-3-yl)-(2,4,6-triméthoxyphényl)-méthyl]-benzo[1,3]dioxole
	Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6$ Masse molaire : $384.42 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.32$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **436**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁷

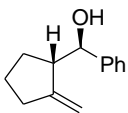
437	3-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-4-méthylènegcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ Masse molaire : $256.29 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.10$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

En suivant le mode opératoire **[6]** à partir de 54.1 mg (0.23 mmol, 1 éq., $M = 238.28 \text{ g/mol}$) de composé **242**, de 10 mg (0.0068 mmol, 3 mol%, $M = 1616.40 \text{ g/mol}$) de complexe (**R**)-**380** et de 3.3 mg (0.014 mmol, 6 mol%, $M = 256.94 \text{ g/mol}$) de triflate d'argent dans 1.4 mL d'un mélange 1,4-dioxane/eau (6:1), le composé **437** (67.2 mg, 100%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 70:30).

Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et la mesure du pouvoir rotatoire sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{330,97a}

Conditions HPLC : Chiralcel OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215 \text{ nm}$. Temps de rétention : 18.0 min. et 19.9 min, *ee* 46%.

Polarimétrie : $[\alpha]_D^{23} = -38.0$ (c 0.16, CHCl_3) pour un *ee* de 46%.

438	(2-méthylèncyclopentyl)-phénylméthanol
	Formule brute : C ₁₃ H ₁₆ O Masse molaire : 188.27 g · mol ⁻¹ R _f = 0.17 (cyclohexane ; Kagi-Mosher ; UV).

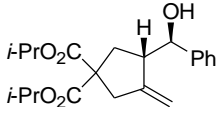
En suivant le mode opératoire [6] à partir de 34.1 mg (0.2 mmol, 1 éq., M = 170.25 g/mol) de composé **369**, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.1 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 0.7 mL d'un mélange 1,4-dioxane/eau (6:1), le composé **438** (4.8 mg, 13%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.33-1.83 (m, 4H), 2.00 (sl, 1H), 2.21-2.50 (m, 2H), 2.72-2.89 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.47 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 24.3, 26.6, 30.9, 34.5, 51.3, 74.3, 106.3, 126.0, 127.1, 128.1, 143.0, 153.4.

Conditions HPLC : Chiralpak IB, *n*-hexane/*i*-PrOH (90:10), débit 1 mL/min., détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention : 4.7 min. et 5.3 min, *ee* 37%.

Polarimétrie : [α]_D²³ = -52.2 (c 0.38, CHCl₃) pour un *ee* de 37%.

439	3-(hydroxyphénylméthyl)-4-méthylèncyclopentane-1,1-dicarboxylate de di- <i>iso</i> -propyle
	Formule brute : C ₂₁ H ₂₈ O ₅ Masse molaire : 360.44 g · mol ⁻¹ R _f = 0.36 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [6] à partir de 69.5 mg (0.2 mmol, 1 éq., M = 342.43 g/mol) de composé **361**, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.1 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 1.4 mL d'un mélange 1,4-dioxane/eau (6:1), le composé **439** (70.7 mg, 97%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

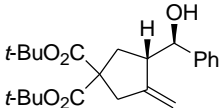
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.21 (dd, *J* = 2.7, 6.3 Hz, 6H), 2.16-2.29 (m, 3H), 2.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 3.05 (sl, 1H), 4.88 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.96-5.07 (m, 3H), 5.11 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 21.4, 21.5, 33.4, 41.9, 49.7, 58.3, 68.7, 68.9, 73.9, 108.0, 125.8, 127.2, 128.2, 142.5, 142.9, 171.1, 171.3.

MS (IC/NH₃) : *m/z* 343 [M+H]⁺, 378 [M+NH₄]⁺.

Conditions HPLC : Chiralcel OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm.
Temps de rétention : 16.8 min. et 20.5 min, *ee* 84%.

Polarimétrie : $[\alpha]_D^{23} = -52.7$ (c 0.99, CHCl₃) pour un *ee* de 84%.

440	3-(hydroxyphénylméthyl)-4-méthylèncyclopentane-1,1-dicarboxylate de di-<i>tert</i>-butyle
	Formule brute : C ₂₃ H ₃₂ O ₅ Masse molaire : 388.50 g · mol ⁻¹ R _f = 0.38 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [6] à partir de 76.6 mg (0.2 mmol, 1 éq., M = 370.48 g/mol) de composé **362**, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.1 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 1.4 mL d'un mélange 1,4-dioxane/eau (6:1), le composé **440** (79.3 mg, 99%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

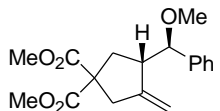
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.40 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 2.04-2.23 (m, 3H), 2.87 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 3.04 (sl, 1H), 4.86 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.09 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.21-7.38 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 27.7, 27.8, 33.2, 41.9, 49.7, 59.4, 73.8, 81.1, 81.4, 107.7, 125.8, 127.1, 128.2, 142.7, 149.4, 170.8, 171.1.

MS (IC/NH₃) : *m/z* 350 [M+NH₄-C₄H₈]⁺, 371 [M+H-H₂O]⁺, 389 [M+H]⁺.

Conditions HPLC : Chiralcel OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (98:2), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm.
Temps de rétention : 21.5 min. et 26.6 min, *ee* 89%.

Polarimétrie : $[\alpha]_D^{23} = -61.9$ (c 1.01, CHCl₃) pour un *ee* de 89%.

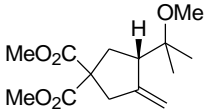
441	3-(méthoxyphénylméthyl)-4-méthylèncyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : C ₁₈ H ₂₂ O ₅ Masse molaire : 318.36 g · mol ⁻¹ R _f = 0.38 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [6] à partir de 60.0 mg (0.21 mmol, 1 éq., M = 286.32 g/mol) de composé **7**, de 10.1 mg (0.0063 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.3 mg (0.0126 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 1 mL de méthanol distillé, le composé **441** (70.9 mg, 99%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁰

Conditions HPLC : Chiralcel AD, *n*-hexane/*i*-PrOH (99:1), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention : 16.5 min. et 17.8 min, *ee* 11%.

Polarimétrie : $[\alpha]_D^{23} = -17.2$ (c 0.78, CHCl₃) pour un *ee* de 11%.

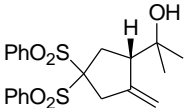
442	3-(1-méthoxy-1-méthyléthyl)-4-méthylèncyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : C ₁₄ H ₂₂ O ₅ Masse molaire : 270.32 g · mol ⁻¹ R _f = 0.40 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [6] à partir de 53.6 mg (0.2 mmol, 1 éq., M = 238.28 g/mol) de composé **242**, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.1 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 1 mL de méthanol distillé, le composé **442** (32 mg, 53%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{98,330}

Conditions HPLC : Chiralcel OJ, *n*-hexane/*i*-PrOH (99:1), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention : 16.5 min. et 18.4 min, *ee* 44%.

Polarimétrie : $[\alpha]_D^{23} = -2.0$ (c 0.65, CHCl₃) pour un *ee* de 44%.

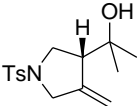
443	2-(4,4-bis-benzènesulfonyl-2-méthylèncyclopentyl)-propan-2-ol
	Formule brute : C ₂₁ H ₂₄ O ₅ S ₂ Masse molaire : 420.54 g · mol ⁻¹ R _f = 0.44 (cyclohexane/AcOEt, 50/50 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [6] à partir de 82.6 mg (0.21 mmol, 1 éq., M = 402.53 g/mol) de composé **181**, de 10.1 mg (0.0063 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.3 mg (0.0126 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 1.4 mL d'un mélange 1,4-dioxane/eau (6:1), le composé **443** (98.1 mg, 99%) est isolé sous la forme d'un solide blanc par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 50:50).

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³³⁰

Conditions HPLC : Chiralcel AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (90:10), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention : 61.9 min. et 71.2 min, *ee* 68%.

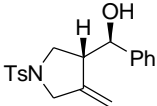
Polarimétrie : $[\alpha]_D^{23} = -30.8$ (c 0.81, CHCl₃) pour un *ee* de 68%.

444	2-[4-méthylène-1-(toluène-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yl]-propan-2-ol
	Formule brute : C ₁₅ H ₂₁ NO ₃ S Masse molaire : 295.40 g · mol ⁻¹ R _f = 0.19 (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [6] à partir de 57.1 mg (0.20 mmol, 1 éq., M = 277.38 g/mol) de composé **246**, de 9.6 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.2 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 1.4 mL d'un mélange 1,4-dioxane/eau (6:1), le composé **444** (39 mg, 64%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 60:40).

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{136a}

Conditions HPLC : Chiralcel OD-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (95:5), débit 1 mL/min., détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention : 21.4 min. et 25.6 min, *ee* 0%.

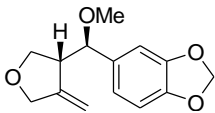
445	[4-méthylène-1-(toluène-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yl]-phénylméthanol
	Formule brute : C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ S Masse molaire : 343.44 g · mol ⁻¹ R _f = 0.17 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [6] à 40°C à partir de 66.1 mg (0.20 mmol, 1 éq., M = 325.42 g/mol) de composé **349**, de 9.7 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.1 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 1.4 mL d'un mélange 1,4-dioxane/eau (6:1), le composé **445** (32 mg, 46%) est isolé sous la forme d'un solide jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 70:30).

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.^{136a}

Conditions HPLC : Chiralcel AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (90:10), débit 1 mL/min., détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention : 42.7 min. et 48.3 min, *ee* 23%.

Polarimétrie : [α]_D²³ = -22.3 (c 0.67, CHCl₃) pour un *ee* de 23%.

446	5-[méthoxy-(4-méthylénétetrahydrofuran-3-yl)-méthyl]-benzo[1,3]dioxole
	Formule brute : C ₁₄ H ₁₆ O ₄ Masse molaire : 248.27 g · mol ⁻¹ R _f = 0.60 (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [6] à partir de 45 mg (0.20 mmol, 1 éq., M = 216.23 g/mol) de composé **187**, de 9.6 mg (0.006 mmol, 3 mol%, M = 1616.40 g/mol) de complexe (**R**)-**380** et de 3.2 mg (0.012 mmol, 6 mol%, M = 256.94 g/mol) de triflate d'argent dans 1 mL de méthanol distillé, le composé **446** (42 mg, 84%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁹⁰

Conditions HPLC : Chiralcel AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH (95:5), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention : 9.2 min. et 9.9 min, *ee* 0%.

Partie C – Cycloisomérisations domino stéréosélectives d'énynes-1,6 par des complexes de platine.

Mode opératoire [7] : Préparation des complexes de platine.

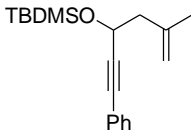
Sous atmosphère inerte sont introduits le chlorure de platine (II) (1 éq.), la diphosphine (1 éq.) et l'acétone dégazée (1 M/réactifs). Le milieu réactionnel est porté au reflux jusqu'à conversion complète. Une fois la réaction terminée, du pentane est ajouté pour faire précipiter le complexe s'il est soluble. Le surnageant est éliminé et le précipité obtenu est lavé avec du pentane, puis séché sous pression réduite.

Mode opératoire [8] : Procédé combinatoire pour les réactions d'hydroarylation/cyclisation.

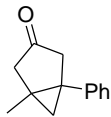
Sous atmosphère inerte sont introduits l'hexafluoroantimonate d'argent (12.5 mol%), le complexe de platine (5 mol%) et le 1,4-dioxane dégazé dans les piluliers réacteurs. Les différents milieux réactionnels sont agités à t.a. pendant quinze minutes. Les ligands monodentes (5.5 mol%) sont ensuite introduits à t.a. dans chaque réacteur et les milieux réactionnels sont portés à 60°C (bain d'huile) pendant trente minutes. Après refroidissement des réacteurs à l'air, le nucléophile (3 éq.) et le substrat (1 éq.) sont introduits dans chacun d'entre eux et les réactions sont portées à 60°C dans le même bain d'huile pendant dix-huit heures. Chaque milieu réactionnel est ensuite filtré sur une cartouche de 8mm de diamètre (GRACE®, Extract Clean™ 8mL Filter, réf. 211108) et remplie de deux centimètres de silice avec un volume d'un éluant *n*-hexane/*i*-PrOH approprié (selon la combinaison substrat/nucléophile) afin d'éliminer l'excès de nucléophile et le réactif restant. Une seconde filtration avec un volume précis du même éluant de qualité HPLC est réalisée pour récupérer le produit, qui peut alors directement injecté en HPLC chirale pour déterminer l'excès énantiomérique.

Mode opératoire [9] : Procédé combinatoire pour les réactions de cycloisomérisation d'ényne-1,5.

Sous atmosphère inerte sont introduits l'hexafluoroantimonate d'argent (5.5 ou 12.5 mol%), le complexe de platine (5 mol%) et le 1,4-dioxane dégazé dans les piluliers réacteurs. Les différents milieux réactionnels sont agités à t.a. pendant quinze minutes. Les ligands monodentes (5.5 mol%) sont ensuite introduits à t.a. dans chaque réacteur si nécessaire et les milieux réactionnels sont portés à 60°C (bain d'huile) pendant trente minutes. Après refroidissement des réacteurs à l'air, le substrat (1 éq.) est introduit dans chacun d'entre eux et les réactions sont portées à 60°C dans le même bain d'huile pendant vingt-quatre heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à t.a. puis du TBAF en solution 1M dans le THF (1 éq.) est introduit. Chaque réaction est laissée une heure à t.a. puis chaque milieu réactionnel est ensuite filtré sur une cartouche de 8mm de diamètre (GRACE®, Extract Clean™ 8mL Filter, réf. 211108) et remplie de deux centimètres de silice avec un volume d'un éluant *n*-hexane/*i*-PrOH approprié (selon la combinaison substrat/nucléophile) afin d'éliminer l'excès de nucléophile et le réactif restant. Une seconde filtration avec un volume précis du même éluant de qualité HPLC est réalisée pour récupérer le produit, qui peut alors directement injecté en HPLC chirale pour déterminer l'excès énantiomérique.

127	<i>tert</i> -butyl-diméthyl-(3-méthyl-1-phényléthyanyl-but-3-ényloxy)-silane
	Formule brute : C ₁₉ H ₂₈ OSi Masse molaire : 300.51 g · mol ⁻¹ R _f = 0.80 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

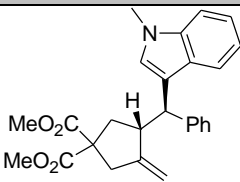
Le mode de préparation du composé **127**, les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁹

128	1-méthyl-5-phénylbicyclo[3.1.0]hexan-3-one
	Formule brute : C ₁₃ H ₁₄ O Masse molaire : 186.25 g · mol ⁻¹ R _f = 0.08 (cyclohexane ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[9]** à partir de 0.1 mL (0.1 mmol, 1 éq., M = 301.52 g/mol, C = 1 M dans le 1,4-dioxane) de composé **127**, de 0.005 mmol (5 mol%) de complexes de platine, de 2.0 mg (0.055 mmol, 12.5 mol%, M = 343.62 g/mol) d'hexafluoroantimonate d'argent, de 0.055 mmol (5.5 mol%) de ligand monodente et de 0.1 mL (0.1 mmol, 1 éq., C = 1 M dans le THF) de TBAF dans 0.4 mL de 1,4-dioxane dégazé, le milieu réactionnel est filtré une première fois sur cartouche (ø 8 mm) remplie de 2 cm de silice avec 3 mL d'un éluant *n*-hexane/*i*-PrOH HPLC (90:10). Une seconde filtration de la cartouche avec 3 mL du même éluant permet d'obtenir le composé **128** en solution à injecter en HPLC chirale.

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.⁶⁹

Conditions HPLC : Chiralpak IA, *n*-hexane/*i*-PrOH (90:10), débit 1 mL/min., détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention : 4.6 min. et 4.9 min.

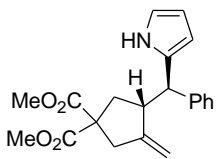
305	3-méthylène-4-[(1-méthyl-1H-indol-3-yl)-phénylméthyl]-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : C ₂₆ H ₂₇ NO ₄ Masse molaire : 417.50 g · mol ⁻¹ R _f = 0.54 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[8]** à partir de 0.1 mL (0.175 mmol, 1 éq., M = 286.32 g/mol, C = 1.75 M dans le 1,4-dioxane) de composé **7**, de 66 µL (0.53 mmol, 3 éq., M = 131.18 g/mol, d = 1.048) de 1-méthylindole, de 0.009 mmol (5 mol%) de complexes de platine, de 7.5 mg (0.022 mmol, 12.5 mol%, M = 343.62 g/mol) d'hexafluoroantimonate d'argent et de 0.01 mmol (5.5 mol%) de ligand monodente dans 0.2 mL de 1,4-dioxane dégazé, le milieu réactionnel est filtré une première fois sur cartouche (ø 8 mm) remplie de 2 cm de silice avec 6 mL d'un éluant *n*-hexane/*i*-PrOH HPLC

(90:10). Une seconde filtration de la cartouche avec 4 mL du même éluant permet d'obtenir le composé **305** en solution à injecter en HPLC chirale.

Données spectroscopiques : voir Partie B.

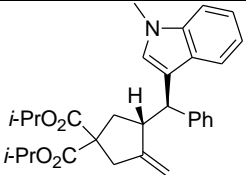
Conditions HPLC : Chiralpak IC, *n*-hexane/*i*-PrOH (90:10), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention : 6.8 min. et 10.6 min.

429a	3-méthylène-4-[phényl-(1H-pyrrol-2-yl)-méthyl]-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle
	Formule brute : $C_{21}H_{23}NO_4$ Masse molaire : $353.41 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.18$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[8]** à partir de 0.1 mL (0.175 mmol, 1 éq., $M = 286.32 \text{ g/mol}$, $C = 1.75 \text{ M}$ dans le 1,4-dioxane) de composé **7**, de 36 μL (0.53 mmol, 3 éq., $M = 67.09 \text{ g/mol}$, $d = 0.970$) de pyrrole distillé, de 0.009 mmol (5 mol%) de complexes de platine, de 7.5 mg (0.022 mmol, 12.5 mol%, $M = 343.62 \text{ g/mol}$) d'hexafluoroantimonate d'argent et de 0.01 mmol (5.5 mol%) de ligand monodente dans 0.2 mL de 1,4-dioxane dégazé, le milieu réactionnel est filtré une première fois sur cartouche ($\varnothing 8$ mm) remplie de 2 cm de silice avec 7 mL d'un éluant *n*-hexane/*i*-PrOH HPLC (90:10). Une seconde filtration de la cartouche avec 3 mL du même éluant permet d'obtenir le composé **429a** en solution à injecter en HPLC chirale.

Données spectroscopiques : voir Partie B.

Conditions HPLC : Chiralpak IA, *n*-hexane/*i*-PrOH (90:10), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention : 7.8 min. et 8.3 min.

432	3-méthylène-4-[(1-méthyl-1H-indol-3-yl)-phénylméthyl]-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de di-<i>iso</i>-propyle
	Formule brute : $C_{30}H_{35}NO_4$ Masse molaire : $473.60 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.48$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[8]** à partir de 0.1 mL (0.175 mmol, 1 éq., $M = 342.45 \text{ g/mol}$, $C = 1.75 \text{ M}$ dans le 1,4-dioxane) de composé **361**, de 66 μL (0.53 mmol, 3 éq., $M = 131.18 \text{ g/mol}$, $d = 1.048$) de 1-méthylindole, de 0.009 mmol (5 mol%) de complexes de platine, de 7.5 mg (0.022 mmol, 12.5 mol%, $M = 343.62 \text{ g/mol}$) d'hexafluoroantimonate d'argent et de 0.01 mmol (5.5 mol%) de ligand monodente dans 0.2 mL de 1,4-dioxane dégazé, le milieu réactionnel est filtré une première fois sur cartouche ($\varnothing 8$ mm) remplie de 2 cm de silice avec 5 mL d'un éluant *n*-hexane/*i*-PrOH HPLC (95:5). Une seconde filtration de la cartouche avec 2 mL du même éluant permet d'obtenir le composé **432** en solution à injecter en HPLC chirale.

Données spectroscopiques : voir Partie B.

Conditions HPLC : Chiralpak IA, *n*-hexane/*i*-PrOH (95:5), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm.
Temps de rétention : 5.6 min. et 6.0 min.

(R)- 471PtCl ₂	[(R)-BINAP]PtCl ₂
	Formule brute : C ₄₄ H ₃₂ Cl ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 888.66 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f ((R)-BINAP) = 0.60

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 26.6 mg (0.1 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 62.3 mg (0.1 mmol, 1 éq., M = 622.89 g/mol) de (R)-BINAP dans 1 mL d'acétone dégazée, le complexe (R)-471PtCl₂ (89 mg, 100%) est isolé sous la forme d'un solide blanc après précipitation.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 6.66-6.83 (m, 8H), 7.12 (ddd, *J* = 1.2, 6.8, 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.78 (m, 18H), 7.80-7.81 (m, 4H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 76.6, 121.5, 122.4, 126.6, 127.2, 127.7, 127.6, 127.8, 128.1, 129.0, 130.3, 131.0, 133.0, 133.8, 134.7, 135.5, 138.7.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 9.96 (s, ¹*J*(³¹P-¹⁹⁵Pt) = 3673 Hz).

(R)- 472PtCl ₂	[(R)-4-MeO-3,5-(<i>t</i> -Bu) ₂ C ₆ H ₂ -MeOBIPHEP]PtCl ₂
	Formule brute : C ₇₄ H ₁₀₄ Cl ₂ O ₆ P ₂ Pt Masse molaire : 1417.55 g · mol ⁻¹

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 47.9 mg (0.18 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 207.3 mg (0.18 mmol, 1 éq., M = 1151.60 g/mol) de (R)-4-MeO-3,5-(*t*-Bu)₂C₆H₂-MeOBIPHEP dans 1.8 mL d'acétone dégazée, le complexe (R)-472PtCl₂ (230 mg, 90%) est isolé sous la forme d'un solide jaune après précipitation.

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C, ³¹P et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁵⁴

(S)- 473PtCl ₂	[(R)-4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -MeOBIPHEP]PtCl ₂
	Formule brute : C ₄₂ H ₂₈ Cl ₂ F ₁₂ O ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 1120.58 g · mol ⁻¹

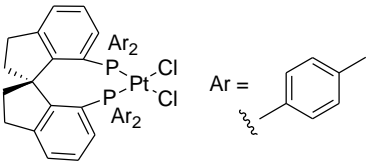
³⁵⁴ C. Liu, X. Han, X. Wang, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 3700.

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 46 mg (0.171 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 146 mg (0.171 mmol, 1 éq., M = 854.60 g/mol) de (*R*)-4-CF₃-C₆H₄-MeOBIPHEP dans 1.5 mL d'acétone dégazée, le complexe (**S**)-473PtCl₂ (141.8 mg, 74%) est isolé sous la forme d'un solide beige après précipitation.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.51 (s, 6H), 6.60 (dd, *J* = 8.1, 11.4 Hz, 2H), 7.01 (td, *J* = 2.7, 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.97 (sl, 4.48).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 55.2, 113.3, 121.5, 124.6, 125.2, 126.5, 128.2, 130.2, 133.0 (d, *J* = 41 Hz), 133.6 (d, *J* = 33 Hz), 135.5, 157.6.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 8.40 (s, ¹*J*(³¹P-¹⁹⁵Pt) = 3620 Hz).

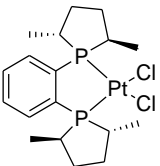
(<i>S</i>)- 474PtCl ₂	[(<i>S</i>)-Tol-SDP]PtCl ₂
	Formule brute : C ₄₅ H ₄₂ Cl ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 910.75 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f ((<i>S</i>)-Tol-SDP) = 0.78

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 20.6 mg (0.078 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 50 mg (0.078 mmol, 1 éq., M = 644.76 g/mol) de (*S*)-Tol-SDP dans 0.8 mL d'acétone dégazée, le complexe (**S**)-474PtCl₂ (63.6 mg, 90%) est isolé sous la forme d'un solide blanc après précipitation.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 6.80-6.88 (m, 6H), 7.07-7.18 (m, 8H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.73-7.80 (m, 4H).

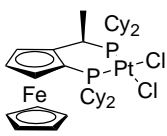
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 21.3, 21.4, 29.9, 37.6, 65.0, 126.9, 128.0, 128.6, 134.2, 135.5, 140.1, 140.5, 145.5, 148.4.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 14.99 (s, ¹*J*(³¹P-¹⁹⁵Pt) = 3630 Hz).

(<i>R,R</i>)- 475PtCl ₂	[(<i>R,R</i>)-MeDuPhos]PtCl ₂
	Formule brute : C ₁₈ H ₂₈ Cl ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 572.35 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f ((<i>R,R</i>)-MeDuPhos) = 0.74

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 30 mg (0.113 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 34.6 mg (0.113 mmol, 1 éq., M = 644.76 g/mol) de (*R,R*)-MeDuPhos dans 1.1 mL d'acétone dégazée, le complexe (**R,R**)-475PtCl₂ (63.1 mg, 98%) est isolé sous la forme d'un solide gris après précipitation.

Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁵⁵

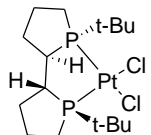
(<i>R,S</i>)- 476PtCl ₂	[(<i>R,S</i>)-CyJosiPhos]PtCl ₂
	Formule brute : C ₃₆ H ₅₆ Cl ₂ FeP ₂ Pt Masse molaire : 872.61 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f ((<i>R,S</i>)-CyJosiPhos) = 0.56

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 21.9 mg (0.082 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 50 mg (0.082 mmol, 1 éq, M = 618.73 g/mol) de (*R,S*)-CyJosoPhos dans 0.8 mL d'acétone dégazée, le complexe (***R,S***)-476PtCl₂ (62.4 mg, 87%) est isolé sous la forme d'un solide orange après précipitation.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.95-2.39 (m, 44H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.60-3.75 (m, 2H), 4.26 (s, 5H), 4.46 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.82 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD₂Cl₂) : δ 15.9, 26.0, 26.2, 26.6, 26.7, 26.8, 26.9, 27.0, 27.2, 27.3, 27.7, 27.8, 28.1, 28.6, 29.1, 29.5, 29.9, 30.3, 30.4, 30.8, 34.2, 34.9, 35.2, 36.1, 36.4, 39.7, 40.0, 67.3, 69.2, 69.3, 69.3, 70.0, 72.9, 77.9, 93.9.

RMN ^{31}P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 8.33 (d, $^1J(^{31}\text{P}-^{195}\text{Pt}) = 3533$ Hz, $^4J(^{31}\text{P}-^{31}\text{P}) = 13.7$ Hz), 54.09 (d, $^1J(^{31}\text{P}-^{195}\text{Pt}) = 3696$ Hz, $^4J(^{31}\text{P}-^{31}\text{P}) = 13.6$ Hz).

(<i>S,S,R,R</i>)- 477PtCl ₂	[(<i>S,S,R,R</i>)-TangPhos]PtCl ₂
	Formule brute : C ₁₆ H ₃₂ Cl ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 552.36 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV).

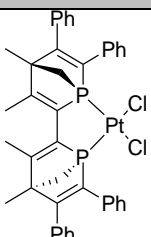
En suivant le mode opératoire [7] à partir de 27.9 mg (0.105 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 30 mg (0.105 mmol, 1 éq, M = 286.37 g/mol) de (*S,S,R,R*)-TangPhos dans 1.1 mL d'acétone dégazée, le complexe (***S,S,R,R***)-477PtCl₂ (58 mg, 100%) est isolé sous la forme d'un solide gris après précipitation.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.31 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.57-1.64 (m, 6H), 2.33-2.44 (m, 6H), 2.50-2.90 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) : δ 25.3, 25.7, 26.9, 29.0, 33.2, 33.6, 35.3, 44.3, 49.3.

RMN ^{31}P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 91.37 (s, $^1J(^{31}\text{P}-^{195}\text{Pt}) = 3527$ Hz).

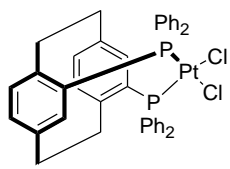
³⁵⁵ D. K. Wicht, M. A. Zhuravel, R. V. Gregush, D. S. Glueck, I. A. Guzei, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, *Organometallics*, **1998**, *17*, 1412.

(+)- 478PtCl ₂	[(+)-Bipnor]PtCl ₂
	Formule brute : C ₄₀ H ₃₆ Cl ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 844.65 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f ((<i>R,S</i>)-CyJosiPhos) = 0.30

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 23 mg (0.086 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 50 mg (0.086 mmol, 1 éq, M = 578.67 g/mol) de (+)-Bipnor dans 0.9 mL d'acétone dégazée, le complexe **(+)-478PtCl₂** (73 mg, 100%) est isolé sous la forme d'un solide jaune après précipitation.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.39 (s, 6H), 2.28 (s, 6H), 2.50 (dd, *J* = 1.5, 10.2 Hz, 2H), 3.00 (dd, *J* = 4.2, 10.2 Hz, 2H), 6.95-6.98 (m, 4H), 7.11-7.20 (m, 6H), 7.29-7.39 (m, 6H), 7.49-7.52 (m, 4H).

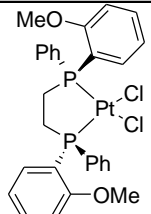
RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 59.79 (s, ¹*J*(³¹P-¹⁹⁵Pt) = 3636 Hz).

(<i>S</i>)- 479PtCl ₂	[(<i>S</i>)-PhanePhos]PtCl ₂
	Formule brute : C ₄₀ H ₃₄ Cl ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 842.63 g · mol ⁻¹ R _f = 0.09 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f ((<i>S</i>)-PhanePhos) = 0.67

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 23.1 mg (0.087 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 50 mg (0.087 mmol, 1 éq, M = 576.65 g/mol) de (*S*)-PhanePhos dans 0.9 mL d'acétone dégazée, le complexe **(*S*)-479PtCl₂** (68 mg, 93%) est isolé sous la forme d'un solide blanc après précipitation.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.90-1.98 (m, 4H), 2.45-2.67 (m, 4H), 6.36 (dd, *J* = 4.5, 8.1 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.28-7.60 (m, 18H), 7.98-8.04 (m, 4H).

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 24.03 (s, ¹*J*(³¹P-¹⁹⁵Pt) = 3885 Hz).

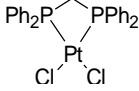
(<i>R,R</i>)- 480PtCl ₂	[(<i>R,R</i>)-Dipamp]PtCl ₂
	Formule brute : C ₂₈ H ₂₈ Cl ₂ O ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 724.45 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f ((<i>R,R</i>)-Dipamp) = 0.25

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 29 mg (0.109 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 50 mg (0.109 mmol, 1 éq, M = 458.47 g/mol) de (*R,R*)-Dipamp dans 1.1

mL d'acétone dégazée, le complexe **(R,R)-480PtCl₂** (79 mg, 100%) est isolé sous la forme d'un solide blanc après précipitation.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.68-2.73 (m, 4H), 3.72 (s, 6H), 5.84-5.87 (m, 2H), 6.55-6.58 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.80-7.93 (m, 8H).

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 45.88 (s, ¹J(³¹P-¹⁹⁵Pt) = 2405 Hz).

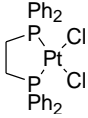
481PtCl ₂	dppmPtCl ₂
	Formule brute : C ₂₅ H ₂₂ Cl ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 650.37 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f (dppm) = 0.54

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 34.6 mg (0.130 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 50 mg (0.130 mmol, 1 éq, M = 384.40 g/mol) de diphénylphosphinométhane dans 1.3 mL d'acétone dégazée, le complexe **481PtCl₂** (84.2 mg, 100%) est isolé sous la forme d'un solide blanc après précipitation.

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) : δ 4.47 (t, ¹J(¹H-³¹P) = 11.1 Hz, 2H), 7.48-7.58 (m, 12H), 7.90-7.96 (m, 8H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂) : δ 44.1 (t, ¹J(¹³C-³¹P) = 34.4 Hz), 127.2 (t, ¹J(¹³C-³¹P) = 30.9 Hz), 129.5, 129.6, 129.6, 132.8, 133.2, 133.2, 133.3.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CD₂Cl₂) : δ -64.14 (s, ¹J(³¹P-¹⁹⁵Pt) = 3078 Hz).

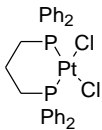
482PtCl ₂	dppePtCl ₂
	Formule brute : C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 664.40 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f (dppe) = 0.60

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 33.4 mg (0.125 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 50 mg (0.125 mmol, 1 éq, M = 398.43 g/mol) de diphénylphosphinoéthane dans 1.3 mL d'acétone dégazée, le complexe **482PtCl₂** (82.6 mg, 99%) est isolé sous la forme d'un solide blanc après précipitation.

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) : δ 2.32-2.38 (m, 4H), 7.50-7.58 (m, 12H), 7.82-7.87 (m, 8H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₂Cl₂) : δ 15.4, 30.0, 127.1, 127.7, 129.1, 129.3, 132.4, 133.8, 133.9.

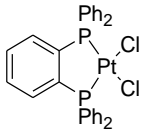
RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 41.30 (s, ¹J(³¹P-¹⁹⁵Pt) = 3620 Hz).

483PtCl ₂	dpppPtCl ₂
	Formule brute : C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 678.43 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f (dppp) = 0.72

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 32.2 mg (0.121 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 50 mg (0.121 mmol, 1 éq, M = 412.46 g/mol) de diphénylphosphinopropane dans 1.2 mL d'acétone dégazée, le complexe **483PtCl₂** (76.4 mg, 93%) est isolé sous la forme d'un solide blanc après précipitation.

RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) : δ 1.98-2.18 (m, 2H), 2.44-2.64 (m, 4H), 7.38-7.46 (m, 12H), 7.74-7.80 (m, 8H).

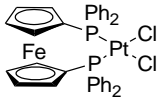
RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ -5.49 (s, ¹J(³¹P-¹⁹⁵Pt) = 3408 Hz).

484PtCl ₂	dppbzPtCl ₂
	Formule brute : C ₃₀ H ₂₄ Cl ₂ P ₂ Pt Masse molaire : 712.44 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f (dppbz) = 0.73

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 29.8 mg (0.112 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 50 mg (0.112 mmol, 1 éq, M = 446.47 g/mol) de diphénylphosphinobenzène dans 1.1 mL d'acétone dégazée, le complexe **484PtCl₂** (76.6 mg, 96%) est isolé sous la forme d'un solide blanc après précipitation.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶) : δ 7.46-7.50 (m, 8H), 7.54-7.58 (m, 8H), 7.72-7.77 (m, 8H).

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 40.89 (s, ¹J(³¹P-¹⁹⁵Pt) = 3864 Hz).

485PtCl ₂	dppfPtCl ₂
	Formule brute : C ₃₄ H ₂₈ Cl ₂ FeP ₂ Pt Masse molaire : 820.36 g · mol ⁻¹ R _f = 0.00 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; I ₂ ; UV). R _f (dppf) = 0.72

En suivant le mode opératoire [7] à partir de 24 mg (0.09 mmol, 1 éq., M = 266.00 g/mol) de chlorure de platine (II) et de 50 mg (0.09 mmol, 1 éq, M = 554.40 g/mol) de

diphénylphosphinoferrocène dans 0.9 mL d'acétone dégazée, le complexe **485**PtCl₂ (62.8 mg, 86%) est isolé sous la forme d'un solide jaune après précipitation.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 4.18 (s, 4H), 4.36 (s, 4H), 7.34-7.49 (m, 12H), 7.83-7.90 (m, 8H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 73.8, 75.9, 127.9, 128.0, 130.5, 131.2, 134.9, 135.0.

RMN ³¹P (121.5 MHz, CDCl₃) : δ 13.19 (s, ¹J(³¹P-¹⁹⁵Pt) = 3768 Hz).

501	3-méthylène-4-[(1-méthyl-1H-indol-3-yl)-phénylméthyl]-cyclopentane-1,1-dicarboxylate de di-<i>tert</i>-butyle
	<p>Formule brute : C₃₂H₃₉NO₄</p> <p>Masse molaire : 501.66 g · mol⁻¹</p> <p>R_f = 0.21 (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).</p>

En suivant le mode opératoire **[8]** à partir de 65 mg (0.175 mmol, 1 éq., M = 370.48 g/mol) de composé **362**, de 66 µL (0.53 mmol, 3 éq., M = 131.18 g/mol, d = 1.048) de 1-méthylindole, de 0.009 mmol (5 mol%) de complexes de platine, de 7.5 mg (0.022 mmol, 12.5 mol%, M = 343.62 g/mol) d'hexafluoroantimonate d'argent et de 0.01 mmol (5.5 mol%) de ligand monodente dans 0.3 mL de 1,4-dioxane dégazé, le milieu réactionnel est filtré une première fois sur cartouche (ø 8 mm) remplie de 2 cm de silice avec 5 mL d'un éluant *n*-hexane/*i*-PrOH HPLC (95:5). Une seconde filtration de la cartouche avec 2 mL du même éluant permet d'obtenir le composé **501** en solution à injecter en HPLC chirale.

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁶

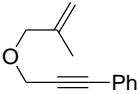
Conditions HPLC : Chiralpak IA, *n*-hexane/*i*-PrOH (95:5), débit 1 mL/min., détection UV λ = 215 nm. Temps de rétention : 4.6 min. et 5.3 min.

502	3-[(4,4-bis-benzènesulfonyl-2-méthylènegcyclopentyl)-phénylméthyl]-2,5-diméthylfuran
	<p>Formule brute : C₃₁H₃₀O₅S₂</p> <p>Masse molaire : 546.70 g · mol⁻¹</p> <p>R_f = 0.30 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).</p>

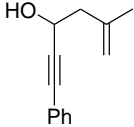
En suivant le mode opératoire **[8]** à partir de 78.8 mg (0.175 mmol, 1 éq., M = 450.30 g/mol) de composé **306**, de 57 µL (0.53 mmol, 3 éq., M = 96.13 g/mol, d = 0.890) de 2,5-diméthylfuran, de 0.009 mmol (5 mol%) de complexes de platine, de 7.5 mg (0.022 mmol, 12.5 mol%, M = 343.62 g/mol) d'hexafluoroantimonate d'argent et de 0.01 mmol (5.5 mol%) de ligand monodente dans 0.3 mL de 1,4-dioxane dégazé, le milieu réactionnel est filtré une première fois sur cartouche (ø 8 mm) remplie de 2 cm de silice avec 5 mL d'un éluant *n*-hexane/*i*-PrOH HPLC (90:10). Une seconde filtration de la cartouche avec 5 mL du même éluant permet d'obtenir le composé **502** en solution à injecter en HPLC chirale.

Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹²⁶

Conditions HPLC : Chiralpak IA, *n*-hexane/*i*-PrOH (60:40), débit 1 mL/min., détection UV $\lambda = 215$ nm. Temps de rétention : 8.2 min. et 9.8 min.

503	[3-(2-méthylallyloxy)-prop-1-ynyl]-benzène
	Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}$ Masse molaire : $186.25 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.77$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le mode de préparation du composé **503**, les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.¹⁹⁵

504	5-méthyl-1-phényl-hex-5-èn-1-yn-3-ol
	Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}$ Masse molaire : $186.25 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.76$ (cyclohexane/ <i>i</i> -Pr $_2$ O, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Dans un ballon sous atmosphère inerte sont solubilisés 5.6 g (30 mmol, 1 éq., $M = 186.25 \text{ g/mol}$) de composé **503** dans 150 mL de THF fraîchement distillé. La solution est refroidie à -78°C (bain acétone/azote) puis 13 mL (30 mmol, 1 éq., $C = 2.3 \text{ M}$ dans l'hexane) de *n*-butyllitium sont introduit au goutte à goutte. La réaction est laissée sous agitation à -78°C . La réaction est contrôlée par CCM jusqu'à conversion totale. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et la phase aqueuse est extraite deux fois au MTBE. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium anhydre. La phase organique résultante est alors filtrée et le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite. Le composé **504** (4.4 g, 78%) est obtenu sous la forme d'une huile jaune après purification par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.85 (s, 3H), 2.55 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.74 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 22.7, 46.2, 60.9, 84.9, 89.8, 114.4, 122.6, 128.3, 128.4, 131.7, 141.0.

Chapitre 2 : Halocarbocyclisation d'ènynes-1,5

Mode opératoire [10] : Addition nucléophile sur les dérivés carbonyles ou bromés.

Sous atmosphère inerte sont introduits le 1-triméthylsilyl-1-propyne ou le 1-triméthylsilyl-1-hexyne (1 éq.) et le THF distillé. Après refroidissement du milieu réactionnel à -78°C (bain acétone/azote), du *n*-butyllithium (1.1 éq.) est additionné goutte à goutte et la solution formée est laissée sous agitation à -78°C pendant trente minutes. Une solution d'aldéhyde, préalablement distillé sur hydrure de calcium, de cétone ou de bromure de prényle (1.1 éq.) dans le THF est canulée sur la solution de 1-triméthylsilyl-1-propyne puis le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante. La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion totale. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther di-*iso*-propylique. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous vide sans chauffer. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Mode opératoire [11] : Réaction de couplage de Sonogashira en présence de carbonate d'argent.

Le carbonate d'argent (0.4 éq.) et le bromure de tétrabutylammonium (TBAB, 1.1 éq.) sont mis en suspension dans le THF distillé sous atmosphère inerte. A ce mélange sont additionnés l'iodure d'aryle (1.2 éq.) et le substrat (1 éq.) dilué dans le THF. Après cinq minutes d'agitation à température ambiante, l'acétate de palladium (II) (2 mol%) et la triphénylphosphine (10 mol%) sont introduites et le milieu réactionnel est chauffé à 60°C. La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion totale. Une solution saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée au mélange réactionnel et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Mode opératoire [12] : Réaction de déprotection d'un groupement silylé.

Le substrat (1 éq.) est mis en solution dans du THF et du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF, 1.05 éq.) est ajouté. Le mélange est agité à température ambiante. La réaction est suivie par CCM jusqu'à conversion complète. Le milieu réactionnel est hydrolysé et la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice si nécessaire.

Mode opératoire [13] : Réaction de protection d'un alcool sous la forme d'un ester.

Le substrat (1 éq.) est mis en solution dans la pyridine distillée sous atmosphère inerte et le milieu est porté à 0°C (bain eau/glace). Le chlorure de benzoyle ou d'acétyle (1.5 éq.), préalablement distillé sur hydrure de calcium, est ensuite introduit à l'aide d'une seringue et l'agitation est maintenue à température ambiante. La réaction est contrôlée par CCM jusqu'à conversion complète. Le milieu réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées successivement avec une solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique, une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis

concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Mode opératoire [14] : Réaction de protection d'un alcool sous la forme d'un éther benzyle.

Le substrat (1 éq.) est mis en solution dans du THF distillé sous atmosphère inerte. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C (bain eau/glace) sous agitation et de l'hydrure de sodium est introduit par petites portions. Lorsque le dégagement gazeux a cessé, du bromure de benzyle (1.2 éq.) est ajouté à la suspension. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM jusqu'à conversion complète. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Mode opératoire [15] : Réaction de protection d'un alcool sous la forme d'un éther *p*-méthoxybenzyle.

Le substrat (1 éq.) est mis en solution dans du THF distillé sous atmosphère inerte puis est additionné de l'iodure de sodium (1.2 éq.). Le milieu réactionnel est ensuite refroidi à 0°C (bain eau/glace) sous agitation et de l'hydrure de sodium est introduit par petites portions. Lorsque le dégagement gazeux a cessé, du chlorure de *p*-méthoxybenzyle (PMBCl, 1.2 éq.) est ajouté à la suspension. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM jusqu'à conversion complète. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Mode opératoire [16] : Réaction de protection d'un alcool par un groupement silylé.

Le substrat (1 éq.) et l'imidazole (2 éq.) sont mis en solution dans du DMF anhydre sous atmosphère inerte. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C (bain eau/glace) puis le chlorure de silyle (1.5 éq.) est introduit. Le milieu réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante. L'avancement de la réaction est contrôlé régulièrement par CCM jusqu'à conversion complète. Le mélange est ensuite hydrolysé et la phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'éther di-*iso*-propylique. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice si nécessaire.

Mode opératoire [17] : Autre méthode de protection d'un alcool par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle.

Le substrat (1 éq.) est mis en solution dans du dichlorométhane distillé sous atmosphère inerte. De la 2,6-lutidine (2 éq.) est ajoutée et le mélange réactionnel est refroidi à -78°C (bain acétone/azote) puis le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle (1.5 éq.) est introduit lentement. Le milieu réactionnel est ensuite laissé sous agitation à -78°C pendant deux heures puis à température ambiante. L'avancement de la réaction est contrôlé régulièrement par CCM jusqu'à conversion complète. Le mélange est ensuite hydrolysé et la phase aqueuse est extraite deux fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse

saturée de chlorure de sodium. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Mode opératoire [18] : Réaction d'iodocarbocyclisation d'énynes-1,5.

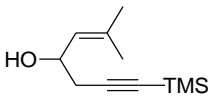
Sous atmosphère inerte, le substrat (1 éq.) est solubilisé à température ambiante dans du dichlorométhane distillé (0.1 M). Le *N*-iodosuccinimide (NIS, 1.2 éq.) est introduit en une fois et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante. La réaction est contrôlée par CCM jusqu'à conversion complète. Le milieu réactionnel est filtré sur un lit de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5). Le filtrat est concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne si nécessaire.

Mode opératoire [19] : Réaction de Suzuki-Miyaura.

Sous atmosphère inerte, une solution de Pd(dba)₂ (6 mol%) et de tricyclohexylphosphine (11 mol%) dans du 1,4-dioxane est préparée et mise sous agitation pendant dix minutes à température ambiante. Le carbonate de césium (5.5 éq.), le substrat (1 éq.) et l'acide boronique (2.2 éq.) sont ensuite introduits dans le milieu réactionnel qui est ensuite porté à t.a. ou 80°C. La réaction est contrôlée par CCM jusqu'à conversion complète. Le mélange est ensuite traité avec une solution saturée de chlorure de sodium et la phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'éther di-*iso*-propylique. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Mode opératoire [20] : Variation de la réaction de Sonogashira.

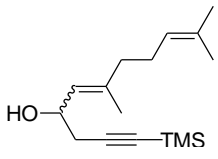
Sous atmosphère inerte, une solution de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%) et de triphénylphosphine (30 mol%) dans la triéthylamine est préparée et mise sous agitation pendant dix minutes à température ambiante. L'iodure de cuivre (20 mol%), le substrat (1 éq.) et l'alcyne (1.2 éq.) sont ensuite introduits dans le milieu réactionnel qui est ensuite porté à 50°C ou 80°C. La réaction est contrôlée par CCM jusqu'à conversion complète. Le mélange est ensuite hydrolysé et la phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'éther di-*iso*-propylique. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

585	6-méthyl-1-triméthylsilylhept-5-èn-1-yn-4-ol
	Formule brute : C ₁₁ H ₂₀ OSi Masse molaire : 196.36 g · mol ⁻¹ R _f = 0.24 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [10] à partir de 3 mL (20 mmol, 1 éq., M = 112.24 g/mol, d = 0.75) de 1-triméthylsilyl-1-propyne, de 9 mL (22 mmol, 1.1 éq., C = 2.5 mol/L) de *n*-butyllithium et de 2.1 mL (22 mmol, 1.1 éq., M = 84.12 g/mol, d = 0.88) de 3-méthylbut-2-ènal dans 20 mL de THF, le composé **585** (2.8 g, 71%) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.15 (s, 9H), 1.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.43-4.55 (m, 1H), 5.16-5.27 (m, 1H).

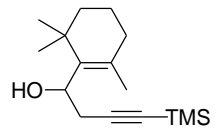
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 0.0, 19.9, 25.7, 27.6, 55.2, 80.2, 88.5, 113.7, 132.8.

586	6,10-diméthyl-1-triméthylsilanylundeca-5,9-dièn-1-yn-4-ol
	Formule brute : C ₁₆ H ₂₈ OSi Masse molaire : 264.48 g · mol ⁻¹ R _f = 0.12 (éther de pétrole/CH ₂ Cl ₂ , 1/1 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[10]** à partir de 3 mL (20 mmol, 1 éq., M = 112.24 g/mol, d = 0.75) de 1-triméthylsilyl-1-propyne, de 9 mL (22 mmol, 1.1 éq., C = 2.5 mol/L) de *n*-butyllithium et de 3.8 mL (22 mmol, 1.1 éq, M = 152.24 g/mol, d = 0.888) de citral dans 20 mL de THF, le composé **586** (3.5 g, 66%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/CH₂Cl₂ 50:50).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.15 (s, 9H), 1.60 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.89-2.12 (m, 4H), 2.43 (dd, *J* = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 4.47-4.52 (m, 1H), 5.09-5.12 (m, 1H), 5.21-5.26 (m, 1H).

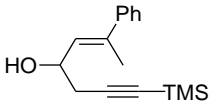
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 0.0, 16.8, 17.6, 23.3, 25.6, 26.3, 26.5, 29.2, 32.4, 39.4, 66.4, 66.8, 77.1, 86.9, 103.1, 123.8, 125.6, 126.6, 139.8, 140.1. Certains signaux sont dédoublés en raison de la présence de deux diastéréoisomères (*E*) et (*Z*).

587	1-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ènyl)-4-triméthylsilanylbut-3-yn-1-ol
	Formule brute : C ₁₆ H ₂₈ OSi Masse molaire : 264.48 g · mol ⁻¹ R _f = 0.30 (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[10]** à partir de 3 mL (20 mmol, 1 éq., M = 112.24 g/mol, d = 0.75) de 1-triméthylsilyl-1-propyne, de 10 mL (22 mmol, 1.1 éq., C = 2.2 mol/L) de *n*-butyllithium et de 3.5 mL (22 mmol, 1.1 éq, M = 152.24 g/mol, d = 0.888) de β-cyclocitral dans 20 mL de THF, le composé **587** (3.95 g, 75%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.15 (s, 9H), 0.97 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.34-1.47 (m, 2H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.93 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 17.3, 3.6 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 17.3, 10.5 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 10.5, 3.4, 2.2 Hz, 1H).

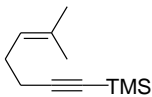
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 0.0, 19.0, 20.9, 27.8, 28.4, 32.6, 33.8, 34.4, 39.6, 69.1, 86.6, 104.4, 132.4, 137.4.

588	6-phényl-1-triméthylsilylanylhept-5-èn-1-yn-4-ol
	Formule brute : C ₁₆ H ₂₂ OSi Masse molaire : 258.43 g · mol ⁻¹ R _f = 0.43 (éther de pétrole/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [10] à partir de 1 mL (6.8 mmol, 1 éq., M = 112.24 g/mol, d = 0.75) de 1-triméthylsilyl-1-propyne, de 3.4 mL (7.5 mmol, 1.1 éq., C = 2.2 mol/L) de *n*-butyllithium et de 1 g (7.5 mmol, 1.1 éq, M = 146.19 g/mol, d = 0.888) de 3-phénylbut-2-ènal dans 7 mL de THF, le composé **588** (1 g, 57%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.18 (s, 9H), 1.90 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.09-7.43 (m, 5H).

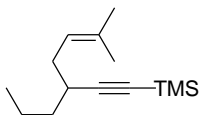
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 0.0, 20.9, 27.5, 60.3, 75.4, 87.6, 102.9, 126.4, 128.3, 128.9, 137.3, 138.2.

590	triméthyl-(6-méthylhept-5-èn-1-ynyl)-silane
	Formule brute : C ₁₁ H ₂₀ Si Masse molaire : 180.36 g · mol ⁻¹ R _f = 0.31 (éther de pétrole ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [10] à partir de 1.3 mL (8.9 mmol, 1 éq., M = 112.24 g/mol, d = 0.75) de 1-triméthylsilyl-1-propyne, de 7.0 mL (9.8 mmol, 1.1 éq., C = 1.4 mol/L) de *n*-butyllithium et de 1.2 mL (9.8 mmol, 1.1 éq, M = 149.03 g/mol, d = 1.281) de bromure de prényle dans 10 mL de THF, le composé **590** (1.05 g, 47%) est isolé sous la forme d'une huile jaune pâle par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.15 (s, 9H), 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.19-2.22 (m, 4H), 5.13-5.17 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 0.0, 17.7, 20.2, 25.5, 27.4, 84.2, 107.3, 122.6, 132.8.

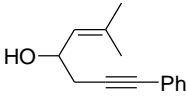
591	triméthyl-(6-méthyl-3-propylhept-5-èn-1-ynyl)-silane
	Formule brute : C ₁₄ H ₂₆ Si Masse molaire : 222.44 g · mol ⁻¹ R _f = 0.92 (éther de pétrole ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [10] à partir de 3.9 mL (19.4 mmol, 1 éq., M = 154.33 g/mol, d = 0.77) de 1-triméthylsilyl-1-hexyne, de 13.4 mL (21.4 mmol, 1.1 éq., C = 1.6 mol/L) de *n*-butyllithium et de 2.5 mL (21.4 mmol, 1.1 éq, M = 149.03 g/mol, d = 1.281) de bromure de prényle dans 30 mL de

THF, le composé **591** (1.84 g, 49%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.13 (s, 9H), 0.88-0.93 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.14-2.17 (m, 2H), 2.35 (quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H).

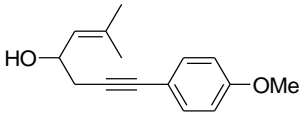
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 0.0, 13.7, 17.7, 20.2, 25.6, 32.6, 33.3, 36.2, 45.2, 46.9, 121.7, 132.7.

592	6-méthyl-1-phénylhept-5-èn-1-yn-4-ol
	Formule brute : C ₁₄ H ₁₆ O Masse molaire : 200.28 g · mol ⁻¹ R _f = 0.43 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[11]** à partir de 2.8 g (14.3 mmol, 1 éq., M = 196.36 g/mol) de composé **585**, de 62 mg (0.28 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 367 mg (0.14 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 1.6 g (5.72 mmol, 0.4 éq., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 5.1 g (15.7 mmol, 1.1 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 1.9 mL (17.2 mmol, 1.2 éq, M = 204.01 g/mol, d = 1.826) d'iodobenzène dans 15 mL de THF, le composé **592** (1.50 g, 54%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.74 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.97 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.56-4.64 (m, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 7.35-7.49 (m, 2H).

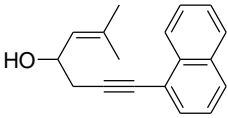
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 19.8, 25.6, 25.3, 66.8, 81.3, 91.9, 122.1, 122.7, 128.1, 128.2, 132.1, 133.9.

593	1-(4-méthoxyphényl)-6-méthylhept-5-èn-1-yn-4-ol
	Formule brute : C ₁₅ H ₁₈ O ₂ Masse molaire : 230.30 g · mol ⁻¹ R _f = 0.23 (éther de pétrole/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[11]** à partir de 1.0 g (5.1 mmol, 1 éq., M = 196.36 g/mol) de composé **585**, de 22.5 mg (0.1 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 130 mg (0.51 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 550 mg (2.04 mmol, 0.4 éq., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 1.8 g (5.5 mmol, 1.1 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 1.19 g (6.1 mmol, 1.2 éq, M = 234.03 g/mol) de 4-méthoxyiodobenzène dans 5 mL de THF, le composé **593** (440 mg, 38%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.74 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.97 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 5.28-5.31 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 7.35-7.49 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 19.8, 25.3, 25.6, 66.8, 81.3, 91.9, 122.1, 122.7, 128.1, 128.2, 132.1, 133.9.

594	6-méthyl-1-naphthalèn-1-yl-hept-5-èn-1-yn-4-ol
	Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}$ Masse molaire : $250.33 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.24$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

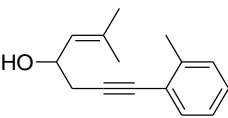
Le composé **594** a pu être préparé selon deux méthodes avec des rendements de 31% et 60%.

En suivant le mode opératoire **[11]** à partir de 1.0 g (5.1 mmol, 1 éq., $M = 196.36 \text{ g/mol}$) de composé **585**, de 22.5 mg (0.1 mmol, 2 mol%, $M = 224.51 \text{ g/mol}$) d'acétate de palladium (II), de 130 mg (0.51 mmol, 10 mol%, $M = 262.29 \text{ g/mol}$) de triphénylphosphine, de 550 mg (2.04 mmol, 0.4 éq., $M = 275.75 \text{ g/mol}$) de carbonate d'argent, de 1.8 g (5.5 mmol, 1.1 éq., $M = 322.37 \text{ g/mol}$) de TBAB et de 890 μL (6.1 mmol, 1.2 éq., $M = 254.07 \text{ g/mol}$, $d = 1.738$) de α -iodonaphtalène dans 5 mL de THF, le composé **594** (391 mg, 31%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

En suivant le mode opératoire **[2]** à partir de 585.5 mg (4.72 mmol, 1 éq., $M = 124.18 \text{ g/mol}$) de composé **585** obtenu par action du TBAF sur la molécule **585** (mode opératoire **[12]**), de 165.5 mg (0.236 mmol, 5 mol%, $M = 701.89 \text{ g/mol}$) de complexe $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, de 89.8 mg (0.472 mmol, 10 mol%, $M = 190.50 \text{ g/mol}$) d'iodure de cuivre (I) et de 760 μL (5.18 mmol, 1.1 éq., $M = 254.07 \text{ g/mol}$, $d = 1.738$) de α -iodonaphtalène dans 5 mL de di-*iso*-propylamine distillée, le composé **594** (625 mg, 60% sur deux étapes) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.78 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.80 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 3H), 2.81 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 4.71 (dt, $J = 6.1, 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.39-5.43 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}, 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 0.9 \text{ Hz}, 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.31-8.34 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 18.3, 25.8, 32.2, 68.1, 76.6, 77.2, 124.4, 125.8, 126.3, 126.4, 126.6, 127.4, 127.6, 127.8, 128.3, 128.4, 132.5, 133.9.

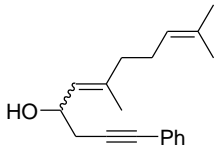
595	6-méthyl-1-(<i>o</i> -tolyl)-hept-5-èn-1-yn-4-ol
	Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$ Masse molaire : $214.30 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.28$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[11]** à partir de 1.0 g (5.1 mmol, 1 éq., $M = 196.36 \text{ g/mol}$) de composé **585**, de 22.5 mg (0.1 mmol, 2 mol%, $M = 224.51 \text{ g/mol}$) d'acétate de palladium (II), de 130 mg (0.51 mmol, 10 mol%, $M = 262.29 \text{ g/mol}$) de triphénylphosphine, de 550 mg (2.04 mmol, 0.4 éq., $M = 275.75 \text{ g/mol}$) de carbonate d'argent, de 1.8 g (5.5 mmol, 1.1 éq., $M = 322.37 \text{ g/mol}$) de TBAB et de 780 μL (6.1 mmol, 1.2 éq., $M = 218.04 \text{ g/mol}$, $d = 1.713$) d'*o*-iodotoluène dans 5 mL de THF, le

composé **595** (450 mg, 41%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.61 (dt, *J* = 6.0, 8.6 Hz, 1H), 5.31-5.36 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H).

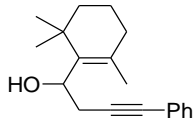
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 18.4, 20.7, 25.7, 28.9, 67.1, 81.6, 89.9, 123.2, 125.4, 126.2, 127.8, 129.3, 131.9, 136.7, 140.0.

596	6,10-diméthyl-1-phénylundéca-5,9-dièn-1-yn-4-ol
	Formule brute : C ₁₉ H ₂₄ O Masse molaire : 268.39 g · mol ⁻¹ R _f = 0.43 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[11]** à partir de 1.5 g (5.67 mmol, 1 éq., M = 264.48 g/mol) de composé **586**, de 25.5 mg (0.113 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 148.8 mg (0.567 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 625.6 mg (2.27 mmol, 0.4 éq., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 2.01 g (6.24 mmol, 1.1 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 760 µL (6.81 mmol, 1.2 éq, M = 204.01 g/mol, d = 1.826) d'iodobenzène dans 6 mL de THF, le composé **596** (696 mg, 46%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.45 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 1.75 (sl, 1H), 1.86-2.03 (m, 4H), 2.47 (dd, *J* = 3.0, 6.0 Hz, 2H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.92-4.99 (m, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 3H), 7.22-7.27 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 16.8, 17.6, 23.3, 25.6, 26.3, 26.5, 28.6, 28.7, 32.5, 39.5, 66.6, 67.1, 82.5, 82.6, 86.3, 123.5, 123.8, 126.0, 126.9, 127.7, 128.1, 131.6, 132.3, 139.7, 140.0. Les deux diastéréoisomères sont présents sur le spectre RMN ¹³C.

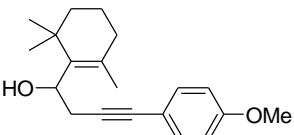
597	4-phényl-1-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ènyl)-but-3-yn-1-ol
	Formule brute : C ₁₉ H ₂₄ O Masse molaire : 268.39 g · mol ⁻¹ R _f = 0.25 (éther de pétrole/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le composé **597** a pu être préparé selon deux méthodes avec des rendements de 63% et 84%. En suivant le mode opératoire **[11]** à partir de 1.0 g (3.8 mmol, 1 éq., M = 264.48 g/mol) de composé **587**, de 17.0 mg (0.076 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 100 mg (0.38 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 419 mg (1.52 mmol, 0.4 éq., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 1.34 g (4.18 mmol, 1.1 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 510 µL (4.56 mmol, 1.2 éq, M = 204.01 g/mol, d = 1.826) d'iodobenzène dans 4 mL de THF, le composé **597** (650 mg, 63%) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 60:40).

En suivant le mode opératoire [2] à partir de 1.1 g (5.7 mmol, 1 éq., M = 192.30 g/mol) de composé **587** obtenu par action du TBAF sur la molécule **587** (mode opératoire [12]), de 40 mg (0.057 mmol, 1 mol%, M = 701.89 g/mol) de complexe (PPh₃)₂PdCl₂, de 22 mg (0.114 mmol, 2 mol%, M = 190.50 g/mol) d'iodure de cuivre (I) et de 767 µL (6.84 mmol, 1.2 éq., M = 204.01 g/mol, d = 1.826) d'iodobenzène dans 2.4 mL de di-*iso*-propylamine distillée et 6 mL de toluène distillé, le composé **597** (1.28 g, 84% sur deux étapes) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.02 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 2.11 (sl, 1H), 2.63 (dd, *J* = 3.5, 17.2 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 10.4, 17.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 3.5, 10.5 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 2H).

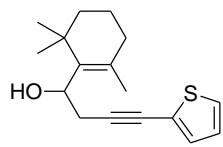
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 16.9, 18.8, 24.3, 25.7, 26.3, 31.7, 32.3, 37.4, 67.3, 80.0, 85.2, 121.1, 125.5, 125.9, 129.3, 130.3, 135.5.

598	4-(4-méthoxyphényl)-1-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)-but-3-yn-1-ol
	Formule brute : C ₂₀ H ₂₆ O ₂ Masse molaire : 298.42 g · mol ⁻¹ R _f = 0.21 (éther de pétrole/CH ₂ Cl ₂ , 40/60 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [11] à partir de 500 mg (1.9 mmol, 1 éq., M = 264.48 g/mol) de composé **587**, de 8.5 mg (0.038 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 50.0 mg (0.19 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 210.0 mg (0.76 mmol, 0.4 éq., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 652 mg (2.09 mmol, 1.1 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 533 mg (2.28 mmol, 1.2 éq., M = 234.03 g/mol) de 4-méthoxyiodobenzène dans 2 mL de THF, le composé **598** (380 mg, 67%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/CH₂Cl₂ 40:60).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.02 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.37-1.48 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.14 (sl, 1H), 2.61 (dd, *J* = 3.5, 17.2 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 10.5, 17.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.43-4.58 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 19.2, 21.1, 27.9, 28.1, 28.6, 34.0, 34.6, 39.8, 55.2, 67.9, 82.1, 85.9, 113.8, 115.5, 132.6, 133.1, 137.8.

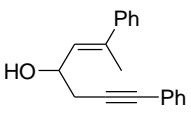
599	4-thiophène-2-yl-1-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)-but-3-yn-1-ol
	Formule brute : C ₁₇ H ₂₂ OS Masse molaire : 274.42 g · mol ⁻¹ R _f = 0.28 (éther de pétrole/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [11] à partir de 500 mg (1.9 mmol, 1 éq., M = 264.48 g/mol) de composé **587**, de 8.5 mg (0.038 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 50.0 mg (0.19 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 210.0 mg (0.76 mmol, 0.4 éq., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 652 mg (2.09 mmol, 1.1 éq., M = 322.37 g/mol) de

TBAB et de 231 μL (2.28 mmol, 1.2 eq , $M = 210.04 \text{ g/mol}$, $d = 1.902$) de 2-iodothiophène dans 2 mL de THF, le composé **599** (225 mg, 43%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.01 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.38-1.49 (m, 2H), 1.49-1.64 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.65 (dd, $J = 3.6, 17.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (dd, $J = 10.4, 17.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.53 (dd, $J = 3.6, 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J = 3.6, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H).

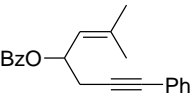
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 19.1, 20.9, 27.8, 28.2, 28.5, 33.9, 34.5, 39.7, 69.3, 75.2, 91.7, 123.4, 126.2, 126.6, 131.4, 132.5, 137.8.

600	1,6-diphénylhept-5-èn-1-yn-4-ol
	Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}$ Masse molaire : $262.35 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.57$ (éther de pétrole/AcOEt, 70/30 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[2]** à partir de 650 mg (3.5 mmol, 1 eq ., $M = 186.25 \text{ g/mol}$) de composé **588** obtenu par action du TBAF sur la molécule **588** (mode opératoire **[12]**), de 25 mg (0.035 mmol, 1 mol%, $M = 701.89 \text{ g/mol}$) de complexe $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$, de 13 mg (0.07 mmol, 2 mol%, $M = 190.50 \text{ g/mol}$) d'iodure de cuivre (I) et de 468 μL (3.85 mmol, 1.1 eq , $M = 204.01 \text{ g/mol}$, $d = 1.826$) d'iodobenzène dans 2.0 mL de di-*iso*-propylamine distillée et 2 mL de toluène distillé, le composé **600** (558 mg, 58% sur deux étapes) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.90 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 2.37 (sl, 1H), 2.77 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H), 4.42 (dd, $J = 3.5, 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.07-7.46 (m, 10H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 13.6, 27.2, 75.8, 83.2, 86.0, 126.5, 126.6, 127.9, 128.2, 128.3, 129.1, 131.7, 137.4, 138.5.

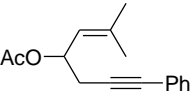
601	Benzoate de 3-méthyl-1-(3-phénylprop-2-ynyl)-but-2-ènyle
	Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}$ Masse molaire : $304.38 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.88$ (éther de pétrole/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[13]** à partir de 100 mg (0.5 mmol, 1 eq ., $M = 200.28 \text{ g/mol}$) de composé **592** et de 58 μL (0.5 mmol, 1 eq ., $M = 140.57 \text{ g/mol}$, $d = 1.210$) de chlorure de benzoyle distillé dans 0.5 mL de pyridine distillée, le composé **601** (105 mg, 70%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.79 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.85 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 3H), 2.74 (dd, $J = 6.3, 16.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.81 (dd, $J = 5.8, 16.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.39-5.43 (m, 1H), 5.90-5.97 (m, 1H), 7.25-7.55 (m, 8H), 8.06-8.09 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 19.8, 25.6, 26.3, 70.0, 82.3, 85.3, 122.1, 122.2, 123.6, 127.8, 128.2, 128.3, 129.7, 130.5, 131.6.

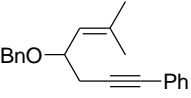
HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₁H₂₀O₂Na]⁺ : 327.1356 ; trouvé : 327.1356.

602	acétate de 3-méthyl-1-(3-phénylprop-2-ynyl)-but-2-ène
	Formule brute : C ₁₆ H ₁₈ O ₂ Masse molaire : 242.31 g · mol ⁻¹ R _f = 0.58 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[13]** à partir de 200 mg (1.0 mmol, 1 éq., M = 200.28 g/mol) de composé **592** et de 71 µL (1.0 mmol, 1 éq., M = 78.50 g/mol, d = 1.104) de chlorure d'acétyle distillé dans 1 mL de pyridine distillée, le composé **602** (220 mg, 97%) est isolé sous la forme d'une huile orange sans purification sur colonne de silice.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.77 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.70 (dd, J = 6.0, 15.4 Hz, 2H), 5.26-5.29 (m, 1H), 5.63-5.73 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 16.5, 19.0, 23.6, 23.8, 67.2, 79.9, 83.1, 120.0, 121.4, 125.6, 126.0, 129.3, 136.4, 168.1.

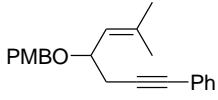
603	4-benzyloxy-6-méthyl-1-phénylhept-5-èn-1-yne
	Formule brute : C ₂₁ H ₂₂ O Masse molaire : 290.40 g · mol ⁻¹ R _f = 0.67 (éther de pétrole/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[14]** à partir de 100 mg (0.5 mmol, 1 éq., M = 200.28 g/mol) de composé **592**, de 20 mg (0.5 mmol, 1 éq., M = 24.0 g/mol) d'hydruure de sodium et de 71 µL (0.6 mmol, 1.2 éq., M = 171.04 g/mol, d = 1.438) de bromure de benzyle dans 1 mL de THF distillé, le composé **603** (115 mg, 79%) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.68 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.81 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.59 (dd, J = 6.8, 16.7 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 6.2, 16.7 Hz, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 4.43 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 12.3, 1H), 5.20-5.25 (m, 1H), 7.11-7.48 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 16.9, 24.3, 25.1, 68.2, 71.9, 80.0, 85.3, 122.2, 123.2, 125.8, 125.9, 126.1, 126.5, 126.7, 127.1, 127.3, 129.9, 135.8, 137.1.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₁H₂₂ONa]⁺ : 313.1563 ; trouvé : 313.1565.

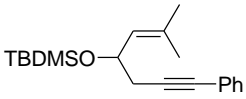
604	1-méthoxy-4-[3-méthyl-1-(3-phénylprop-2-ynyl)-but-2-ényloxyméthyl]-benzène
	Formule brute : $C_{22}H_{24}O_2$ Masse molaire : $320.42 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.26$ (éther de pétrole/ <i>i</i> -Pr ₂ O, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[15]** à partir de 100 mg (0.5 mmol, 1 éq., $M = 200.28 \text{ g/mol}$) de composé **592**, de 20 mg (0.5 mmol, 1 éq., $M = 24.0 \text{ g/mol}$) d'hydrure de sodium, de 89 mg (0.6 mmol, 1.2 éq., $M = 149.89 \text{ g/mol}$) d'iodure de sodium et de 81 μL (0.6 mmol, 1.2 éq., $M = 156.61 \text{ g/mol}$, $d = 1.150$) de chlorure de *p*-méthoxybenzyle dans 1 mL de THF distillé, le composé **615** (130 mg, 82%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/éther di-*iso*-propylique 95:5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.68 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.81 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 2.57 (dd, $J = 6.9, 16.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.73 (dd, $J = 6.1, 16.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J = 11.7, 1\text{H}$), 5.19-5.23 (m, 1H), 6.79-6.91 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 5H), 7.34-7.44 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 18.6, 25.9, 26.7, 55.3, 69.5, 73.2, 81.6, 87.1, 113.7, 123.9, 125.0, 127.6, 128.2, 129.3, 130.8, 131.6, 137.3, 159.1.

HRMS (ESI) : calculé pour $[C_{22}H_{24}O_2Na]^+$: 343.1669 ; trouvé : 343.1668.

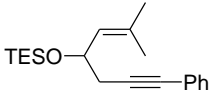
605	<i>tert</i> -butyl-diméthyl-[3-méthyl-1-(3-phénylprop-2-ynyl)-but-2-ényloxy]-silane
	Formule brute : $C_{20}H_{30}OSi$ Masse molaire : $314.54 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.89$ (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[16]** à partir de 500 mg (2.5 mmol, 1 éq., $M = 200.28 \text{ g/mol}$) de composé **592**, de 375 mg (2.5 mmol, 1 éq., $M = 150.72 \text{ g/mol}$) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 374 mg (5.5 mmol, 2.2 éq., $M = 68.08 \text{ g/mol}$) d'imidazole dans 2.5 mL de DMF anhydre, le composé **605** (520 mg, 66%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.05 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.70 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.73 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 3H), 2.50 (dd, $J = 6.4, 16.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.61 (dd, $J = 6.7, 16.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 5.17-5.21 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.7, -4.4, 18.2, 18.5, 25.7, 25.8, 29.6, 68.9, 81.4, 87.7, 124.0, 127.5, 128.2, 131.5, 132.8.

HRMS (ESI) : calculé pour $[C_{20}H_{30}OSiNa]^+$: 337.1958 ; trouvé : 337.1964.

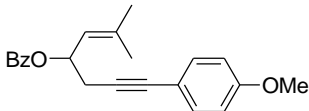
606	triéthyl-[3-méthyl-1-(3-phénylprop-2-ynyl)-but-2-ényloxy]-silane
	Formule brute : $C_{20}H_{30}OSi$ Masse molaire : $314.54 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.88$ (éther de pétrole/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[16]** à partir de 300 mg (1.5 mmol, 1 éq., $M = 200.28 \text{ g/mol}$) de composé **592**, de 278 μL (1.65 mmol, 1.1 éq., $M = 150.72 \text{ g/mol}$, $d = 0.890$) de chlorure de triéthylsilyle et de 204 mg (3.0 mmol, 2 éq., $M = 68.08 \text{ g/mol}$) d'imidazole dans 1.5 mL de DMF anhydre, le composé **606** (425 mg, 90%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.60 (q, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 6H), 0.96 (t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 9H), 1.71 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.73 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 2.51 (dd, $J = 6.9, 16.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.64 (dd, $J = 6.3, 16.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 4.9, 6.8, 18.5, 25.7, 29.6, 68.5, 81.5, 87.5, 124.0, 127.5, 128.0, 128.2, 131.5, 133.0.

HRMS (ESI) : calculé pour $[C_{20}H_{30}OSiNa]^+$: 337.1958 ; trouvé : 337.1959.

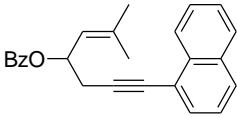
607	Benzoate de 1-[3-(4-méthoxyphényl)-prop-2-ynyl]-3-méthyl-but-2-ényle
	Formule brute : $C_{22}H_{22}O_3$ Masse molaire : $334.41 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.68$ (éther de pétrole/AcOEt, 80/20 ; KMnO_4 ; UV).

En suivant le mode opératoire **[13]** à partir de 300 mg (1.3 mmol, 1 éq., $M = 230.30 \text{ g/mol}$) de composé **593** et de 151 μL (1.3 mmol, 1 éq., $M = 140.57 \text{ g/mol}$, $d = 1.210$) de chlorure de benzoyle distillé dans 1.3 mL de pyridine distillée, le composé **607** (370 mg, 78%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.79 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 3H), 1.85 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 2.81 (dd, $J = 6.8, 16.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.83 (dd, $J = 6.3, 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.39-5.42 (m, 1H), 5.88-5.95 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 18.7, 25.9, 26.2, 55.2, 70.1, 82.0, 83.7, 113.8, 115.7, 122.3, 128.2, 129.6, 130.6, 132.8, 132.9, 138.6, 159.1, 165.8.

HRMS (ESI) : calculé pour $[C_{22}H_{22}O_3Na]^+$: 357.1461 ; trouvé : 357.1463.

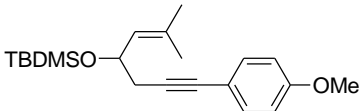
608	benzoate de 3-méthyl-1-(3-naphthalèn-1-yl-prop-2-ynyl)-but-2-ènyle
	Formule brute : $C_{25}H_{22}O_2$ Masse molaire : $354.44 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.59$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [13] à partir de 150 mg (0.599 mmol, 1 éq., $M = 250.34 \text{ g/mol}$) de composé **594** et de 74 μL (0.599 mmol, 1 éq., $M = 140.57 \text{ g/mol}$, $d = 1.210$) de chlorure de benzyle distillé dans 1 mL de pyridine distillée, le composé **608** (100 mg, 45%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2 puis 95:5).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.83 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 3H), 1.87 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 3H), 3.00 (dd, $J = 2.1, 16.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.04 (dd, $J = 1.8, 16.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.49-5.54 (m, 1H), 6.01-6.08 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 5H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 2H), 8.11-8.14 (m, 2H), 8.28 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 18.8, 25.9, 26.4, 70.1, 77.2, 90.4, 122.4, 125.2, 126.2, 126.5, 128.2, 128.3, 129.7, 130.1, 130.5, 132.9, 133.1, 135.5, 139.0.

HRMS (ESI) : calculé pour $[C_{25}H_{22}O_2Na]^+$: 377.1512 ; trouvé : 377.1516.

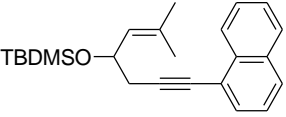
609	<i>tert</i>-butyl-{1-[3-(4-méthoxyphényl)-prop-2-ynyl]-3-méthylbut-2-ényloxy}-diméthylsilane
	Formule brute : $C_{21}H_{32}OSi$ Masse molaire : $344.56 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.71$ (éther de pétrole/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [16] à partir de 2.25 g (9.7 mmol, 1 éq., $M = 230.30 \text{ g/mol}$) de composé **593**, de 1.61 g (10.6 mmol, 1.1 éq., $M = 150.72 \text{ g/mol}$) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 1.33 g (19.6 mmol, 2 éq., $M = 68.08 \text{ g/mol}$) d'imidazole dans 10 mL de DMF anhydre, le composé **609** (3.32 g, 100%) est isolé sous la forme d'une huile orange sans purification par chromatographie sur colonne de silice.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.70 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.73 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 3H), 2.46 (dd, $J = 6.4, 16.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.59 (dd, $J = 6.7, 16.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.54-4.61 (m, 1H), 5.16-5.21 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ -4.7, -4.4, 18.2, 18.5, 25.7, 25.8, 29.6, 55.2, 68.9, 81.2, 86.0, 113.9, 116.2, 128.2, 132.7, 132.8, 158.9.

HRMS (ESI) : calculé pour $[C_{21}H_{32}O_2SiNa]^+$: 367.2064 ; trouvé : 367.2062.

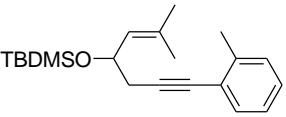
610	<i>tert</i> -butyldiméthyl-[3-méthyl-1-(3-naphthalèn-1-ylprop-2-ynyl)-but-2-ényloxy]-silane
	Formule brute : C ₂₄ H ₃₂ OSi Masse molaire : 364.60 g · mol ⁻¹ R _f = 0.93 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [16] à partir de 150 mg (0.599 mmol, 1 éq., M = 250.34 g/mol) de composé **594**, de 99.3 mg (0.659 mmol, 1.1 éq., M = 150.72 g/mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 81.6 mg (1.20 mmol, 2 éq., M = 68.08 g/mol) d'imidazole dans 0.6 mL de DMF anhydre, le composé **610** (151 mg, 69%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice sans purification par chromatographie sur colonne de silice.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.13 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.82 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.73 (dd, *J* = 6.9, 16.5 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 6.1, 16.5 Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 5.20-5.27 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.2, 8.2 Hz, 1H), 7.47-7.61 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.77-7.89 (m, 2H), 8.37-8.43 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.7, -4.3, 18.3, 18.6, 15.8, 25.9, 29.9, 68.8, 79.6, 92.5, 121.8, 125.4, 121.8, 125.2, 126.2, 126.4, 126.5, 127.9, 128.2, 128.3, 129.9, 133.1, 133.2, 133.6.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₄H₃₂OSiNa]⁺ : 387.2115 ; trouvé : 387.2119.

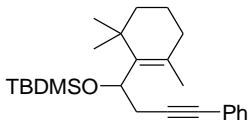
611	<i>tert</i> -butyl-diméthyl-[3-méthyl-1-(3- <i>o</i> -tolylprop-2-ynyl)-but-2-ényloxy]-silane
	Formule brute : C ₂₁ H ₃₂ OSi Masse molaire : 328.56 g · mol ⁻¹ R _f = 0.86 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [16] à partir de 250 mg (1.17 mmol, 1 éq., M = 214.31 g/mol) de composé **595**, de 193.4 mg (1.28 mmol, 1 éq., M = 150.72 g/mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 158.8 mg (2.33 mmol, 2 éq., M = 68.08 g/mol) d'imidazole dans 1.2 mL de DMF anhydre, le composé **611** (332 mg, 84%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.69 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.55 (dd, *J* = 6.8, 16.5 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 6.1, 16.5 Hz, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 5.20-5.24 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 1.2, 5.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.4, 18.1, 20.5, 25.7, 25.8, 29.6, 68.7, 80.3, 91.2, 123.7, 125.3, 127.4, 128.1, 129.2, 131.7, 132.8, 139.9.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₁H₃₂OSiNa]⁺ : 351.2115 ; trouvé : 351.2124.

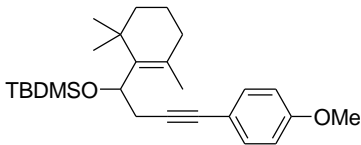
612	<i>tert</i>-butyl-diméthyl-[4-phényl-1-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)-but-3-ynyloxy]-silane
	Formule brute : C ₂₅ H ₃₈ OSi Masse molaire : 382.65 g · mol ⁻¹ R _f = 0.81 (éther de pétrole/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [17] à partir de 150 mg (0.56 mmol, 1 éq., M = 268.40 g/mol) de composé **597**, de 220 µL (0.83 mmol, 1.5 éq., M = 264.33 g/mol, d = 1.154) de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 130 µL (1.12 mmol, 2 éq., M = 107.15 g/mol, d = 0.921) de 2,6-lutidine dans 0.5 mL de dichlorométhane distillé, le composé **612** (185 mg, 86%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.05 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.30-1.47 (m, 2H), 1.49-1.61 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.58 (dd, *J* = 2.7, 17.1 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 9.6, 17.2 Hz, 1H), 4.50 (sl, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.38-7.40 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.7, -4.5, 18.3, 19.3, 21.3, 25.9, 28.5, 29.4, 29.5, 34.0, 34.5, 40.3, 71.2, 80.9, 89.7, 123.1, 124.2, 127.4, 128.2, 131.5, 138.2.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₅H₃₈OSiNa]⁺ : 405.2584 ; trouvé : 405.2587.

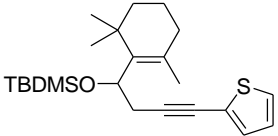
613	<i>tert</i>-butyl-[4-(4-méthoxyphényl)-1-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)-but-3-ynyloxy]-diméthyl-silane
	Formule brute : C ₂₆ H ₄₀ O ₂ Si Masse molaire : 412.68 g · mol ⁻¹ R _f = 0.88 (éther de pétrole/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [17] à partir de 180 mg (0.60 mmol, 1 éq., M = 298.42 g/mol) de composé **598**, de 200 µL (1.00 mmol, 2.5 éq., M = 264.33 g/mol, d = 1.154) de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 117 µL (1.12 mmol, 1.7 éq., M = 107.15 g/mol, d = 0.921) de 2,6-lutidine dans 1.5 mL de dichlorométhane distillé, le composé **613** (111 mg, 45%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/dichlorométhane 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.05 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.26-1.47 (m, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.56 (dd, *J* = 2.7, 17.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 9.7, 17.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.49 (sl, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -5.9, -5.8, 16.9, 17.9, 19.9, 24.5, 27.1, 28.0, 28.1, 32.6, 33.0, 38.9, 53.8, 69.9, 79.2, 86.6, 112.4, 115.0, 130.1, 131.4, 136.9, 157.5.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₆H₄₀O₂SiNa]⁺ : 435.2690 ; trouvé : 435.2690.

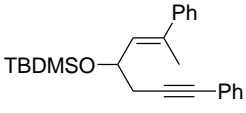
614	<i>tert</i>-butyldiméthyl-[4-thiophèn-2-yl-1-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ènyl)-but-3-ynyloxy]-silane
	Formule brute : C ₂₃ H ₃₆ OSSi Masse molaire : 388.68 g · mol ⁻¹ R _f = 0.86 (éther de pétrole/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [17] à partir de 190 mg (0.69 mmol, 1 éq., M = 274.42 g/mol) de composé **599**, de 276 µL (1.04 mmol, 1.5 éq., M = 264.33 g/mol, d = 1.154) de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 161 µL (1.38 mmol, 2 éq., M = 107.15 g/mol, d = 0.921) de 2,6-lutidine dans 2.1 mL de dichlorométhane distillé, le composé **614** (263 mg, 98%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.06 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.32-1.44 (m, 2H), 1.46-1.48 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.58 (dd, *J* = 2.7, 17.3 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 9.7, 17.3 Hz, 1H), 4.49 (sl, 1H), 6.94 (dd, *J* = 3.6, 5.2 Hz, 2H), 7.12 (dd, *J* = 1.1, 3.6 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 1.2, 5.2 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.5, -2.9, 19.3, 21.3, 25.7, 25.9, 28.5, 29.4, 29.7, 34.0, 34.4, 70.9, 74.2, 93.8, 122.1, 124.4, 125.8, 126.7, 130.8, 138.1.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₃H₃₆OSSiNa]⁺ : 411.2148 ; trouvé : 411.2145.

615	<i>tert</i>-butyldiméthyl-[3-phényl-1-(3-phénylprop-2-ynyl)-but-2-ényloxy]-silane
	Formule brute : C ₂₅ H ₃₂ OSi Masse molaire : 376.60 g · mol ⁻¹ R _f = 0.86 (éther de pétrole/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [17] à partir de 300 mg (1.14 mmol, 1 éq., M = 262.35 g/mol) de composé **600**, de 457 µL (1.71 mmol, 1.5 éq., M = 264.33 g/mol, d = 1.154) de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 266 µL (2.29 mmol, 2 éq., M = 107.15 g/mol, d = 0.921) de 2,6-lutidine dans 3.5 mL de dichlorométhane distillé, le composé **615** (355 mg, 82%) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.09 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.69 (dd, *J* = 1.6, 6.9 Hz, 2H), 4.39-4.43 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.25-7.38 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.7, 13.0, 18.3, 25.8, 28.1, 77.7, 82.1, 87.6, 123.9, 126.1, 126.4, 127.6, 128.1, 128.2, 128.9, 131.5, 137.7, 139.6.

616	<i>tert</i> -butyl-[3,7-diméthyl-1-(3-phénylprop-2-ynyl)-octa-2,6-diényloxy]-diméthyl-silane
	Formule brute : C ₂₅ H ₃₈ OSi Masse molaire : 382.65 g · mol ⁻¹ R _f = 0.89 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[16]** à partir de 150 mg (0.559 mmol, 1 éq., M = 268.40 g/mol) de composé **596**, de 92.7 mg (0.615 mmol, 1.1 éq., M = 150.72 g/mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 76.1 mg (1.118 mmol, 2 éq., M = 68.08 g/mol) d'imidazole dans 0.6 mL de DMF anhydre, le composé **616** (175 mg, 82%) est isolé sous la forme d'une huile jaune sans purification par chromatographie sur colonne de silice.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 4H), 2.44-2.65 (m, 2H), 4.57-4.64 (m, 1H), 5.08-5.10 (m, 1H), 5.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.4, 16.7, 17.7, 18.2, 25.7, 25.8, 29.5, 39.5, 68.8, 81.5, 87.6, 124.0, 127.5, 128.1, 131.5, 136.1.

617	benzoate de 4-phényl-1-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)-but-3-ynyle
	Formule brute : C ₂₆ H ₂₈ O ₂ Masse molaire : 372.50 g · mol ⁻¹ R _f = 0.68 (éther de pétrole/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[10]** à partir de 230 mg (0.85 mmol, 1 éq., M = 268.39 g/mol) de composé **597** et de 98 µL (0.85 mmol, 1 éq., M = 140.57 g/mol, d = 1.210) de chlorure de benzoyle distillé dans 0.8 mL de pyridine distillée, le composé **617** (290 mg, 92%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.16 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.45-1.50 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.88 (dd, J = 4.7, 17.4 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 9.9, 17.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 4.7, 9.9 Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 5H), 7.46-7.54 (m, 3H), 8.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H).

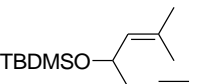
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 19.1, 21.5, 26.6, 28.2, 29.0, 34.0, 34.7, 40.0, 71.3, 82.1, 86.4, 123.5, 127.6, 128.1, 128.3, 129.7, 130.7, 131.5, 132.7, 134.1, 135.5, 165.5.

619	<i>tert</i> -butyldiméthyl-(3-méthyl-1-prop-2-ynylbut-2-ényloxy)-silane
	Formule brute : C ₁₄ H ₂₆ OSi Masse molaire : 238.44 g · mol ⁻¹ R _f = 0.50 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [16] à partir de 500 mg (4 mmol, 1 éq., M = 124.18 g/mol) de composé 618, de 600 mg (4 mmol, 1 éq., M = 150.72 g/mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 598 mg (8.8 mmol, 2.2 éq., M = 68.08 g/mol) d'imidazole dans 4 mL de DMF anhydre, le composé **619** (460 mg, 48%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 99:1 puis 95:5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.66 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.71 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.92 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 2.7, 6.4 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 2.6, 6.4 Hz, 1H), 4.51 (dt, *J* = 6.4, 12.9 Hz, 1H), 5.14 (dt, *J* = 1.4, 8.7 Hz, 1H).

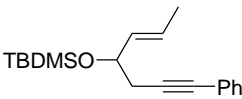
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.4, 18.2, 18.4, 25.7, 25.8, 28.6, 68.4, 69.2, 81.8, 127.8, 133.0.

620	<i>tert</i>-butyldiméthyl-[1-(2-méthylpropènyl)-pent-3-ynoxy]-silane
	Formule brute : C ₁₅ H ₂₈ OSi Masse molaire : 252.47 g · mol ⁻¹ R _f = 0.46 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

Sous atmosphère inerte, 95.7 mg (0.402 mmol, 1 éq., M = 238.44 g/mol) de substrat **619** est mis en solution dans 6 mL de THF distillé. La solution obtenue est refroidie à -78°C (bain acétone/azote) puis 0.25 mL (0.483 mmol, 1.2 éq., C = 1.9 mol/L) de *n*-butyllithium est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation trente minutes à -78°C puis 0.25 mL (4.021 mmol, 10 éq, M = 141.94 g/mol, d = 2.28) d'iodométhane est introduit à l'aide d'une seringue. La réaction est laissée sous agitation à température ambiante. L'avancement de la réaction est contrôlé par CCM jusqu'à conversion complète. Le milieu réactionnel est neutralisé par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 99:1) pour donner le composé **620** (53.9 mg, 53%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 1.76 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 2.25 (m, 2H), 4.45 (dt, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.5, 3.5, 18.3, 18.4, 25.7, 28.8, 69.1, 76.5, 77.2, 128.2, 132.6.

623	<i>tert</i>-butyldiméthyl-[1-(3-phénylprop-2-ynyl)-but-2-ényloxy]-silane
	Formule brute : C ₁₉ H ₂₈ OSi Masse molaire : 300.51 g · mol ⁻¹ R _f = 0.37 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [1] à partir de 747 µL (5 mmol, 1 éq., M = 112.24 g/mol, d = 0.75) de 1-triméthylsilyl-1-propyne, de 2.9 mL (5.5 mmol, 1.1 éq., C = 1.9 mol/L) de *n*-butyllithium et de 455 µL (5.5 mmol, 1.1 éq, M = 70.09 g/mol, d = 0.846) de crotonaldéhyde dans 5 mL de THF, le

composé **622** (500 mg) est isolé sous la forme d'une poudre blanche par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

En suivant le mode opératoire **[11]** à partir de 500 mg (2.74 mmol, 1 éq., M = 182.33 g/mol) de composé **622**, de 13.5 mg (0.06 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 78.6 mg (0.30 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 331 mg (1.20 mmol, 0.4 éq., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 1.06 g (3.30 mmol, 1.1 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 400 μ L (3.60 mmol, 1.2 éq, M = 204.01 g/mol, d = 1.826) d'iodobenzène dans 10 mL de THF, le produit de couplage (250 mg) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10) et est engagé directement dans l'étape de protection de l'alcool.

En suivant le mode opératoire **[16]** à partir de 230 mg (1.24 mmol, 1 éq., M = 186.25 g/mol) du produit de couplage, de 196 mg (1.30 mmol, 1.05 éq., M = 150.72 g/mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 180 mg (2.65 mmol, 2.1 éq., M = 68.08 g/mol) d'imidazole dans 1.2 mL de DMF anhydre, le composé **623** (186 mg, 11% sur trois étapes) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.71 (m, 3H), 2.51 (dd, J = 6.4, 16.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 6.6, 16.5 Hz, 1H), 4.22-4.37 (m, 1H), 5.48-5.81 (m, 2H), 7.20-7.33 (m, 3H), 7.34-7.45 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.7, -4.4, 17.6, 18.3, 25.9, 29.6, 72.4, 81.9, 87.6, 124.0, 125.9, 127.6, 128.2, 131.5, 133.4.

625	4-[4-(<i>tert</i> -butyldiméthylsilyloxy)-6-méthyl-hept-5-èn-1-ynyl]-benzoate de méthyle
	Formule brute : C ₂₂ H ₃₂ O ₃ Si Masse molaire : 372.57 g · mol ⁻¹ R _f = 0.61 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; KMnO ₄ ; UV).

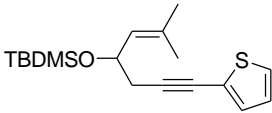
L'ényne **625** a été synthétisé de manière séquentielle en trois étapes à partir du composé **585**.

En suivant le mode opératoire **[2]** à partir de 100 mg (0.805 mmol, 1 éq., M = 124.18 g/mol) de composé **585** obtenu par action du TBAF sur la molécule **585** (mode opératoire **[12]**), de 28.3 mg (0.04 mmol, 5 mol%, M = 701.89 g/mol) de complexe (PPh₃)₂PdCl₂, de 15.3 mg (0.081 mmol, 10 mol%, M = 190.50 g/mol) d'iodure de cuivre (I) et de 232.1 mg (0.866 mmol, 1.1 éq, M = 262.05 g/mol) de 4-méthoxyiodobenzène dans 1 mL de di-*iso*-propylamine distillée, le composé **623** (114 mg) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20) et directement engagé dans une réaction de protection de l'alcool.

En suivant le mode opératoire **[16]** à partir de 114 mg (0.44 mmol, 1 éq., M = 258.32 g/mol) de composé **623**, de 73.2 mg (0.49 mmol, 1 éq., M = 150.72 g/mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 60.1 mg (0.88 mmol, 2 éq., M = 68.08 g/mol) d'imidazole dans 0.44 mL de DMF anhydre, le composé **625** (118 mg, 40% sur trois étapes) est isolé sous la forme d'une huile jaune sans purification par chromatographie sur colonne de silice.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.72 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.50 (dd, J = 6.2, 16.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 6.8, 16.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.56-4.63 (m, 1H), 5.17-5.21 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.4, 18.2, 18.4, 25.7, 25.8, 29.6, 68.7, 81.0, 91.3, 128.0, 128.8, 129.4, 131.4, 132.9, 166.6.

626	<i>tert</i> -butyldiméthyl-[3-méthyl-1-(3-thiophène-2-ylprop-2-ynyl)-but-2-ényloxy]-silane
	Formule brute : C ₁₈ H ₂₈ OSSi Masse molaire : 320.56 g · mol ⁻¹ R _f = 0.89 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

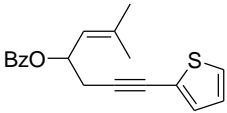
En suivant le mode opératoire [11] à partir de 1.0 g (5.1 mmol, 1 éq., M = 196.36 g/mol) de composé **585**, de 22.5 mg (0.1 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 130 mg (0.51 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 550 mg (2.04 mmol, 0.4 éq., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 1.8 g (5.5 mmol, 1.1 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 620 µL (6.1 mmol, 1.2 éq, M = 210.04 g/mol, d = 2.064) de 2-iodothiophène dans 5 mL de THF, le composé **624** (318 mg) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

En suivant le mode opératoire [16] à partir de 120 mg (0.582 mmol, 1 éq., M = 206.31 g/mol) de composé **624**, de 96.4 mg (0.640 mmol, 1.1 éq., M = 150.72 g/mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 79.2 mg (1.163 mmol, 2 éq., M = 68.08 g/mol) d'imidazole dans 0.6 mL de DMF anhydre, le composé **626** (157 mg, 25% sur trois étapes) est isolé sous la forme d'une huile jaune sans purification par chromatographie sur colonne de silice.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.00 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.64 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.43 (dd, J = 6.2, 16.7 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 6.9, 16.7 Hz, 1H), 4.49-4.56 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 3.6, 5.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 1.1, 3.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.4, 18.2, 18.4, 25.7, 25.8, 29.8, 68.7, 74.6, 91.9, 125.9, 126.7, 128.0, 130.9, 132.9.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₁₈H₂₈OSSiNa]⁺ : 343.1522 ; trouvé : 343.1525.

627	benzoate de 3-méthyl-1-(3-thiophène-2-ylprop-2-ynyl)-but-2-ényle
	Formule brute : C ₁₉ H ₁₈ O ₂ S Masse molaire : 310.41 g · mol ⁻¹ R _f = 0.70 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [11] à partir de 1.0 g (5.1 mmol, 1 éq., M = 196.36 g/mol) de composé **585**, de 22.5 mg (0.1 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 130 mg (0.51 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 550 mg (2.04 mmol, 0.4 éq., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 1.8 g (5.5 mmol, 1.1 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 620 µL (6.1 mmol, 1.2 éq, M = 210.04 g/mol, d = 2.064) de 2-iodothiophène dans 5 mL de THF, le composé **624** (318 mg) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

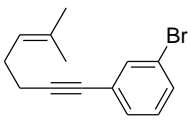
En suivant le mode opératoire [13] à partir de 120 mg (0.582 mmol, 1 éq., M = 206.31 g/mol) de composé et de 68 µL (0.582 mmol, 1 éq., M = 140.57 g/mol, d = 1.210) de chlorure de benzoyle

distillé dans 1 mL de pyridine distillée, le composé **627** (78 mg, 13% sur trois étapes) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10 puis 85:15).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.80 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.84 (dd, *J* = 6.4, 16.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 5.7, 16.6 Hz, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 5.77-5.85 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 1.1, 3.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.39-7.49 (m, 2H), 7.51-7.61 (m, 1H), 8.03-8.13 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 18.8, 25.9, 26.4, 69.9, 75.6, 89.5, 122.2, 123.7, 126.3, 126.8, 128.3, 129.7, 130.5, 131.3, 132.9, 138.9, 165.8.

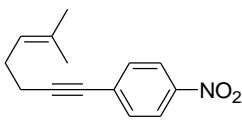
HRMS (ESI) : calculé pour [C₁₉H₁₈O₂SNa]⁺: 333.0920 ; trouvé : 333.0920.

628	1-bromo-3-(6-méthylhept-5-èn-1-ynyl)-benzène
	Formule brute : C ₁₄ H ₁₅ Br Masse molaire : 263.17 g · mol ⁻¹ R _f = 0.52 (éther de pétrole ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[11]** à partir de 375 mg (2.07 mmol, 1 équ., M = 180.36 g/mol) de composé **590**, de 9.2 mg (0.041 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 54.6 mg (0.208 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 220.3 mg (0.799 mmol, 0.4 équ., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 715 mg (2.218 mmol, 1.1 équ., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 340 µL (2.667 mmol, 1.3 équ., M = 282.91 g/mol, d = 2.219) de 3-bromo-1-iodobenzène dans 2.6 mL de THF, le composé **628** (256 mg, 47%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.44 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.21-2.57 (m, 4H), 5.22-5.30 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H).

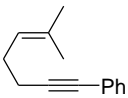
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 19.3, 27.1, 34.1, 34.5, 81.2, 96.6, 122.9, 123.2, 127.5, 130.8, 131.4, 131.8, 134.8, 135.6.

629	1-(6-méthylhept-5-èn-1-ynyl)-4-nitrobenzène
	Formule brute : C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ Masse molaire : 229.27 g · mol ⁻¹ R _f = 0.18 (cyclohexane ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[11]** à partir de 376 mg (2.07 mmol, 1 équ., M = 180.36 g/mol) de composé **590**, de 8.8 mg (0.041 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 53 mg (0.208 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 220 mg (0.799 mmol, 0.4 équ., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 709 mg (2.218 mmol, 1.1 équ., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 594 mg (2.154 mmol, 1.05 équ., M = 275.75 g/mol, d = 2.219) de 4-nitro-1-iodobenzène dans 2.6 mL de THF, le composé **629** (440 mg, 92%) est isolé sous la forme d'un solide jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/Et₂O 99:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.66 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.28-2.35 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 5.19-5.24 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

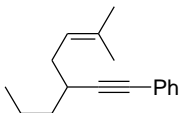
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 17.8, 20.1, 25.7, 27.2, 96.1, 102.4, 122.4, 123.5, 124.8, 132.2, 133.5, 138.7.

630	(6-méthylhept-5-èn-1-ynyl)-benzène
	Formule brute : C ₁₄ H ₁₆ Masse molaire : 184.28 g · mol ⁻¹ R _f = 0.28 (éther de pétrole ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [11] à partir de 1.8 g (10.0 mmol, 1 éq., M = 180.36 g/mol) de composé **590**, de 37 mg (0.165 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 257 mg (0.980 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 1.332 g (4.83 mmol, 0.4 éq., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 3.09 g (9.58 mmol, 1 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 1.42 mL (12.7 mmol, 1.3 éq, M = 204.01 g/mol, d = 1.826) d'iodobenzène dans 25 mL de THF, le composé **630** (1.28 g, 69%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.67 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.27-2.34 (m, 2H), 2.40-2.45 (m, 2H), 5.21-5.27 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 17.7, 19.8, 25.6, 27.4, 80.4, 90.1, 122.7, 123.9, 127.3, 128.0, 131.4, 132.9.

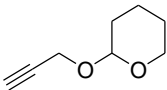
631	(6-méthyl-3-propylhept-5-èn-1-ynyl)-benzène
	Formule brute : C ₁₇ H ₂₂ Masse molaire : 226.36 g · mol ⁻¹ R _f = 0.38 (éther de pétrole ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [11] à partir de 500 mg (2.25 mmol, 1 éq., M = 222.46 g/mol) de composé **591**, de 10 mg (0.045 mmol, 2 mol%, M = 224.51 g/mol) d'acétate de palladium (II), de 59 mg (0.225 mmol, 10 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 248 mg (0.899 mmol, 0.4 éq., M = 275.75 g/mol) de carbonate d'argent, de 797 mg (2.47 mmol, 1 éq., M = 322.37 g/mol) de TBAB et de 0.3 mL (2.70 mmol, 1.2 éq, M = 204.01 g/mol, d = 1.826) d'iodobenzène dans 3 mL de THF, le composé **631** (75 mg, 15%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole).

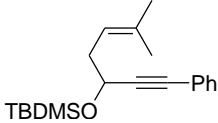
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.77-0.92 (m, 3H), 1.35-1.55 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.47-2.51 (m, 1H), 5.18-5.24 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 14.0, 18.0, 20.7, 25.9, 30.9, 32.6, 33.7, 36.7, 81.5, 93.8, 122.0, 124.2, 127.4, 128.1, 131.6, 133.2.

HRMS (ESI) : calculé pour $[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Na}]^+$: 249.1614 ; trouvé : 249.1619.

632	2-prop-2-ynyloxy-tétrahydropyrane
	Formule brute : $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ Masse molaire : $140.18 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Le mode de préparation du composé **632**, les données spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C sont identiques à ceux décrits dans la littérature.²³⁷

637	tert-butylidiméthyl-(4-méthyl-1-phényléthynylpent-3-ényloxy)-silane
	Formule brute : $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{OSi}$ Masse molaire : $314.54 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.83$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

Le composé **637** est synthétisé de manière séquentielle en cinq étapes à partir du composé **632**.

A une solution de 700 mg (5 mmol, 1 éq., $M = 140.18$) du composé **632** dans 10 mL de THF distillé sous atmosphère inerte sont additionnés 2.6 mL (5.2 mmol, 1.04 éq., $C = 2.0 \text{ M}$) de *n*-butyllithium à -78°C (bain acétone/azote). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation trente minutes à -78°C avant d'introduire 650 μL (5.1 mmol, 1.02 éq., $M = 108.64 \text{ g/mol}$, $d = 0.856$) de chlorure de triméthylsilyle. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante jusqu'à conversion complète, contrôlée par CCM. A cette même solution sont introduits ensuite de nouveau 2.6 mL (5.2 mmol, 1.04 éq., $C = 2.0 \text{ M}$) de *n*-butyllithium à -78°C (bain acétone/azote). Le mélange est laissé sous agitation trente minutes à -78°C avant l'addition de 645 μL (5.5 mmol, 1.1 éq., $M = 149.03 \text{ g/mol}$, $d = 1.29$) de 1-bromo-3-méthylbut-2-ène. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante jusqu'à conversion complète. Le mélange est ensuite hydrolysé et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther di-*iso*-propylique. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous vide.

Les 1.6 g (1 éq.) de brut réactionnel sont ensuite solubilisés dans 15 mL de méthanol à température ambiante puis sont introduits 50 mg (0.03 mmol, 0.5 mol%, $M = 172.20$) d'acide *p*-toluènesulfonique. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant seize heures. Le mélange est traité avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées puis lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées puis concentrées sous pression réduite.

En suivant le mode opératoire **[12]** à partir des 1.1 g (5 mmol, 1 éq.) de brut réactionnel, de 5 mL (5 mmol, 1 éq., $C = 1\text{M}$ dans le THF) de TBAF dans 5 mL de THF, 700 mg de brut ont pu être obtenus après extraction à l'éther di-*iso*-propylique et lavage avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

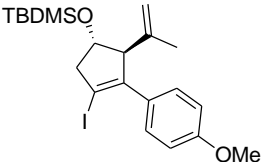
En suivant le mode opératoire [2] à partir de 700 mg (5 mmol, 1 éq.) du produit intermédiaire brut, de 620 μL (5.5 mmol, 1.1 éq., $M = 204.01 \text{ g/mol}$, $d = 1.831$) d'iodobenzène, de 35.1 mg (0.05 mmol, 1 mol%, $M = 701.89 \text{ g/mol}$) de complexe $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ et de 19.1 mg (0.1 mmol, 2 mol%, $M = 190.45 \text{ g/mol}$) d'iodure de cuivre (I) dans 2 mL de di-*iso*-propylamine distillée, le composé **636** (700 mg) a pu être isolé par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 85:15) pour être engagé directement dans une réaction de protection de l'alcool.

En suivant le mode opératoire [16] à partir de 300 mg (1.5 mmol, 1 éq., $M = 200.28 \text{ g/mol}$) de composé **636**, de 248 mg (1.65 mmol, 1.1 éq., $M = 150.72 \text{ g/mol}$) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 204 mg (3.0 mmol, 2 éq., $M = 68.08 \text{ g/mol}$) d'imidazole dans 1.5 mL de DMF anhydre, le composé **637** (413 mg, 60% sur cinq étapes) est isolé sous la forme d'une huile jaune sans purification par chromatographie sur colonne de silice.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.14 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.67 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.47 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.52 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.20-5.29 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 3H), 7.36-7.45 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ -3.0, -2.6, 20.0, 20.3, 27.8, 27.9, 39.6, 65.7, 85.9, 93.1, 121.7, 125.2, 130.0, 130.2, 133.5, 136.4.

HRMS (ESI) : calculé pour $[\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{OSiNa}]^+$: 337.1958 ; trouvé : 337.1960.

638	<i>tert</i>-butyl-[4-iodo-2-isopropényl-3-(4-méthoxyphényl)-cyclopent-3-ényloxy]-diméthylsilane
	<p>Formule brute : $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{IO}_2\text{Si}$ Masse molaire : $470.46 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.80$ (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).</p>

En suivant le mode opératoire [18] à partir de 60 mg (0.17 mmol, 1 éq., $M = 344.57 \text{ g/mol}$) de composé **609** et de 47 mg (0.20 mmol, 1.2 éq., $M = 224.99 \text{ g/mol}$) de NIS dans 0.7 mL de dichlorométhane distillé, le composé **638** (75 mg, 96%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 2.70 (ddd, $J = 1.6, 4.4, 16.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.04 (ddd, $J = 1.8, 7.1, 16.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.22 (dt, $J = 4.3, 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.69 (dd, $J = 4.4, 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 6.73-6.85 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ -4.7, -4.6, 15.4, 18.1, 19.7, 25.8, 54.6, 55.1, 65.7, 89.0, 108.3, 113.0, 113.2, 113.9, 129.2, 143.5, 145.7, 158.9.

HRMS (ESI) : calculé pour $[\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{IO}_2\text{SiNa}]^+$: 493.1030 ; trouvé : 493.1029.

639	<i>tert</i>-butyl-[2-(1-fluoro-1-méthyléthyl)-4-iodo-3-(4-méthoxyphényl)-cyclopent-3-ényloxy]-diméthylsilane
	Formule brute : C ₂₁ H ₃₂ FIO ₂ Si Masse molaire : 490.45 g · mol ⁻¹ R _f = 0.53 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

Selon un mode de préparation du composé **638** décrit précédemment identique à celui répertorié dans la littérature^{241b} à partir de 96.3 mg (0.28 mmol, 1 éq., M = 344.57 g/mol) de composé **609**, de 124.7 mg (0.34 mmol, 1.2 éq., M = 371.91 g/mol) de réactif de Barluenga et de 34 µL (0.335 mmol, 1.2 éq., M = 133.88 g/mol, d = 1.30) d'acide tétrafluoroborique HBF₄·Me₂O dans 2.8 mL de dichlorométhane distillé, le composé **639** (50 mg, 37%) est isolé comme produit secondaire sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/toluène 80:20).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 22.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 21.3 Hz, 3H), 2.64-2.76 (m, 1H), 3.07-3.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.49 (dt, *J* = 1.4, 6.2 Hz, 1H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.7, -4.6, 23.9 (d, *J* = 24.3 Hz), 25.8, 27.2 (d, *J* = 24.2 Hz), 55.2, 55.7, 68.5 (d, *J* = 22.3 Hz), 68.5, 73.3, 73.4, 92.1 (d, *J* = 470 Hz), 93.6, 96.4, 113.5, 129.6, 130.6, 144.8, 158.9.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₁H₃₂FIO₂SiNa]⁺ : 513.1093 ; trouvé : 513.1096.

640	<i>tert</i>-butyl-[4-iodo-2-(1-méthoxy-1-méthyléthyl)-3-(4-méthoxyphényl)-cyclopent-3-ényloxy]-diméthylsilane
	Formule brute : C ₂₂ H ₃₅ IO ₃ Si Masse molaire : 502.50 g · mol ⁻¹ R _f = 0.40 (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).

Selon un mode de préparation du composé **638** décrit précédemment à partir de 105.8 mg (0.31 mmol, 1 éq., M = 344.57 g/mol) de composé **609** et de 76 mg (0.34 mmol, 1.1 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 3.1 mL de méthanol distillé, le composé **640** (34 mg, 22%) est isolé comme produit secondaire sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 99:1 puis 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.95 (s, 3H), 2.64 (dd, *J* = 1.5, 17.9 Hz, 1H), 3.05-3.17 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.51-4.54 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.6, -4.3, 17.9, 22.6, 24.7, 25.9, 49.2, 55.2, 55.7, 67.2, 73.6, 92.8, 113.3, 129.5, 131.6, 146.2, 158.7.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₂H₃₅IO₃SiNa]⁺ : 525.1391 ; trouvé : 525.1388.

641	<i>N</i>-{1-[5-(<i>tert</i>-butyldiméthylsilanyloxy)-3-iodo-2-(4-méthoxyphényl)-cyclopent-2-ényl]-1-méthyléthyl}-acetamide
	Formule brute : C ₂₃ H ₃₆ INO ₃ Si Masse molaire : 529.53 g · mol ⁻¹ R _f = 0.70 (éther de pétrole/AcOEt, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).

Selon un mode de préparation du composé **638** décrit précédemment à partir de 100 mg (0.29 mmol, 1 éq., M = 344.57 g/mol) de composé **609** et de 78 mg (0.35 mmol, 1.1 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 3 mL d'acétonitrile distillé, le composé **641** (34 mg, 22%) est isolé comme produit secondaire sous la forme d'un solide jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.65 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 1.7, 6.0, 17.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.5, -4.2, 17.9, 24.0, 24.2, 25.4, 25.8, 43.4, 55.3, 55.5, 55.9, 65.5, 74.0, 93.3, 113.8, 129.3, 131.8, 146.3, 158.8, 169.3.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₃H₃₆INO₃SiNa]⁺ : 552.1401 ; trouvé : 552.1395.

644	(2-iodo-5-isopropénylcyclopent-1-ényl)-benzène
	Formule brute : C ₁₄ H ₁₅ I Masse molaire : 310.17 g · mol ⁻¹ R _f = 0.37 (éther de pétrole ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 36.8 mg (0.2 mmol, 1 éq., M = 184.28 g/mol) de composé **630** et de 45 mg (0.20 mmol, 1 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 2 mL de dichlorométhane distillé, le composé **644** (34 mg, 55%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.57 (s, 3H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 4.64-4.66 (m, 1H), 4.71-4.73 (m, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H).

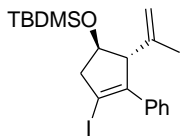
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 17.4, 29.0, 43.9, 54.5, 75.8, 92.9, 110.8, 126.1, 126.4, 126.6, 135.6, 144.7, 146.8.

645	(5-iodo-6-méthoxy-6-méthylhept-1-ynyl)-benzène
	Formule brute : C ₁₅ H ₁₉ IO Masse molaire : 342.22 g · mol ⁻¹

En suivant le mode opératoire [18] à partir de 36.8 mg (0.2 mmol, 1 éq., M = 184.28 g/mol) de composé **630** et de 45 mg (0.20 mmol, 1 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 0.5 mL de méthanol distillé, le composé **645** (68 mg, 100%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.65-2.74 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 4.41 (dd, *J* = 2.5, 11.0 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 20.3, 22.5, 24.9, 29.5, 34.2, 45.9, 49.3, 76.3, 77.2, 81.5, 88.3, 123.5, 127.7, 128.3, 131.4.

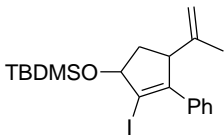
646	<i>tert</i> -butyl-(4-iodo-2-isopropényl-3-phénylcyclopent-3-ényloxy)-diméthylsilane
	Formule brute : C ₂₀ H ₂₉ IOSi Masse molaire : 440.43 g · mol ⁻¹ R _f = 0.81 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [18] à partir de 50 mg (0.16 mmol, 1 éq., M = 314.54 g/mol) de composé **605** et de 107.3 mg (0.48 mmol, 3 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 0.85 mL de dichlorométhane distillé, le composé **646** (64 mg, 86%) est isolé sous la forme d'une huile incolore sans purification par chromatographie sur colonne de silice.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.08 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 2.79 (ddd, *J* = 1.7, 4.4, 16.7 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 1.8, 7.1, 16.7 Hz, 1H), 3.58 (dt, *J* = 1.7, 3.6 Hz, 1H), 4.32 (dt, *J* = 4.3, 7.0 Hz, 1H), 4.72-4.82 (m, 2H), 7.20-7.47 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.7, -4.6, 18.1, 19.7, 25.8, 54.6, 65.8, 76.7, 90.3, 114.1, 127.6, 127.8, 127.9, 136.9, 143.3, 146.4.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₀H₂₉IOSiNa]⁺: 463.0925 ; trouvé : 463.0925.

647	<i>tert</i> -butyl-(2-iodo-4-isopropényl-3-phénylcyclopent-2-ényloxy)-diméthylsilane
	Formule brute : C ₂₀ H ₂₉ IOSi Masse molaire : 440.43 g · mol ⁻¹ R _f = 0.57 (cyclohexane/Toluène, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [18] à partir de 100 mg (0.32 mmol, 1 éq., M = 314.55 g/mol) de composé **637** et de 78.7 mg (0.35 mmol, 1.1 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 3.2 mL de dichlorométhane distillé, les composés diastéréoisomères **647** (41 mg, 29%) sont isolés sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole).

Isomère le moins polaire :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.16 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.81 (ddd, *J* = 5.5, 6.5, 13.2 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 7.5, 8.4, 13.2 Hz, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 1.2, 6.5, 8.0 Hz, 1H), 4.63-4.70 (m, 1H), 4.77 (ddd, *J* = 1.3, 5.5, 7.1 Hz, 2H), 7.27-7.44 (m, 5H).

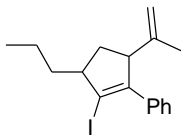
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.4, 18.3, 25.9, 39.1, 54.9, 82.0, 103.3, 127.8, 128.1, 136.6, 145.6, 149.4.

Isomère le plus polaire:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.17 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.56 (s, 3H), 2.17-2.31 (m, 2H), 3.89 (ddd, *J* = 2.3, 5.1, 7.4 Hz, 1H), 4.64-4.69 (m, 1H), 4.69-4.73 (m, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.4, 18.4, 19.0, 26.0, 39.8, 56.0, 82.6, 103.3, 112.5, 127.9, 128.1, 136.7, 145.7, 149.5.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₀H₂₉IOSiNa]⁺: 463.0925 ; trouvé : 463.0922.

648	(2-iodo-5-isopropényl-3-propylcyclopent-1-ényl)-benzène
	Formule brute : C ₁₇ H ₂₁ I Masse molaire : 352.25 g · mol ⁻¹ R _f = 0.31 (éther de pétrole ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 128 mg (0.57 mmol, 1 éq., M = 226.45 g/mol) de composé **631** et de 140 mg (0.62 mmol, 1.1 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 5.6 mL de dichlorométhane distillé, le composé **648** (81 mg, 41%) est isolé sous la forme d'une huile jaune dans un mélange de diastéréoisomères par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole).

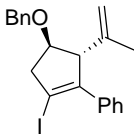
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.95-1.07 (m, 6H), 1.26-1.57 (m, 12H), 1.76-1.96 (m, 2H), 1.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.79-2.97 (m, 2H), 3.65 (td, *J* = 2.4, 7.1 Hz, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 4.66 (dd, *J* = 1.6, 3.2 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.21-7.43 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.3, 18.8, 19.0, 19.8, 20.0, 25.7, 34.6, 35.2, 37.2, 38.8, 52.6, 52.7, 55.9, 56.0, 68.1, 104.5, 104.8, 112.3, 113.0, 127.5, 127.8, 127.9, 128.3, 137.5, 137.6, 146.3, 146.4, 147.7, 148.2.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₁₇H₂₁I₂Na]⁺: 375.0580 ; trouvé : 375.0570.

Le rapport diastéréomérique du composé **648** a été déterminé par analyse **GC/MS** : Colonne CPSil 5CB, programme 50°C pendant 1 min puis de 50°C à 250°C à 10°C/min et 250°C pendant 10 min. Gaz vecteur : Helium.

isomère 1: t = 16.6 min, [M⁺] m/z 352.13 ; isomère 2: t = 16.8 min, [M⁺] m/z 352.14.

649	1-(4-iodo-2-isopropényl-3-phénylcyclopent-3-ényloxy)méthyl)-benzène
	Formule brute : C ₂₁ H ₂₁ IO Masse molaire : 416.30 g · mol ⁻¹ R _f = 0.32 (éther de pétrole/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

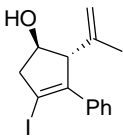
En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 60 mg (0.20 mmol, 1 éq., M = 290.40 g/mol) de composé **603** et de 55 mg (0.24 mmol, 1.2 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 2 mL de

dichlorométhane distillé, le composé **649** (12 mg, 14%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.57 (s, 3H), 2.93 (ddd, *J* = 1.1, 3.1, 17.2 Hz, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 1.8, 6.8, 17.2 Hz, 1H), 3.70-3.78 (m, 1H), 4.07 (dt, *J* = 3.0, 6.7 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.72-4.82 (m, 2H), 7.20-7.51 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 20.2, 51.7, 63.1, 70.9, 76.6, 82.7, 90.6, 113.6, 127.6, 128.4, 136.6, 138.1, 143.5, 146.3.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₁H₂₁IO₂Na]⁺: 439.0529 ; trouvé : 439.0535.

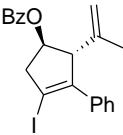
650	1-(4-iodo-2-isopropényl-3-phénylcyclopent-3-ényloxyméthyl)-4-méthoxybenzène
	Formule brute : C ₁₄ H ₁₅ IO Masse molaire : 326.17 g · mol ⁻¹ R _f = 0.38 (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 38 mg (0.11 mmol, 1 éq., M = 320.42 g/mol) de composé **604** et de 32 mg (0.14 mmol, 1.2 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 1 mL de dichlorométhane distillé, le composé **650** (10 mg, 45%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.59 (t, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.95 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 1.2, 3.4, 17.3 Hz, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 1.6, 6.6, 17.1 Hz, 1H), 3.44-3.64 (m, 1H), 4.19-4.42 (m, 1H), 4.65-4.86 (m, 2H), 7.28-7.64 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 20.1, 54.1, 65.9, 76.3, 90.1, 113.7, 127.8, 127.9, 128.0, 136.5, 143.0, 146.1.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₁₄H₁₅IO₂Na]⁺: 349.0060 ; trouvé : 349.0058.

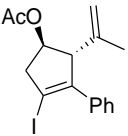
651	benzoate de 4-iodo-2-isopropényl-3-phénylcyclopent-3-ényle
	Formule brute : C ₂₁ H ₁₉ IO ₂ Masse molaire : 430.28 g · mol ⁻¹ R _f = 0.30 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 88 mg (0.28 mmol, 1 éq., M = 304.38 g/mol) de composé **601** et de 189 mg (0.84 mmol, 3 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 0.5 mL de dichlorométhane distillé, le composé **651** (120 mg, 98%) est isolé sous la forme d'une huile orange sans purification par chromatographie sur colonne de silice.

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) : δ 1.57 (s, 3H), 2.83 (ddd, *J* = 1.6, 6.6, 17.7 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 1.5, 6.5, 17.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 5.35 (dt, *J* = 2.4, 6.5 Hz, 1H), 6.90-7.10 (m, 6H), 7.44-7.38 (m, 2H), 8.05-8.12 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, C₆D₆) : δ 20.5, 28.9, 51.8, 63.1, 78.5, 89.9, 106.4, 110.8, 113.9, 129.9, 130.0, 130.6, 131.8, 132.9, 136.5, 142.5, 146.5, 165.9.

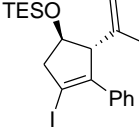
HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₁H₁₉I₂O₂Na]⁺ : 453.0322 ; trouvé : 453.0325.

652	acétate de 4-iodo-2-isopropényl-3-phénylcyclopent-3-èneyle
	Formule brute : C ₁₆ H ₁₇ IO ₂ Masse molaire : 368.21 g · mol ⁻¹ R _f = 0.40 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 80 mg (0.33 mmol, 1 éq., M = 242.31 g/mol) de composé **602** et de 90 mg (0.42 mmol, 1.3 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 3 mL de dichlorométhane distillé, le composé **652** (30 mg, 24%) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/dichlorométhane 60:40).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.68 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.79 (ddd, *J* = 0.7, 2.2, 17.8 Hz, 1H), 3.31 (ddd, *J* = 1.5, 6.5, 17.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 4.73-4.83 (m, 2H), 5.12 (dt, *J* = 2.2, 6.5 Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 20.5, 21.3, 25.8, 51.8, 62.6, 77.9, 89.7, 113.9, 128.0, 128.5, 136.1, 142.2, 146.1, 170.7.

653	triéthyl-(4-iodo-2-isopropényl-3-phénylcyclopent-3-ényloxy)-silane
	Formule brute : C ₂₀ H ₂₉ IOSi Masse molaire : 440.43 g · mol ⁻¹ R _f = 0.59 (éther de pétrole/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

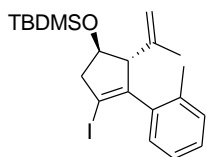
En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 60 mg (0.19 mmol, 1 éq., M = 314.54 g/mol) de composé **606** et de 51 mg (0.23 mmol, 1.2 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 2 mL de dichlorométhane distillé, le composé **653** (50 mg, 60%) est isolé sous la forme d'une huile orange par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 99:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.61 (q, *J* = 6.0 Hz, 9H), 0.98 (t, *J* = 8.1 Hz, 6H), 1.54 (dd, *J* = 0.8, 1.3 Hz, 3H), 2.79 (ddd, *J* = 1.5, 4.0, 16.8 Hz, 1H), 3.15 (ddd, *J* = 1.8, 6.9, 16.8 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 4.29 (dt, *J* = 3.9, 7.0 Hz, 1H), 4.68-4.86 (m, 1H), 7.21-7.44 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 4.7, 6.8, 19.8, 54.9, 66.0, 76.4, 90.3, 113.9, 127.6, 127.8, 127.9, 136.9, 143.3, 146.4.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₀H₂₉IOSiNa]⁺ : 463.0925 ; trouvé : 463.0926.

654

tert-butyl-(4-iodo-2-isopropényl-3-*o*-tolylcyclopent-3-ényloxy)-diméthylsilaneFormule brute : C₂₁H₃₁IOSiMasse molaire : 454.46 g · mol⁻¹R_f = 0.67 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

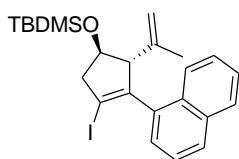
En suivant le mode opératoire [18] à partir de 50 mg (0.15 mmol, 1 éq., M = 328.58 g/mol) de composé **611** et de 100 mg (0.44 mmol, 3 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 0.7 mL de dichlorométhane distillé, le composé **654** (46 mg, 67%) est isolé sous la forme d'une huile jaune sans purification par chromatographie sur colonne se silice.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.74 (ddd, *J* = 1.4, 3.6, 16.5 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 1.6, 6.4, 16.5 Hz, 1H), 3.34-3.45 (m, 1H), 4.34 (dt, *J* = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 4.69-4.76 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.10-7.24 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.6, 18.0, 19.7, 20.3, 25.8, 53.4, 66.7, 77.2, 93.1, 113.6, 125.2, 127.6, 128.9, 130.1, 135.7, 137.4, 142.7, 149.0.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₁H₃₁IOSiNa]⁺ : 477.1081 ; trouvé : 477.1080.

655

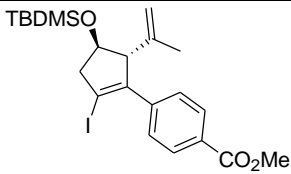
tert-butyl-(4-iodo-2-isopropényl-3-naphthalèn-1-yl-cyclopent-3-ényloxy)-diméthylsilaneFormule brute : C₂₄H₃₁IOSiMasse molaire : 490.49 g · mol⁻¹R_f = 0.76 (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [18] à partir de 72.2 mg (0.20 mmol, 1 éq., M = 364.61 g/mol) de composé **610** et de 80 mg (0.36 mmol, 1.8 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 4 mL de dichlorométhane distillé, le composé **655** (43 mg, 44%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/toluène 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 7.0, 17.0 Hz, 1H), 3.51 (sl, 1H), 4.32 (sl, 1H), 4.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.78-7.87 (m, 2H), 7.96-7.99 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.6, 18.0, 20.8, 25.8, 26.9, 53.8, 67.9, 77.2, 94.8, 113.2, 125.1, 125.7, 125.8, 125.9, 127.9, 128.1, 128.3, 128.5, 133.6, 135.1, 135.6, 142.5, 148.0.

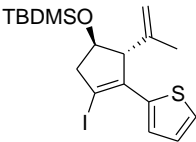
HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₄H₃₁IOSiNa]⁺ : 513.1081 ; trouvé : 513.1081.

656	4-[4-(<i>tert</i>-butyldiméthylsilanyloxy)-2-iodo-5-isopropénylcyclopent-1-ényl]-benzoate de méthyle
	Formule brute : C ₂₂ H ₃₁ IO ₃ Si Masse molaire : 498.47 g · mol ⁻¹ R _f = 0.43 (cyclohexane/toluène, 50/50 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 58 mg (0.16 mmol, 1 éq., M = 372.59 g/mol) de composé **625** et de 38.5 mg (0.17 mmol, 1.1 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS au reflux de 1.6 mL de dichlorométhane distillé, le composé **656** (39 mg, 50%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/toluène 50:50).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.49 (s, 3H), 2.79 (ddd, *J* = 1.7, 4.5, 16.9 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 1.8, 7.1, 16.9 Hz, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.32 (dt, *J* = 4.4, 7.0 Hz, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.76-4.79 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.2, -4.1, 18.6, 20.3, 26.3, 52.6, 55.3, 66.4, 92.7, 115.0, 128.5, 129.6, 129.8, 142.2, 143.4, 146.3, 167.4.

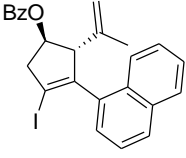
657	<i>tert</i>-butyl-(4-iodo-2-isopropényl-3-thiophèn-2-yl-cyclopent-3-ényloxy)-diméthylsilane
	Formule brute : C ₁₈ H ₂₇ IOSSi Masse molaire : 446.46 g · mol ⁻¹ R _f = 0.58 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 56 mg (0.17 mmol, 1 éq., M = 320.58 g/mol) de composé **626** et de 47 mg (0.21 mmol, 1.2 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 3.5 mL de dichlorométhane distillé, le composé **657** (66 mg, 85%) est isolé sous la forme d'une huile jaune sans purification par chromatographie sur colonne de silice.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.08 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.65 (s, 3H), 2.77 (dd, *J* = 1.9, 17.7 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 1.4, 6.3, 17.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 4.18 (dt, *J* = 2.2, 6.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.02 (dd, *J* = 3.7, 5.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 1.1, 5.5 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.6, -4.5, 18.1, 20.3, 25.8, 56.0, 67.0, 77.2, 88.8, 113.3, 125.2, 126.5, 127.4, 138.2, 139.4, 143.4.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₁₈H₂₇IOSSiNa]⁺: 469.0489 ; trouvé : 469.0490.


658	benzoate de 4-iodo-2-isopropényl-3-naphthalèn-1-yl-cyclopent-3-ènyle
	Formule brute : $C_{25}H_{21}IO_2$ Masse molaire : $480.34 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.61$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 35 mg (0.10 mmol, 1 éq., $M = 354.45 \text{ g/mol}$) de composé **608** et de 24 mg (0.11 mmol, 1.1 éq., $M = 224.99 \text{ g/mol}$) de NIS dans 1 mL de dichlorométhane distillé, le composé **658** (31 mg, 66%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.74 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 1.2, 17.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.53 (dd, $J = 5.2, 17.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 13.7 \text{ Hz}$, 2H), 5.55 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.32-7.48 (m, 5H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.77-7.99 (m, 3H), 8.04-8.25 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 20.9, 29.7, 50.6, 64.5, 94.5, 114.0, 125.2, 125.8, 126.1, 128.2, 128.5, 128.6, 129.7, 130.1, 133.3, 133.6, 134.8, 141.6, 166.1.

HRMS (ESI) : calculé pour $[C_{25}H_{21}IO_2Na]^+$: 503.0478 ; trouvé : 503.0474.

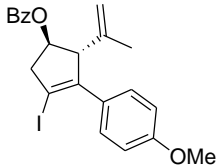
659	benzoate de 4-iodo-2-isopropényl-3-thiophèn-2-yl-cyclopent-3-ènyle
	Formule brute : $C_{19}H_{17}IO_2S$ Masse molaire : $436.31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.43$ (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 50 mg (0.16 mmol, 1 éq., $M = 310.42 \text{ g/mol}$) de composé **627** et de 40 mg (0.18 mmol, 1.1 éq., $M = 224.99 \text{ g/mol}$) de NIS dans 1.6 mL de dichlorométhane distillé, le composé **659** (45 mg, 64%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 97:3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.88 (dd, $J = 0.9, 1.3 \text{ Hz}$, 3H), 3.00 (d, $J = 18.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.44 (dd, $J = 5.9, 18.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.77 (s, 1H), 4.84 (dt, $J = 0.8, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.92 (quint, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.29 (dt, $J = 1.1, 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J = 3.7, 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (ddd, $J = 1.1, 4.4, 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 1H), 8.00-8.07 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 21.1, 52.4, 63.3, 79.0, 87.6, 113.6, 125.7, 126.7, 127.8, 128.4, 129.7, 130.0, 133.2, 137.6, 139.6, 142.0, 166.2.

HRMS (ESI) : calculé pour $[C_{19}H_{17}IO_2SNa]^+$: 458.9885 ; trouvé : 458.9886.

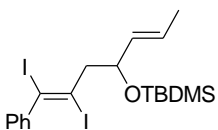
660	1-(4-méthoxyphényl)-6-méthyl-hept-5-èn-1-yn-4-ol
	Formule brute : C ₂₂ H ₂₁ IO ₃ Masse molaire : 460.30 g · mol ⁻¹ R _f = 0.51 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 80 mg (0.23 mmol, 1 éq., M = 334.41 g/mol) de composé **607** et de 64 mg (0.28 mmol, 1.2 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 2.3 mL de dichlorométhane distillé, le composé **660** (92 mg, 88%) est isolé sous la forme d'une huile orange sans purification par chromatographie sur colonne de silice.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.73 (dd, *J* = 0.9, 1.4 Hz, 3H), 2.94 (ddd, *J* = 0.9, 2.4, 17.8 Hz, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 1.6, 6.6, 17.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 0.7, 1.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.77-4.87 (m, 2H), 5.36 (dt, *J* = 2.3, 6.6 Hz, 1H), 6.84-6.93 (m, 3H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.54-7.63 (m, 2H), 8.01-8.10 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 18.5, 49.6, 52.3, 53.1, 60.5, 86.3, 111.3, 111.9, 126.3, 127.3, 127.6, 128.0, 131.1, 140.3, 143.3, 157.1, 164.2.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₂H₂₁IO₃Na]⁺ : 483.0427 ; trouvé : 483.0427.

661	<i>tert</i> -butyl-[1-(2,3-diiodo-3-phénylallyl)-but-2-ényloxy]-diméthylsilane
	Formule brute : C ₁₉ H ₂₈ I ₂ OSi Masse molaire : 554.42 g · mol ⁻¹ R _f = 0.61 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 60 mg (0.20 mmol, 1 éq., M = 300.25 g/mol) de composé (*E*)-**623** et de 135 mg (0.60 mmol, 3 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 0.4 mL de dichlorométhane distillé, le composé **661** (28 mg, 25%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 99:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.14 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 5.7, 13.9 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 7.4, 13.9 Hz, 1H), 4.80 (dt, *J* = 5.7, 8.8 Hz, 1H), 5.56-5.75 (m, 2H), 7.03-7.19 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.4, -4.0, 17.6, 18.2, 25.9, 26.0, 57.9, 73.1, 77.2, 96.7, 101.0, 126.1, 128.1, 128.3, 128.4, 133.2, 148.5.

MS (IC, NH₃) : *m/z* 572 [M+NH₄]⁺

662	<i>tert</i>-butyl-[4-iodo-2-(5-méthyl-1-méthylène-hex-4-ényl)-3-phénylcyclopent-3-ényloxy]-diméthylsilane
	Formule brute : C ₂₅ H ₃₇ IOSi Masse molaire : 508.55 g · mol ⁻¹ R _f = 0.74 (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 145.4 mg (0.38 mmol, 1 éq., M = 382.67 g/mol) de composé **617** et de 94 mg (0.48 mmol, 1.1 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 3.8 mL de dichlorométhane distillé, le composé **662** (21.5 mg, 11%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/toluène 98:2 puis 99:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.69-2.11 (m, 4H), 2.75 (ddd, *J* = 1.5, 4.0, 16.7 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 1.8, 6.9, 16.7 Hz, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 4.28 (dt, *J* = 3.9, 6.9 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.99-4.99 (m, 1H), 7.12-7.44 (m, 5H).

663	<i>tert</i>-butyl-(3-iodo-6,10,10-triméthyl-4-phénylspiro[4.5]déca-3,6-dièn-1-yloxy)-diméthylsilane
	Formule brute : C ₂₅ H ₃₇ IOSi Masse molaire : 508.55 g · mol ⁻¹ R _f = 0.65 (cyclohexane ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 75 mg (0.19 mmol, 1 éq., M = 382.65 g/mol) de composé **612** et de 52 mg (0.23 mmol, 1.2 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 2.0 mL de dichlorométhane distillé, le composé **663** (58 mg, 60%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.59-1.75 (m, 2H), 2.76 (dd, *J* = 7.9, 16.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 8.9, 16.0 Hz, 1H), 4.74-4.81 (m, 1H), 5.66 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.20-7.35 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -5.2, -3.3, 17.9, 21.8, 22.5, 25.5, 25.9, 26.0, 32.9, 35.9, 53.2, 65.5, 74.4, 95.8, 125.5, 127.0, 127.1, 127.6, 134.4, 141.0, 150.9.

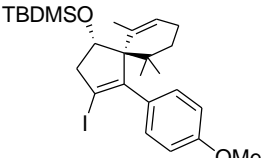
HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₆H₄₀IOSiNa]⁺ : 546.1785 ; trouvé : 546.1783.

664	benzoate de 3-iodo-6,10,10-triméthyl-4-phénylspiro[4.5]déca-3,6-dièn-1-yloxy
	Formule brute : C ₂₆ H ₂₇ IO ₂ Masse molaire : 498.40 g · mol ⁻¹ R _f = 0.68 (éther de pétrole/AcOEt, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [18] à partir de 60 mg (0.16 mmol, 1 éq., M = 372.50 g/mol) de composé **617** et de 43 mg (0.20 mmol, 1.2 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 1.5 mL de dichlorométhane distillé, le composé **664** (20 mg, 26%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.84 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.49-1.88 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.81 (dd, J = 7.8, 16.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 9.2, 16.7 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 7.9, 9.1 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13-7.23 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.39-7.53 (m, 2H), 7.53-7.64 (m, 1H), 7.98-8.08 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -21.4, 22.5, 24.2, 25.7, 26.9, 32.6, 36.2, 49.8, 64.4, 75.7, 95.6, 127.5, 127.8, 128.4, 128.5, 129.0, 129.6, 129.9, 130.2, 133.1, 140.2, 150.2, 165.9.

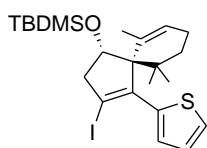
665	<i>tert</i>-butyl-[3-iodo-4-(4-méthoxyphényl)-6,10,10-triméthylspiro[4.5]déca-3,6-dièn-1-yloxy]-diméthylsilane
	Formule brute : C ₂₆ H ₃₉ IO ₂ Si Masse molaire : 538.58 g · mol ⁻¹ R _f = 0.76 (éther de pétrole/AcOEt, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [18] à partir de 80 mg (0.17 mmol, 1 éq., M = 412.68 g/mol) de composé **613** et de 47 mg (0.20 mmol, 1.2 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 1.7 mL de dichlorométhane distillé, le composé **X** (62 mg, 60%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 3H), 1.08-1.78 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 2.74 (dd, J = 7.9, 16.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 8.9, 16.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -5.2, -3.3, 17.9, 21.8, 22.5, 25.7, 30.3, 32.9, 35.8, 53.1, 55.1, 65.1, 74.4, 95.8, 110.4, 112.9, 126.9, 133.3, 134.5, 150.6, 158.6.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₆H₄₀IO₂Si]⁺ : 539.1837; trouvé : 539.1831.

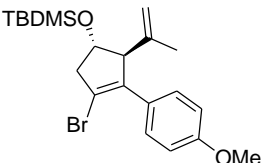
666	<i>tert</i>-butyl-(3-iodo-6,10,10-triméthyl-4-thiophèn-2-ylspiro[4.5]déca-3,6-dièn-1-yloxy)-diméthylsilane
	Formule brute : C ₂₃ H ₃₅ IOSSi Masse molaire : 514.58 g · mol ⁻¹ R _f = 0.60 (cyclohexane ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [18] à partir de 60 mg (0.15 mmol, 1 éq., M = 388.68 g/mol) de composé **614** et de 41 mg (0.18 mmol, 1.2 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 1.5 mL de dichlorométhane distillé, le composé **666** (65 mg, 84%) est isolé sous la forme d'une huile orange après filtration sur 2 cm de silice (cyclohexane).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.60-1.82 (m, 3H), 1.83-1.85 (m, 3H), 1.90-2.07 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 7.7, 16.4 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 8.9, 16.5 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 7.7, 8.9 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 1.2, 3.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 3.5, 5.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 1.2, 5.1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -5.2, -3.4, 17.8, 21.7, 22.6, 25.9, 26.0, 32.9, 35.8, 53.4, 65.4, 74.2, 99.4, 125.9, 126.0, 127.4, 127.8, 133.6, 141.2, 145.7.

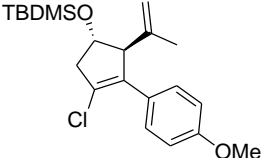
HRMS (ESI) : calculé pour [C₂₃H₃₅IOSSiNa]⁺: 537.1115 ; trouvé : 537.1119.

667	[4-Bromo-2-isopropènyl-3-(4-méthoxyphényl)-cyclopent-3-ènyloxy]-<i>tert</i>-butyldiméthylsilane
	Formule brute : C ₂₁ H ₃₁ BrO ₂ Si Masse molaire : 423.46 g · mol ⁻¹ R _f = 0.43 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 143.5 mg (0.42 mmol, 1 éq., M = 344.57 g/mol) de composé **609** et de 81.5 mg (0.46 mmol, 1.1 éq., M = 177.99 g/mol) de NBS dans 4.2 mL de dichlorométhane distillé, le composé **667** (132 mg, 75%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/toluène 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.08 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 2.73 (ddd, *J* = 1.5, 4.2, 16.6 Hz, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 1.8, 7.1, 16.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.26 (dt, *J* = 4.1, 7.1 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

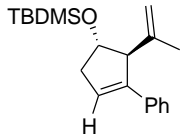
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.7, -4.6, 18.1, 19.8, 25.8, 50.5, 55.1, 65.5, 75.1, 113.3, 113.9, 114.0, 127.6, 129.2, 138.3, 143.7, 158.8.

668	<i>tert</i>-butyl-[4-chloro-2-isopropènyl-3-(4-méthoxyphényl)-cyclopent-3-ènyloxy]-diméthylsilane
	Formule brute : C ₂₁ H ₃₁ ClO ₂ Si Masse molaire : 379.01 g · mol ⁻¹ R _f = 0.82 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 35 mg (0.10 mmol, 1 éq., M = 344.57 g/mol) de composé **609** et de 22 mg (0.11 mmol, 1.1 éq., M = 197.02 g/mol) de DCDMH dans 1 mL de dichlorométhane distillé, le composé **668** (5 mg, 12%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10 puis 70:30).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.62 (ddd, *J* = 1.6, 4.4, 16.6 Hz, 1H), 3.03 (ddd, *J* = 1.8, 7.1, 16.6 Hz, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.22 (dt, *J* = 4.3, 7.1 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

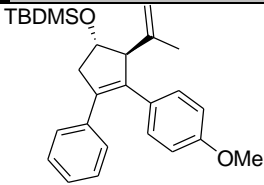
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.7, -4.6, 18.1, 19.9, 25.8, 27.7, 48.3, 55.2, 65.0, 74.2, 113.3, 113.7, 124.1, 126.8, 129.2, 134.3, 143.9, 158.7.

670	<i>tert</i> -butyl-(2-isopropényl-3-phénylcyclopent-3-ényloxy)-diméthylsilane
	Formule brute : C ₂₀ H ₃₀ OSi Masse molaire : 314.54 g · mol ⁻¹ R _f = 0.51 (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; KMnO ₄ ; UV).

Le mode de préparation du composé **670** est identique à celui répertorié dans la littérature.²⁴⁹ A partir de 35 mg (0.08 mmol, 1 éq., M = 440.43 g/mol) de composé **646**, de 164 µL (0.61 mmol, 7.6 éq., M = 291.07 g/mol, d = 1.082) d'hydrure de tributylétain et de 0.13 mg (0.008 mmol, 1 mol%, M = 164.21 g/mol) d'AIBN dans 1 mL de THF distillé, le composé **670** (23 mg, 91%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane puis cyclohexane/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 2.39 (ddd, J = 1.8, 2.8, 17.6 Hz, 1H), 2.72-2.86 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 4.29 (dt, J = 4.3, 7.1 Hz, 1H), 4.76-4.87 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 2.6, 3.8 Hz, 1H), 7.14-7.45 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -5.6, -5.5, 12.6, 15.4, 17.1, 19.4, 24.9, 25.6, 28.1, 41.3, 62.7, 76.2, 77.0, 111.6, 124.0, 124.9, 125.9, 127.1, 132.4, 141.0, 143.3.

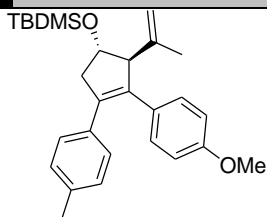
671	<i>tert</i> -butyl-[2-isopropényl-3-(4-méthoxyphényl)-4-phénylcyclopent-3-ényloxy]-diméthylsilane
	Formule brute : C ₂₇ H ₃₆ O ₂ Si Masse molaire : 420.66 g · mol ⁻¹ R _f = 0.43 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[19]** à partir de 132 mg (0.24 mmol, 1 éq., M = 470.46 g/mol) de composé **638**, de 8 mg (0.014 mmol, 6 mol%, M = 575 g/mol) de Pd(dba)₂, de 7.8 mg (0.028 mmol, 11 mol%, M = 280.43 g/mol) de tricyclohexylphosphine, de 430 mg (1.32 mmol, 5.5 éq., M = 325.82 g/mol) de carbonate de césium et de 65.6 mg (0.54 mmol, 2.2 éq., M = 121.96 g/mol) d'acide phénylboronique dans 3.2 mL de 1,4-dioxane dégazé, le composé **671** (93 mg, 93%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.62 (s, 3H), 2.66 (ddd, J = 1.2, 3.3, 16.7 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 1.6, 6.7, 16.7 Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.32 (dt, J = 3.3, 6.6 Hz, 1H), 4.71-4.88 (m, 2H), 6.67-6.75 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.7, -4.6, 18.2, 20.3, 25.9, 47.3, 55.0, 68.2, 75.4, 113.1, 113.3, 126.6, 128.0, 128.4, 129.7, 144.7, 158.1.

672

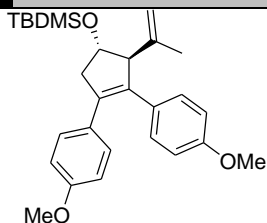
***tert*-butyl-[2-isopropényl-3-(4-méthoxyphényl)-4-*p*-tolylcyclopent-3-ényloxy]-diméthylsilane**Formule brute : C₂₈H₃₈O₂SiMasse molaire : 434.69 g · mol⁻¹R_f = 0.35 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [19] à partir de 100 mg (0.21 mmol, 1 éq., M = 470.46 g/mol) de composé **638**, de 6 mg (0.013 mmol, 6 mol%, M = 575 g/mol) de Pd(dba)₂, de 5.9 mg (0.023 mmol, 11 mol%, M = 280.43 g/mol) de tricyclohexylphosphine, de 326 mg (1.15 mmol, 5.5 éq., M = 325.82 g/mol) de carbonate de césium et de 63 mg (0.46 mmol, 2.2 éq., M = 135.96 g/mol) d'acide *p*-tolylboronique dans 2.4 mL de 1,4-dioxane dégazé, le composé **672** (31 mg, 34%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (cyclohexane/toluène 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.61 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.63 (ddd, *J* = 1.6, 4.4, 16.6 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 1.8, 7.1, 16.6 Hz, 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.31 (dt, *J* = 4.3, 7.1 Hz, 1H), 4.78-4.83 (m, 2H), 6.70-6.74 (m, 2H), 7.00-7.16 (m, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -5.6, -5.5, 17.2, 19.2, 20.2, 24.9, 46.2, 54.0, 67.2, 74.4, 111.2, 112.2, 127.2, 127.7, 128.7, 133.9, 134.0, 135.0, 135.3, 143.8, 157.5.

673

***tert*-butyl-[2-isopropényl-3,4-bis-(4-méthoxyphényl)-cyclopent-3-ényloxy]-diméthylsilane**Formule brute : C₂₈H₃₈O₃SiMasse molaire : 450.69 g · mol⁻¹R_f = 0.25 (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [19] à partir de 100 mg (0.21 mmol, 1 éq., M = 470.46 g/mol) de composé **638**, de 6 mg (0.013 mmol, 6 mol%, M = 575 g/mol) de Pd(dba)₂, de 5.9 mg (0.023 mmol, 11 mol%, M = 280.43 g/mol) de tricyclohexylphosphine, de 326 mg (1.15 mmol, 5.5 éq., M = 325.82 g/mol) de carbonate de césium et de 70 mg (0.46 mmol, 2.2 éq., M = 151.96 g/mol) d'acide *p*-méthoxyphénylboronique dans 2.4 mL de 1,4-dioxane dégazé, le composé **673** (30 mg, 32%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 100:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.60 (s, 3H), 2.63 (ddd, *J* = 1.2, 3.4, 16.6 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 1.6, 6.7, 16.6 Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.31 (dt, *J* = 3.4, 6.7 Hz, 1H), 4.68-4.92 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 5.5, 8.9 Hz, 4H), 7.10 (dd, *J* = 8.9, 17.5 Hz, 4H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.6, -4.4, 18.2, 20.2, 25.9, 47.2, 55.0, 55.2, 68.2, 75.3, 113.0, 113.3, 113.4, 129.5, 129.8, 130.1, 130.4, 134.4, 135.4, 144.8, 158.0, 158.3.

674	<i>tert</i>-butyl-[2-isopropènyl-3-(4-méthoxyphényl)-4-(4-trifluorométhylphényl)-cyclopent-3-ényloxy]-diméthylsilane
	Formule brute : $C_{28}H_{35}F_3O_2Si$ Masse molaire : $488.66 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.54$ (cyclohexane/AcOEt, 98/2 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[19]** à partir de 100 mg (0.21 mmol, 1 éq., $M = 470.46 \text{ g/mol}$) de composé **638**, de 6 mg (0.013 mmol, 6 mol%, $M = 575 \text{ g/mol}$) de $Pd(dba)_2$, de 5.9 mg (0.023 mmol, 11 mol%, $M = 280.43 \text{ g/mol}$) de tricyclohexylphosphine, de 326 mg (1.15 mmol, 5.5 éq., $M = 325.82 \text{ g/mol}$) de carbonate de césium et de 87 mg (0.46 mmol, 2.2 éq., $M = 189.93 \text{ g/mol}$) d'acide *p*-trifluorométhylphénylboronique dans 2.4 mL de 1,4-dioxane dégazé, le composé **674** (98 mg, 95%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.61 (s, 3H), 2.64 (ddd, $J = 1.6, 4.4, 16.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.27 (ddd, $J = 1.8, 7.1, 16.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.34 (dt, $J = 4.3, 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.79-4.82 (m, 2H), 6.71-6.74 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H).

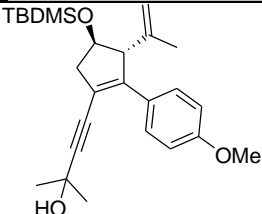
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ -4.6, -4.5, 18.2, 20.4, 25.9, 47.0, 55.1, 68.5, 75.3, 113.4, 113.5, 125.0, 128.4, 128.6, 129.0, 129.1, 129.7, 130.5, 133.6, 139.2, 141.7, 143.4, 144.2, 158.5.

675	<i>tert</i>-butyl-[2-isopropènyl-3-(4-méthoxyphényl)-4-<i>p</i>-tolyléthynylcyclopent-3-ényloxy]-diméthylsilane
	Formule brute : $C_{30}H_{38}O_2Si$ Masse molaire : $458.71 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

En suivant le mode opératoire **[20]** à partir de 76 mg (0.16 mmol, 1 éq., $M = 470.46 \text{ g/mol}$) de composé **638**, de 5.6 mg (0.008 mmol, 5 mol%, $M = 701.89 \text{ g/mol}$) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, de 162.6 mg (0.043 mmol, 30 mol%, $M = 262.29 \text{ g/mol}$) de triphénylphosphine, de 6.1 mg (0.032 mmol, 20 mol%, $M = 190.45 \text{ g/mol}$) d'iode de cuivre (I) et de 24 μL (0.19 mmol, 1.2 éq., $M = 116.16 \text{ g/mol}$, $d = 0.916$) de *p*-tolylacétylène dans 1.0 mL de triéthylamine distillée, le composé **675** (26 mg, 35%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN 1H (300 MHz, acétone- d^6) : δ 0.13 (s, 9H), 0.91 (s, 12H), 1.67 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.55 (dd, $J = 2.7, 16.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.08 (ddd, $J = 1.3, 6.2, 16.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.32 (dt, $J = 2.6, 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.77-4.85 (m, 2H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.81-7.88 (m, 2H).

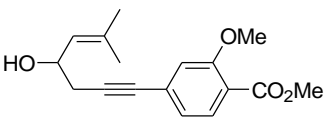
RMN ¹³C (75 MHz, acétone-d⁶) : δ -4.4, -4.5, 20.9, 21.4, 26.2, 47.9, 55.5, 66.3, 76.6, 88.0, 113.4, 114.2, 116.0, 129.7, 130.1, 132.0, 145.2.

676	4-[4-(<i>tert</i>-butyldiméthylsilanyloxy)-3-isopropényl-2-(4-méthoxyphényl)-cyclopent-1-ényl]-2-méthylbut-3-yn-2-ol
	Formule brute : C ₂₆ H ₃₈ O ₂ Si Masse molaire : 426.66 g · mol ⁻¹

En suivant le mode opératoire [20] à partir de 171 mg (0.36 mmol, 1 éq., M = 470.46 g/mol) de composé **638**, de 12.6 mg (0.018 mmol, 5 mol%, M = 701.89 g/mol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂, de 28.3 mg (0.108 mmol, 30 mol%, M = 262.29 g/mol) de triphénylphosphine, de 13.7 mg (0.072 mmol, 20 mol%, M = 190.45 g/mol) d'iodure de cuivre (I) et de 36.3 mg (0.43 mmol, 1.2 éq., M = 84.12 g/mol) de 2-méthylbut-3-yn-2-ol dans 2.0 mL de triéthylamine distillée, le composé **676** (52 mg, 35%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 80:20).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 2.70 (ddd, J = 1.6, 4.4, 16.6 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 1.8, 7.1, 16.6 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.22 (dt, J = 4.3, 7.1 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 4.4, 5.9 Hz, 2H), 6.82-6.85 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.7, -4.6, 18.1, 20.4, 25.9, 31.5, 46.9, 51.5, 55.2, 65.2, 65.9, 75.8, 77.2, 113.1, 113.2, 114.9, 128.4, 128.7.

678	4-(4-hydroxy-6-méthylhept-5-èn-1-ynyl)-2-méthoxybenzoate de méthyle
	Formule brute : C ₁₇ H ₂₀ O ₄ Masse molaire : 288.34 g · mol ⁻¹ R _f = 0.06 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [10] à partir de 4.5 mL (30 mmol, 1 éq., M = 112.24 g/mol, d = 0.75) de 1-triméthylsilyl-1-propyne, de 16.5 mL (33 mmol, 1.1 éq., C = 2.0 mol/L) de *n*-butyllithium et de 2.9 mL (30 mmol, 1.1 éq., M = 84.12 g/mol, d = 0.88) de 3-méthylbut-2-énal dans 30 mL de THF, 5.9 g de composé X sont obtenus après extraction au méthyl-*tert*-butyléther et lavage avec une solution saturée de chlorure de sodium.

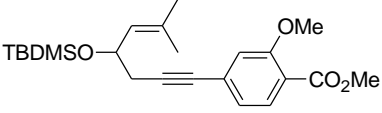
En suivant le mode opératoire [12] à partir des 5.9 g (30 mmol, 1 éq., M = 196.36 g/mol) de brut réactionnel, de 30 mL (30 mmol, 1 éq., C = 1M dans le THF) de TBAF dans 30 mL de THF, 3.9 g de brut ont pu être obtenus après extraction à l'acétate d'éthyle et lavage avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

En suivant le mode opératoire [11] à partir de 500 mg (4.03 mmol, 1 éq., M = 124.18 g/mol) de brut réactionnel, de 1.29 g (4.43 mmol, 1.1 éq., M = 292.07 g/mol) de 4-iodo-1-méthoxybenzoate de méthyle, de 141.3 mg (0.20 mmol, 1 mol%, M = 701.89 g/mol) de complexe Pd(PPh₃)₂Cl₂ et de 76.7 mg (0.40 mmol, 2 mol%, M = 190.45 g/mol) d'iodure de cuivre (I) dans 4 mL de di-iso-

propylamine distillée, le composé **678** (592 mg, 51% sur trois étapes) a pu être isolé par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 70:30).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.55-4.70 (m, 1H), 5.25-5.35 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.67-7.79 (m, 1H).

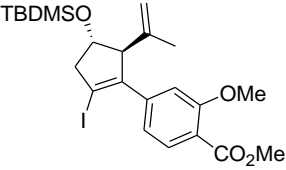
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 18.4, 25.8, 28.8, 52.1, 56.0, 67.1, 81.9, 89.2, 115.1, 119.4, 123.5, 126.0, 128.8, 131.7, 136.9, 158.9, 166.2.

679	4-[4-(<i>tert</i>-butyldiméthylsilanyloxy)-6-méthylhept-5-èn-1-ynyl]-2-méthoxybenzoate de méthyle
	Formule brute : C ₂₃ H ₃₄ O ₄ Si Masse molaire : 402.60 g · mol ⁻¹ R _f = 0.74 (cyclohexane/AcOEt, 70/30 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire **[16]** à partir de 592 mg (2.05 mmol, 1 éq., M = 288.34 g/mol) de composé **678**, de 340 mg (2.26 mmol, 1.1 éq., M = 150.72 g/mol) de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 280 mg (4.1 mmol, 2 éq., M = 68.08 g/mol) d'imidazole dans 2.1 mL de DMF anhydre, le composé **679** (663 mg, 80%) est isolé sous la forme d'une huile jaune sans purification par chromatographie sur colonne de silice.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.69 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.49 (dd, *J* = 6.0, 16.7 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 6.9, 16.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.59 (dt, *J* = 6.5, 8.6 Hz, 1H), 5.10-5.26 (m, 1H), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.8, -4.4, 18.2, 18.4, 25.7, 25.8, 27.0, 29.6, 52.0, 56.0, 68.7, 80.9, 90.8, 115.0, 119.0, 123.3, 128.0, 129.4, 131.7, 132.9, 140.3, 145.8, 158.9, 166.2.

680	4-[4-(<i>tert</i>-butyldiméthylsilanyloxy)-2-iodo-5-isopropèn-yl-cyclopent-1-èn-yl]-2-méthoxybenzoate de méthyle
	Formule brute : C ₂₃ H ₃₃ IO ₃ Si Masse molaire : 528.50 g · mol ⁻¹ R _f = 0.52 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[18]** à partir de 20.5 mg (0.20 mmol, 1 éq., M = 402.61 g/mol) de composé **679** et de 49.5 mg (0.22 mmol, 1.1 éq., M = 224.99 g/mol) de NIS dans 2.0 mL de dichlorométhane distillé, le composé **680** (22.5 mg, 21%) est isolé sous la forme d'une huile jaune par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.06 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 2.79 (ddd, *J* = 1.8, 4.7, 16.9 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 1.8, 7.1, 16.9 Hz, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.31 (dt, *J* = 4.6, 7.1 Hz, 1H), 4.76-4.79 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ -4.7, -4.6, 18.1, 19.7, 25.8, 25.9, 52.0, 54.8, 56.0, 65.8, 92.0, 111.9, 114.4, 118.8, 119.7, 131.3, 142.2, 143.1, 145.5, 158.6, 166.5.

Données cristallographiques pour le composé X.

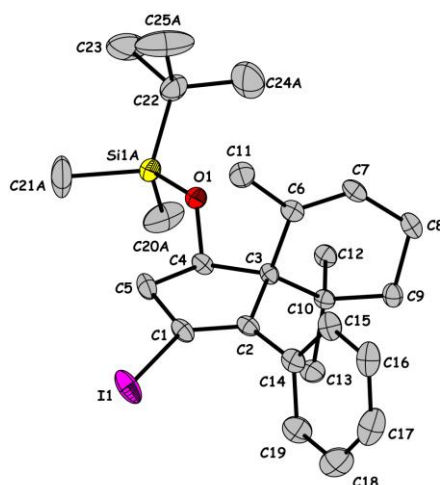


Table 1. Crystal data and structure refinement for CCDC 785746.
C₂₅H₃₇IOSi

Identification code	CCDC 785746	
Empirical formula	C ₂₅ H ₃₇ I O Si	
Formula weight	508.54	
Temperature	200(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P c	
Unit cell dimensions	a = 11.0609(8) Å	∠ = 90°.
	b = 8.0727(7) Å	∠ = 109.045(5)°.
	c = 14.9313(15) Å	∠ = 90°.
Volume	1260.26(19) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.340 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.330 mm ⁻¹	
F(000)	524	
Crystal size	0.55 x 0.22 x 0.11 mm ³	
Theta range for data collection	3.23 to 30.00°.	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 15, -11 ≤ k ≤ 11, -20 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	30608	
Independent reflections	6749 [R(int) = 0.0400]	
Completeness to theta = 30.00°	99.4 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.864 and 0.695	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	6749 / 2 / 310	
Goodness-of-fit on F ²	1.037	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0293, wR2 = 0.0578	
R indices (all data)	R1 = 0.0487, wR2 = 0.0631	
Absolute structure parameter	0.056(12)	
Largest diff. peak and hole	0.570 and -0.617 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CCDC 785746. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
I(1)	3895(1)	5191(1)	2814(1)	56(1)
O(1)	6544(2)	9988(2)	1637(1)	36(1)
C(1)	4325(2)	7166(3)	2068(2)	35(1)
C(2)	3630(2)	7656(3)	1211(2)	30(1)
C(3)	4335(2)	9046(3)	862(2)	26(1)
C(4)	5407(2)	9510(3)	1804(2)	33(1)
C(5)	5568(2)	8032(3)	2474(2)	40(1)
C(6)	4864(2)	8306(3)	119(2)	32(1)
C(7)	4434(2)	8747(3)	-777(2)	36(1)
C(8)	3365(3)	9911(3)	-1218(2)	40(1)
C(9)	2627(2)	10283(3)	-556(2)	34(1)
C(10)	3486(2)	10608(3)	453(2)	28(1)
C(11)	5844(2)	6958(3)	439(2)	44(1)
C(12)	4338(2)	12103(3)	444(2)	34(1)
C(13)	2642(2)	11063(3)	1046(2)	38(1)
C(14)	2416(2)	6861(3)	642(2)	35(1)
C(15)	2326(3)	5959(3)	-168(2)	41(1)
C(16)	1221(3)	5128(3)	-658(2)	52(1)
C(17)	190(3)	5197(4)	-351(3)	65(1)
C(18)	245(3)	6106(4)	440(3)	66(1)
C(19)	1354(3)	6919(3)	942(2)	51(1)
Si(1A)	7730(2)	11245(3)	2317(2)	38(1)
C(20A)	7146(7)	13188(13)	2651(7)	85(3)
C(21A)	8594(10)	10103(17)	3409(8)	110(6)
Si(1B)	7904(2)	10479(3)	2405(1)	38(1)
C(20B)	7619(8)	11645(15)	3369(6)	92(3)
C(21B)	8898(7)	8612(10)	2882(8)	105(3)
C(22)	8713(2)	11678(4)	1646(2)	56(1)
C(23)	10017(3)	12326(7)	2183(3)	100(2)
C(24A)	7993(8)	12456(16)	691(6)	107(3)
C(25A)	9225(12)	9935(11)	1294(13)	122(5)
C(24B)	8019(7)	13469(9)	1527(8)	77(3)
C(25B)	8540(8)	10972(17)	770(6)	73(3)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for CCDC 785746.

I(1)-C(1)	2.087(2)
O(1)-C(4)	1.414(3)
O(1)-Si(1B)	1.615(3)
O(1)-Si(1A)	1.707(3)
C(1)-C(2)	1.320(3)
C(1)-C(5)	1.484(4)
C(2)-C(14)	1.481(3)
C(2)-C(3)	1.550(3)
C(3)-C(6)	1.535(3)
C(3)-C(4)	1.561(3)
C(3)-C(10)	1.572(3)
C(4)-C(5)	1.529(3)
C(4)-H(4)	1.0000
C(5)-H(5A)	0.9900
C(5)-H(5B)	0.9900
C(6)-C(7)	1.314(3)
C(6)-C(11)	1.499(3)
C(7)-C(8)	1.486(4)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(9)	1.503(4)
C(8)-H(8A)	0.9900
C(8)-H(8B)	0.9900
C(9)-C(10)	1.519(4)
C(9)-H(9A)	0.9900
C(9)-H(9B)	0.9900
C(10)-C(13)	1.527(3)
C(10)-C(12)	1.534(3)
C(11)-H(11A)	0.9800
C(11)-H(11B)	0.9800
C(11)-H(11C)	0.9800
C(12)-H(12A)	0.9800
C(12)-H(12B)	0.9800
C(12)-H(12C)	0.9800
C(13)-H(13A)	0.9800
C(13)-H(13B)	0.9800
C(13)-H(13C)	0.9800
C(14)-C(15)	1.386(3)
C(14)-C(19)	1.388(4)
C(15)-C(16)	1.377(4)
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-C(17)	1.362(6)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.375(6)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-C(19)	1.377(4)
C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-H(19)	0.9500
Si(1A)-C(22)	1.737(4)
Si(1A)-C(20A)	1.827(8)
Si(1A)-C(21A)	1.845(9)
C(20A)-H(20A)	0.9800
C(20A)-H(20B)	0.9800
C(20A)-H(20C)	0.9800
C(21A)-H(21A)	0.9800
C(21A)-H(21B)	0.9800

C(21A)-H(21C)	0.9800
Si(1B)-C(20B)	1.832(7)
Si(1B)-C(21B)	1.865(7)
Si(1B)-C(22)	1.918(4)
C(20B)-H(20D)	0.9800
C(20B)-H(20E)	0.9800
C(20B)-H(20F)	0.9800
C(21B)-H(21D)	0.9800
C(21B)-H(21E)	0.9800
C(21B)-H(21F)	0.9800
C(22)-C(25B)	1.382(9)
C(22)-C(23)	1.497(4)
C(22)-C(24A)	1.523(8)
C(22)-C(24B)	1.620(8)
C(22)-C(25A)	1.664(8)
C(23)-H(23A)	0.9800
C(23)-H(23B)	0.9800
C(23)-H(23C)	0.9800
C(24A)-H(24A)	0.9800
C(24A)-H(24B)	0.9800
C(24A)-H(24C)	0.9800
C(25A)-H(25A)	0.9800
C(25A)-H(25B)	0.9800
C(25A)-H(25C)	0.9800
C(24B)-H(24D)	0.9800
C(24B)-H(24E)	0.9800
C(24B)-H(24F)	0.9800
C(25B)-H(25D)	0.9800
C(25B)-H(25E)	0.9800
C(25B)-H(25F)	0.9800
C(4)-O(1)-Si(1B)	128.16(18)
C(4)-O(1)-Si(1A)	127.79(18)
Si(1B)-O(1)-Si(1A)	22.27(7)
C(2)-C(1)-C(5)	115.0(2)
C(2)-C(1)-I(1)	125.76(18)
C(5)-C(1)-I(1)	118.96(15)
C(1)-C(2)-C(14)	123.9(2)
C(1)-C(2)-C(3)	110.2(2)
C(14)-C(2)-C(3)	125.61(18)
C(6)-C(3)-C(2)	108.26(17)
C(6)-C(3)-C(4)	112.83(18)
C(2)-C(3)-C(4)	100.86(17)
C(6)-C(3)-C(10)	110.61(18)
C(2)-C(3)-C(10)	114.15(18)
C(4)-C(3)-C(10)	109.85(18)
O(1)-C(4)-C(5)	114.1(2)
O(1)-C(4)-C(3)	111.4(2)
C(5)-C(4)-C(3)	107.10(19)
O(1)-C(4)-H(4)	108.0
C(5)-C(4)-H(4)	108.0
C(3)-C(4)-H(4)	108.0
C(1)-C(5)-C(4)	101.87(18)
C(1)-C(5)-H(5A)	111.4
C(4)-C(5)-H(5A)	111.4
C(1)-C(5)-H(5B)	111.4
C(4)-C(5)-H(5B)	111.4

H(5A)-C(5)-H(5B)	109.3
C(7)-C(6)-C(11)	120.3(2)
C(7)-C(6)-C(3)	122.2(2)
C(11)-C(6)-C(3)	117.3(2)
C(6)-C(7)-C(8)	126.4(2)
C(6)-C(7)-H(7)	116.8
C(8)-C(7)-H(7)	116.8
C(7)-C(8)-C(9)	111.1(2)
C(7)-C(8)-H(8A)	109.4
C(9)-C(8)-H(8A)	109.4
C(7)-C(8)-H(8B)	109.4
C(9)-C(8)-H(8B)	109.4
H(8A)-C(8)-H(8B)	108.0
C(8)-C(9)-C(10)	112.9(2)
C(8)-C(9)-H(9A)	109.0
C(10)-C(9)-H(9A)	109.0
C(8)-C(9)-H(9B)	109.0
C(10)-C(9)-H(9B)	109.0
H(9A)-C(9)-H(9B)	107.8
C(9)-C(10)-C(13)	108.33(19)
C(9)-C(10)-C(12)	108.29(19)
C(13)-C(10)-C(12)	108.07(19)
C(9)-C(10)-C(3)	110.33(18)
C(13)-C(10)-C(3)	111.62(18)
C(12)-C(10)-C(3)	110.09(18)
C(6)-C(11)-H(11A)	109.5
C(6)-C(11)-H(11B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	109.5
C(6)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11C)	109.5
H(11B)-C(11)-H(11C)	109.5
C(10)-C(12)-H(12A)	109.5
C(10)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(10)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(10)-C(13)-H(13A)	109.5
C(10)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(10)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(15)-C(14)-C(19)	118.1(2)
C(15)-C(14)-C(2)	121.4(2)
C(19)-C(14)-C(2)	120.3(2)
C(16)-C(15)-C(14)	121.2(3)
C(16)-C(15)-H(15)	119.4
C(14)-C(15)-H(15)	119.4
C(17)-C(16)-C(15)	119.8(3)
C(17)-C(16)-H(16)	120.1
C(15)-C(16)-H(16)	120.1
C(16)-C(17)-C(18)	120.2(3)
C(16)-C(17)-H(17)	119.9
C(18)-C(17)-H(17)	119.9
C(17)-C(18)-C(19)	120.3(3)
C(17)-C(18)-H(18)	119.9

C(19)-C(18)-H(18)	119.9
C(18)-C(19)-C(14)	120.4(3)
C(18)-C(19)-H(19)	119.8
C(14)-C(19)-H(19)	119.8
O(1)-Si(1A)-C(22)	106.30(17)
O(1)-Si(1A)-C(20A)	113.6(2)
C(22)-Si(1A)-C(20A)	109.2(4)
O(1)-Si(1A)-C(21A)	107.7(4)
C(22)-Si(1A)-C(21A)	111.7(4)
C(20A)-Si(1A)-C(21A)	108.4(6)
O(1)-Si(1B)-C(20B)	109.0(3)
O(1)-Si(1B)-C(21B)	111.7(3)
C(20B)-Si(1B)-C(21B)	110.2(6)
O(1)-Si(1B)-C(22)	102.17(15)
C(20B)-Si(1B)-C(22)	116.0(4)
C(21B)-Si(1B)-C(22)	107.6(4)
Si(1B)-C(20B)-H(20D)	109.5
Si(1B)-C(20B)-H(20E)	109.5
H(20D)-C(20B)-H(20E)	109.5
Si(1B)-C(20B)-H(20F)	109.5
H(20D)-C(20B)-H(20F)	109.5
H(20E)-C(20B)-H(20F)	109.5
Si(1B)-C(21B)-H(21D)	109.5
Si(1B)-C(21B)-H(21E)	109.5
H(21D)-C(21B)-H(21E)	109.5
Si(1B)-C(21B)-H(21F)	109.5
H(21D)-C(21B)-H(21F)	109.5
H(21E)-C(21B)-H(21F)	109.5
C(25B)-C(22)-C(23)	117.6(4)
C(25B)-C(22)-C(24A)	54.2(6)
C(23)-C(22)-C(24A)	118.4(4)
C(25B)-C(22)-C(24B)	110.5(7)
C(23)-C(22)-C(24B)	94.9(4)
C(24A)-C(22)-C(24B)	56.3(6)
C(25B)-C(22)-C(25A)	46.3(7)
C(23)-C(22)-C(25A)	95.6(5)
C(24A)-C(22)-C(25A)	100.4(9)
C(24B)-C(22)-C(25A)	156.6(8)
C(25B)-C(22)-Si(1A)	122.9(4)
C(23)-C(22)-Si(1A)	115.9(3)
C(24A)-C(22)-Si(1A)	112.9(4)
C(24B)-C(22)-Si(1A)	83.1(3)
C(25A)-C(22)-Si(1A)	110.7(4)
C(25B)-C(22)-Si(1B)	113.8(5)
C(23)-C(22)-Si(1B)	114.4(3)
C(24A)-C(22)-Si(1B)	123.9(3)
C(24B)-C(22)-Si(1B)	102.7(3)
C(25A)-C(22)-Si(1B)	91.9(5)
Si(1A)-C(22)-Si(1B)	19.61(8)
C(22)-C(23)-H(23A)	109.5
C(22)-C(23)-H(23B)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
C(22)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5
C(22)-C(24A)-H(24A)	109.5
C(22)-C(24A)-H(24B)	109.5

C(22)-C(24A)-H(24C)	109.5
C(22)-C(25A)-H(25A)	109.5
C(22)-C(25A)-H(25B)	109.5
C(22)-C(25A)-H(25C)	109.5
C(22)-C(24B)-H(24D)	109.5
C(22)-C(24B)-H(24E)	109.5
H(24D)-C(24B)-H(24E)	109.5
C(22)-C(24B)-H(24F)	109.5
H(24D)-C(24B)-H(24F)	109.5
H(24E)-C(24B)-H(24F)	109.5
C(22)-C(25B)-H(25D)	109.5
C(22)-C(25B)-H(25E)	109.5
H(25D)-C(25B)-H(25E)	109.5
C(22)-C(25B)-H(25F)	109.5
H(25D)-C(25B)-H(25F)	109.5
H(25E)-C(25B)-H(25F)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CCDC 785746. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2h^2 [h^2 a^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
I(1)	101(1)	33(1)	38(1)	11(1)	28(1)	-4(1)
O(1)	30(1)	44(1)	32(1)	-1(1)	9(1)	-2(1)
C(1)	52(1)	27(1)	30(1)	4(1)	20(1)	1(1)
C(2)	41(1)	23(1)	31(1)	0(1)	19(1)	2(1)
C(3)	34(1)	21(1)	24(1)	1(1)	10(1)	3(1)
C(4)	39(1)	36(1)	28(1)	1(1)	15(1)	-3(1)
C(5)	51(1)	41(1)	26(1)	8(1)	11(1)	5(1)
C(6)	38(1)	27(1)	33(1)	-5(1)	15(1)	-4(1)
C(7)	50(2)	34(1)	29(1)	-5(1)	21(1)	-4(1)
C(8)	52(2)	43(2)	26(1)	2(1)	13(1)	-3(1)
C(9)	38(1)	29(1)	32(1)	7(1)	8(1)	0(1)
C(10)	32(1)	22(1)	31(1)	2(1)	14(1)	-1(1)
C(11)	49(1)	39(1)	45(2)	-1(1)	17(1)	11(1)
C(12)	40(1)	26(1)	37(1)	4(1)	14(1)	-1(1)
C(13)	45(1)	31(1)	44(2)	2(1)	21(1)	7(1)
C(14)	46(1)	20(1)	41(1)	7(1)	18(1)	-2(1)
C(15)	55(2)	25(1)	40(1)	3(1)	11(1)	-4(1)
C(16)	63(2)	30(1)	48(2)	4(1)	-1(2)	-6(1)
C(17)	55(2)	40(2)	81(3)	14(2)	-5(2)	-17(1)
C(18)	54(2)	52(2)	94(3)	14(2)	28(2)	-14(1)
C(19)	58(2)	40(2)	59(2)	3(1)	25(1)	-13(1)
Si(1A)	30(1)	45(1)	34(1)	-1(1)	6(1)	-2(1)
C(20A)	45(4)	106(7)	97(7)	-74(6)	16(4)	-25(4)
C(21A)	66(6)	169(14)	67(6)	70(7)	-19(5)	-37(7)
Si(1B)	31(1)	45(1)	34(1)	2(1)	4(1)	-7(1)
C(20B)	70(5)	149(9)	65(5)	-65(6)	31(4)	-52(5)
C(21B)	46(3)	86(4)	141(7)	44(8)	-28(4)	5(5)
C(22)	35(1)	67(2)	61(2)	5(2)	10(1)	-8(1)
C(23)	57(2)	166(5)	85(3)	-43(3)	34(2)	-53(3)
C(24A)	88(5)	142(10)	87(6)	39(6)	25(5)	-37(6)
C(25A)	108(8)	93(7)	213(15)	-65(7)	116(10)	-27(5)
C(24B)	49(4)	44(4)	141(8)	31(5)	37(5)	-2(3)
C(25B)	54(5)	123(9)	47(5)	-16(5)	23(4)	-6(5)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for CCDC 785746.

	x	y	z	U(eq)
H(4)	5100	10474	2092	40
H(5A)	6291	7319	2462	48
H(5B)	5703	8397	3132	48
H(7)	4848	8275	-1182	43
H(8A)	2784	9419	-1809	49
H(8B)	3711	10955	-1384	49
H(9A)	2059	9335	-556	40
H(9B)	2081	11266	-792	40
H(11A)	6075	6557	-103	66
H(11B)	5489	6043	705	66
H(11C)	6607	7394	923	66
H(12A)	4966	11791	138	51
H(12B)	4785	12458	1096	51
H(12C)	3808	13014	91	51
H(13A)	2207	12116	821	57
H(13B)	3172	11174	1712	57
H(13C)	2003	10192	987	57
H(15)	3040	5912	-388	49
H(16)	1178	4509	-1208	62
H(17)	-571	4616	-684	78
H(18)	-484	6174	642	79
H(19)	1392	7523	1497	61
H(20A)	6763	13864	2083	127
H(20B)	7860	13793	3095	127
H(20C)	6501	12951	2953	127
H(21A)	7986	9740	3722	166
H(21B)	9237	10829	3837	166
H(21C)	9017	9135	3249	166
H(20D)	7194	12694	3123	139
H(20E)	8438	11872	3862	139
H(20F)	7074	10994	3638	139
H(21D)	8429	7867	3169	158
H(21E)	9699	8952	3362	158
H(21F)	9087	8037	2365	158
H(23A)	10491	11487	2637	151
H(23B)	9936	13334	2525	151
H(23C)	10477	12581	1739	151
H(24A)	8569	12561	315	160
H(24B)	7683	13554	791	160
H(24C)	7266	11751	353	160
H(25A)	8493	9323	875	183
H(25B)	9662	9253	1848	183
H(25C)	9820	10204	952	183
H(24D)	8237	14114	1045	115
H(24E)	8310	14062	2133	115
H(24F)	7090	13316	1331	115
H(25D)	7624	10900	416	109
H(25E)	8913	9858	855	109
H(25F)	8961	11657	417	109

Chapitre 3 : Réactions d'acétoxy- et d'acyloxylation d'arènes encombrés en présence de complexes d'or.

Mode opératoire [21] : Réaction d'acétoxy- et d'acyloxylation d'arènes encombrés.

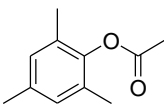
Dans un tube vissé sont introduits le chlorure de triphénylphosphine or (I) (2 mol%), le DAIB (1.3 éq.), l'arène (1 éq.) et l'acide carboxylique. Le milieu réactionnel est chauffé à 110°C et la réaction est contrôlée par CCM ou GC jusqu'à conversion complète. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé lentement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et la phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther di-*iso*-propylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrées. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite. Le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice si nécessaire.

Mode opératoire [22] : Réaction de polyacétoxylation d'arènes encombrés.

Dans un tube vissé sont introduits le chlorure de triphénylphosphine or (I) (2 mol%), le DAIB (3 éq.), l'arène (1 éq.) et le DCE. Le milieu réactionnel est chauffé à 110°C et la réaction est contrôlée par CCM ou GC jusqu'à conversion complète. Le milieu réactionnel est concentré sous vide et le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Mode opératoire [23] : Réaction d'acétoxy- et d'acyloxylation d'arènes encombrés.

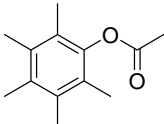
Dans un tube vissé sont introduits le chlorure de triphénylphosphine or (I) (2 mol%), le DAIB (3 éq.), l'arène (1 éq.) et l'acide carboxylique. Le milieu réactionnel est chauffé à 110°C et la réaction est contrôlée par CCM jusqu'à conversion complète. Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé lentement avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et la phase aqueuse est extraite deux fois à l'éther di-*iso*-propylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre puis filtrées. Le filtrat est concentré sous vide et séché sous pression réduite. Le composé est purifié par chromatographie sur colonne de silice si nécessaire.

745	Acétate de 2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : C ₁₄ H ₁₂ O ₂ Masse molaire : 178.23 g · mol ⁻¹ R _f = 0.40 (toluène/AcOEt, 95/5 ; PMA ; UV).

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 70 µL (0.5 mmol, 1 éq., M = 120.19 g/mol, d = 0.865) de mésitylène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide acétique glacial, le composé **745** (55.2 mg, 62%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

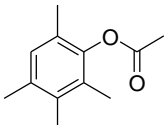
Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁵⁶

³⁵⁶ A. K. Chakraborti, S. V. Chankeshwara, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1367.

776	Acétate de pentaméthylphényle
	Formule brute : C ₁₃ H ₁₈ O ₂ Masse molaire : 206.28 g · mol ⁻¹ R _f = 0.32 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 74 mg (0.5 mmol, 1 éq., M = 148.25 g/mol) de pentaméthylbenzène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 0.8 mL d'acide acétique glacial, le composé **776** (79 mg, 77%) est isolé sous la forme d'un solide blanc par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁵⁷

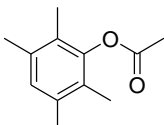
777	Acétate de 2,3,4,6-tétraméthylphényle
	Formule brute : C ₁₂ H ₁₆ O ₂ Masse molaire : 192.25 g · mol ⁻¹ R _f = 0.23 (éther de pétrole/AcOEt, 98/2 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 108 µL (0.5 mmol, 1 éq., M = 134.22 g/mol, d = 0.891, pureté GC 70%) de 1,2,3,5-tétraméthylbenzène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide acétique glacial, le composé **777** (62.5 mg, 65%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.03 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.90 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 12.6, 13.1, 15.7, 19.7, 20.3, 20.5, 126.5, 128.2, 129.2, 129.4, 133.9, 134.0, 146.1, 169.3.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₁₁H₁₃O₂]⁺ : 215.1043 ; trouvé : 215.1040.

778	Acétate de 2,3,5,6-tétraméthylphényle
	Formule brute : C ₁₂ H ₁₆ O ₂ Masse molaire : 192.25 g · mol ⁻¹ R _f = 0.20 (éther de pétrole/AcOEt, 98/2 ; KMnO ₄ ; UV).

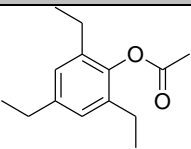
³⁵⁷ H. Hart, S.-M. Chen, S. Lee, D. L. Ward, W.-J. H. Kung, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2091.

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 67.1 mg (0.5 mmol, 1 éq., M = 134.22 g/mol) de 1,2,4,5-tétraméthylbenzène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide acétique glacial, le composé **778** (60.6 mg, 63%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 6.87 (s, 1H).

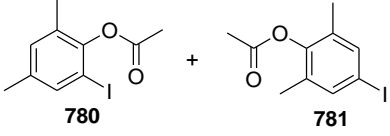
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 12.5, 13.2, 19.7, 20.6, 125.7, 129.0, 134.6, 147.9, 169.2.

MS (IC/NH₃) : m/z 210 [M+NH₄]⁺.

779	Acétate de 2,4,6-triéthylphényle
	Formule brute : C ₁₄ H ₂₀ O ₂ Masse molaire : 220.31 g · mol ⁻¹

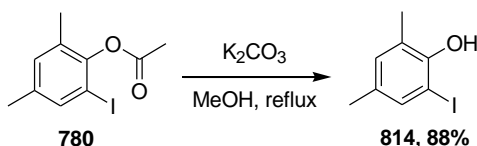
En suivant le mode opératoire [21] à partir de 94 µL (0.5 mmol, 1 éq., M = 162.27 g/mol, 0.862) de 1,3,5-triéthylbenzène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide acétique glacial, le composé **779** (50.7 mg, 46%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁵⁸

780 +781	Acétate de 2-iodo-4,6-diméthylphényle (780) et acétate de 4-iodo-2,6-diméthylphényle (781)
	Formule brute : C ₁₀ H ₁₁ IO ₂ Masse molaire : 290.10 g · mol ⁻¹ R _f = 0.18 (cyclohexane/AcOEt, 95/5 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 72 µL (0.5 mmol, 1 éq., M = 232.06 g/mol, d = 1.608) de 1-iodo-3,5-diméthylbenzène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide acétique glacial, les composés **780** et **781** (79.8 mg, 55%) est isolé dans un rapport **780/781** 3:1 par chromatographie sur colonne de silice. A cause de la présence d'impuretés, le composé **780** a été saponifié en présence de carbonate de potassium dans le méthanol pour pouvoir être caractérisé et a conduit au 1-iodo-3,5-diméthyl-4-hydroxybenzène **814** avec un rendement de 88%.

³⁵⁸ T. Keumi, T. Morita, K. Teramoto, H. Takahashi, H. Yamamoto, K. Ikeno, M. Hanaki, T. Inakagi, H. Kitajima, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3439.



Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS du composé **814** sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁵⁹

Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS du composé **781** sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁶⁰

782	Acétate de 3-bromo-2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ Masse molaire : $257.12 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.54$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO_4 ; UV).

En suivant le mode opératoire **[21]** à partir de $77 \mu\text{L}$ (0.5 mmol, 1 éq., $M = 199.09 \text{ g/mol}$, $d = 1.301$) de bromomésitylène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide acétique glacial, le composé **782** (79.7 mg, 62%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.09 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.99 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 16.2, 17.2, 20.5, 23.6, 125.1, 128.7, 129.8, 130.5, 135.8, 146.1, 168.8.

MS (IC/ NH_3) : m/z 274 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

783 + 784	2-acétoxy-3,5-diméthylbenzoate de methyl (783) et 4-acétoxy-3,5-diméthylbenzoate de méthyle (784)
	Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ Masse molaire : $222.24 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

En suivant le mode opératoire **[21]** à partir de $80 \mu\text{L}$ (0.5 mmol, 1 éq., $M = 164.20 \text{ g/mol}$, $d = 1.027$) de 3,5-diméthylbenzoate de méthyle, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide acétique glacial, les composés **783/784** (55.6 mg, 50%) est isolé dans un rapport **Xa/Xb** 3:1 par chromatographie sur colonne de silice. Les données RMN ^1H et ^{13}C de chaque composé ont été attribuées grâce à des expériences de RMN 2D.

³⁵⁹ K. J. Edgar, S. N. Falling, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5287.

³⁶⁰ H. Miao, Z. Yang, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1765.

Composé 783 :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.17 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.63-7.64 (m, 1H).

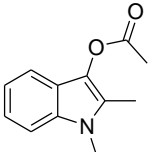
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 16.2, 20.5, 20.8, 52.2, 122.6, 129.8, 131.8, 135.4, 136.2, 147.1, 165.4, 169.6.

Composé 784 :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.19 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.76 (s, 2H).

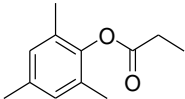
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 16.4, 20.9, 52.2, 127.7, 130.1, 130.7, 152.0, 166.8, 168.3.

MS (IC/NH₃) : m/z 223 [M+H]⁺ ; 240 [M+NH₄]⁺.

785	Acétate de 1,2-diméthyl-1H-indol-3-yle
	Formule brute : C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ Masse molaire : 203.24 g · mol ⁻¹ R _f = 0.57 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; Kagi-Mosher ; UV).

En suivant le mode opératoire [X] à partir de 72.6 mg (0.5 mmol, 1 éq., M = 145.20 g/mol) de 1,2-diméthylindole, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide acétique glacial, le composé X (20.3 mg, 20%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

Les données spectroscopiques RMN ¹H, ¹³C et MS du composé **785** sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁶¹

786	Propionate de 2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : C ₁₂ H ₁₆ O ₂ Masse molaire : 192.25 g · mol ⁻¹

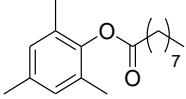
En suivant le mode opératoire [21] à partir de 70 µL (0.5 mmol, 1 éq., M = 120.19 g/mol, d = 0.865) de mésitylène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide propionique, le composé **786** (76.9 mg, 80%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.32 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 9.5, 16.3, 20.8, 27.5, 129.3, 129.7, 135.2, 146.0, 172.5.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₁₂H₁₆O₂Na]⁺: 215.1043 ; trouvé : 215.1041.

³⁶¹ W. T. Brady, Y. Q. Gu, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2834.

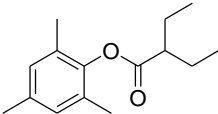
787	Nonanoate de 2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : C ₁₈ H ₂₈ O ₂ Masse molaire : 276.41 g · mol ⁻¹

En suivant le mode opératoire **[21]** à partir de 70 µL (0.5 mmol, 1 éq., M = 120.19 g/mol, d = 0.865) de mésitylène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide nonanoïque, le composé **787** (76.9 mg, 80%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 97:3).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.84-0.92 (m, 3H), 1.20-1.50 (m, 10H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 14.1, 16.3, 20.8, 22.6, 25.2, 29.1, 29.2, 29.3, 31.8, 34.1, 129.2, 129.6, 135.2, 145.9, 171.8.

HRMS (ESI) : calculé pour [C₁₈H₂₈O₂Na]⁺: 299.1982 ; trouvé : 299.1831.

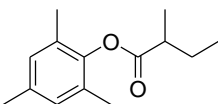
788	2-éthylbutyrate de 2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : C ₁₅ H ₂₂ O ₂ Masse molaire : 234.33 g · mol ⁻¹

En suivant le mode opératoire **[21]** à partir de 70 µL (0.5 mmol, 1 éq., M = 120.19 g/mol, d = 0.865) de mésitylène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide 2-éthylbutyrique, le composé **788** (73 mg, 62%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.60-1.92 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.46-2.55 (m, 1H), 6.87 (s, 2H).

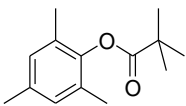
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 12.0, 16.6, 20.7, 24.6, 48.8, 129.3, 129.7, 135.1, 146.0, 173.9.

MS (IC/NH₃) : m/z 234 [M+NH₄]⁺.

789	2-méthylbutyrate de 2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : C ₁₄ H ₂₀ O ₂ Masse molaire : 220.31 g · mol ⁻¹ R _f = 0.78 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 70 μL (0.5 mmol, 1 eq. , $M = 120.19 \text{ g/mol}$, $d = 0.865$) de mésitylène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 eq. , $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide 2-méthylbutyrique, le composé **789** (70 mg, 64%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 99:1).

Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁶²

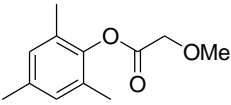
790	2,2-diméthylpropionate de 2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ Masse molaire : $220.31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 70 μL (0.5 mmol, 1 eq. , $M = 120.19 \text{ g/mol}$, $d = 0.865$) de mésitylène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 eq. , $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide 2-méthylbutyrique, le composé **790** (83 mg, 75%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.39 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 6.85 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 16.2, 20.8, 27.3, 39.3, 129.2, 129.6, 135.0, 145.9, 176.2.

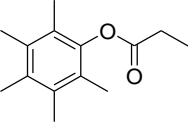
MS (IC/ NH_3) : m/z 238 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

791	Méthoxyacétate de 2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ Masse molaire : $208.25 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 70 μL (0.5 mmol, 1 eq. , $M = 120.19 \text{ g/mol}$, $d = 0.865$) de mésitylène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 eq. , $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide méthoxyacétique, le composé **791** (33 mg, 32%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 85:15).

Les données spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C et MS sont identiques à ceux répertoriés dans la littérature.³⁵⁹

³⁶² T. Mori, R. G. Weiss, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8961.

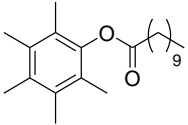
792	Propionate de pentaméthylphényle
	Formule brute : $C_{14}H_{20}O_2$ Masse molaire : $220.31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.78$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; $KMnO_4$; UV).

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 74 mg (0.5 mmol, 1 éq., $M = 148.25 \text{ g/mol}$) de pentaméthylbenzène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide propionique, le composé **792** (65 mg, 59%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 99:2).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.43 (s, 9H), 2.05 (s, 6H), 2.21 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 12.1, 15.4, 15.6, 26.2, 26.4, 38.2, 124.2, 131.3, 132.2, 144.7, 175.4.

MS (IC/ NH_3) : m/z 238 $[M+NH_4]^+$.

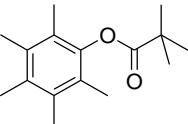
793	Undécanoate de pentaméthylphényle
	Formule brute : $C_{22}H_{36}O_2$ Masse molaire : $332.52 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.77$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; $KMnO_4$; UV).

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 74 mg (0.5 mmol, 1 éq., $M = 148.25 \text{ g/mol}$) de pentaméthylbenzène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide undécanoïque, le composé **793** (101.7 mg, 61%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 99:1).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.88-0.92 (m, 3H), 1.15-1.50 (m, 14H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.21 (s, 9H), 2.62 (q, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 13.4, 14.1, 16.4, 16.6, 22.7, 25.2, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 34.2, 132.6, 133.3, 145.7, 172.1.

MS (IC/ NH_3) : m/z 333 $[M+H]^+$; 350 $[M+NH_4]^+$.

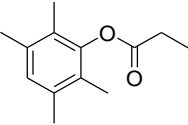
794	2,2-diméthylpropionate de pentaméthylphényle
	Formule brute : $C_{16}H_{24}O_2$ Masse molaire : $248.36 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.69$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; $KMnO_4$; UV).

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 74 mg (0.5 mmol, 1 éq., M = 148.25 g/mol) de pentaméthylbenzène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide pivaloïque, le composé **794** (85 mg, 68%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 99:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.43 (s, 9H), 2.05 (s, 6H), 2.21 (s, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 12.1, 15.4, 15.6, 26.1, 38.2, 124.2, 131.3, 132.2, 144.7, 175.4.

MS (IC/NH₃) : m/z 249 [M+H]⁺ ; 266 [M+NH₄]⁺.

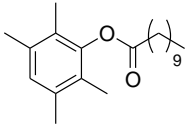
795	Propionate de 2,3,5,6-tétraméthylphényle
	Formule brute : C ₁₃ H ₂₈ O ₂ Masse molaire : 206.28 g · mol ⁻¹ R _f = 0.50 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 67.1 mg (0.5 mmol, 1 éq., M = 134.22 g/mol) de 1,2,4,5-tétraméthylbenzène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide propionique, le composé **795** (46.7 mg, 42%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 2.66 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 6.87 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 9.5, 12.5, 19.7, 27.5, 125.7, 128.9, 134.6, 147.6, 172.5.

MS (IC/NH₃) : m/z 224 [M+NH₄]⁺.

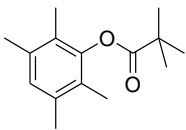
796	Undécanoate de 2,3,5,6-tétraméthylphényle
	Formule brute : C ₂₁ H ₃₄ O ₂ Masse molaire : 318.49 g · mol ⁻¹ R _f = 0.50 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire [21] à partir de 67.1 mg (0.5 mmol, 1 éq., M = 134.22 g/mol) de 1,2,4,5-tétraméthylbenzène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide undécanoïque, le composé **796** (76.8 mg, 48%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 0.87-0.92 (m, 3H), 1.20-1.45 (m, 14H), 1.75-1.66 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 12.6, 14.1, 19.7, 22.7, 25.1, 29.3, 29.5, 29.6, 31.9, 34.2, 125.7, 128.9, 134.6, 147.9, 171.9.

MS (IC/NH₃) : m/z 319 [M+H]⁺ ; 336 [M+NH₄]⁺.

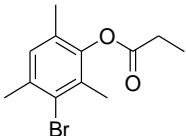
797	2,2-diméthylpropionate de 2,3,5,6-tétraméthylphényle
	Formule brute : C ₁₅ H ₂₂ O ₂ Masse molaire : 234.33 g · mol ⁻¹ R _f = 0.57 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[21]** à partir de 67.1 mg (0.5 mmol, 1 éq., M = 134.22 g/mol) de 1,2,4,5-tétraméthylbenzène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide pivaloïque, le composé **797** (57 mg, 48%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 100:0 puis 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.43 (s, 9H), 2.01 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 6.86 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 11.3, 18.7, 26.4, 38.3, 124.7, 127.7, 133.5, 146.9, 175.2.

MS (IC/NH₃) : m/z 235 [M+H]⁺ ; 252 [M+NH₄]⁺.

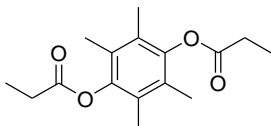
798	Propionate de 3-bromo-2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ Masse molaire : 271.15 g · mol ⁻¹ R _f = 0.56 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; KMnO ₄ ; UV).

En suivant le mode opératoire **[21]** à partir de 77 µL (0.5 mmol, 1 éq., M = 199.09 g/mol, d = 1.301) de bromomésitylène, de 210 mg (0.65 mmol, 1.3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide propionique, le composé **798** (74.1 mg, 55%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 9.0, 9.4, 16.1, 17.2, 17.7, 23.5, 27.4, 125.0, 128.8, 129.8, 130.5, 135.6, 146.1, 172.2.

MS (IC/NH₃) : m/z 288 [M+NH₄]⁺.

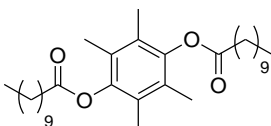
799	Propionate de 2,3,5,6-tétraméthyl-4-propionyloxyphényle
	Formule brute : $C_{16}H_{22}O_4$ Masse molaire : $278.34 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.27$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; $KMnO_4$; UV).

Le composé **799** (55.6 mg, 40%) est obtenu comme produit secondaire lors de la formation de **795** à partir de 1,2,4,5-tétraméthylbenzène et d'acide propionique.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 2.04 (s, 14H), 2.64 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.4, 13.0, 27.5, 127.0, 145.5, 172.5.

MS (IC/ NH_3) : m/z 296 $[M+NH_4]^+$.

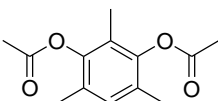
800	Undécanoate de 2,3,5,6-tétraméthyl-4-undécanoyloxyphényle
	Formule brute : $C_{32}H_{54}O_4$ Masse molaire : $502.77 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.63$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; $KMnO_4$; UV).

Le composé **800** (29 mg, 12%) est obtenu comme produit secondaire lors de la formation de **796** à partir de 1,2,4,5-tétraméthylbenzène et d'acide undécanoïque.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.83-0.91 (m, 6H), 1.22-1.50 (m, 28H), 1.74-1.84 (m, 4H), 2.03 (s, 12H), 2.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 13.1, 14.1, 22.7, 25.1, 29.3, 29.4, 29.5, 31.9, 34.1, 127.0, 145.5, 171.5.

MS (IC/ NH_3) : m/z 520 $[M+NH_4]^+$.

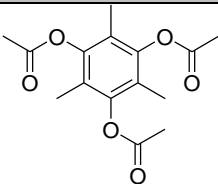
806	Acétate de 3-acétoxy-2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : $C_{13}H_{16}O_4$ Masse molaire : $236.26 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.32$ (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; PMA ; UV).

En suivant le mode opératoire **[22]** à partir de 70 μL (0.5 mmol, 1 éq., $M = 120.19 \text{ g/mol}$, $d = 0.865$) de mésitylène, de 483.1 mg (1.5 mmol, 3 éq., $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL de DCE, le composé **806** (37 mg, 31%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 98:2).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.95 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.33 (s, 6H), 6.94 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 10.3, 16.1, 20.4, 123.0, 127.7, 129.7, 146.4, 168.8.

MS (IC/NH₃) : m/z 254 [M+NH₄]⁺.

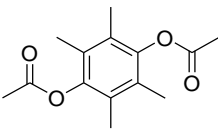
807	Acétate de 3,5-diacétoxy-2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : C ₁₅ H ₁₈ O ₆ Masse molaire : 294.30 g · mol ⁻¹ R _f = 0.13 (cyclohexane/AcOEt, 80/20 ; PMA ; UV).

Le composé **807** (17.7 mg, 12%) est obtenu comme produit secondaire lors de la formation de **806** à partir de mésitylène et d'acide acétique glacial dans les conditions de polyacétylation.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.93 (s, 3H), 2.33 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 10.4, 20.4, 121.4, 146.3, 168.4.

MS (IC/NH₃) : m/z 312 [M+NH₄]⁺.

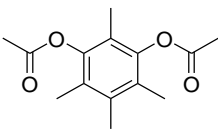
808	Acétate de 4-acétoxy-2,3,5,6-tétraméthylphényle
	Formule brute : C ₁₄ H ₁₈ O ₄ Masse molaire : 250.29 g · mol ⁻¹ R _f = 0.37 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; PMA ; UV).

En suivant le mode opératoire **[22]** à partir de de 67.1 mg (0.5 mmol, 1 éq., M = 134.22 g/mol) de 1,2,4,5-tétraméthylbenzène, de 483.1 mg (1.5 mmol, 3 éq., M = 322.09 g/mol) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, M = 494.70 g/mol) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL de DCE, le composé **808X** (58 mg, 46%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.05 (s, 12H), 2.35 (s, 6H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ 13.1, 20.5, 127.0, 145.6, 169.2.

MS (IC/NH₃) : m/z 268 [M+NH₄]⁺.

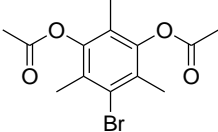
809	Acétate de 3-acétoxy-2,4,5,6-tétraméthylphényle
	Formule brute : C ₁₄ H ₁₈ O ₄ Masse molaire : 250.29 g · mol ⁻¹ R _f = 0.26 (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; PMA ; UV).

En suivant le mode opératoire [22] à partir de de 108 μL (0.5 mmol, 1 eq. , $M = 134.22 \text{ g/mol}$, $d = 0.891$, pureté GC 70%) de 1,2,3,5-tétraméthylbenzène, de 483.1 mg (1.5 mmol, 3 eq. , $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL de DCE, le composé **809** (37 mg, 29%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5 puis 90:10).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.93 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 10.4, 13.3, 16.1, 20.5, 119.9, 126.4, 134.5, 146.0, 169.0.

MS (IC/ NH_3) : m/z 268 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

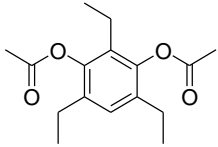
810	Acétate de 3-acétoxy-5-bromo-2,4,6-triméthylphényle
	Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ Masse molaire : $315.16 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

En suivant le mode opératoire [22] à partir de de 77 μL (0.5 mmol, 1 eq. , $M = 199.09 \text{ g/mol}$, $d = 1.301$) de bromomésitylène, de 483.1 mg (1.5 mmol, 3 eq. , $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL de DCE, le composé **810** (68 mg, 43%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.91 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.35 (s, 6H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 9.5, 16.3, 19.3, 121.5, 127.8, 145.1, 167.4.

MS (IC/ NH_3) : m/z 334 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

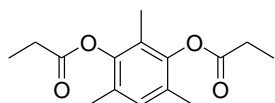
811	Acétate de 3-acétoxy-2,4,6-triéthylphényle
	Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ Masse molaire : $278.34 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.39$ (cyclohexane/ AcOEt , 90/10 ; PMA ; UV).

Le composé **811** a été préparé en suivant le mode opératoire [22] à partir de de 94 μL (0.5 mmol, 1 eq. , $M = 162.27 \text{ g/mol}$, 0.862) de 1,3,5-triéthylbenzène, de 483.1 mg (1.5 mmol, 3 eq. , $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide acétique glacial. Le rendement a été déterminé par chromatographie en phase gazeuse.

GC/MS : 1min à 70°C puis de 70°C à 230°C à raison de 10°C/min . Temps de rétention : 14.9 min, m/z 279.

812

Propionate de 2,4,6-triméthyl-3-propionyloxyphényle

Formule brute : $C_{15}H_{20}O_4$ Masse molaire : $264.32 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ $R_f = 0.32$ (cyclohexane/AcOEt, 90/10 ; PMA ; UV).

En suivant le mode opératoire [23] à partir de 70 μL (0.5 mmol, 1 éq., $M = 120.19 \text{ g/mol}$, $d = 0.865$) de mésitylène, de 483.1 mg (1.5 mmol, 3 éq., $M = 322.09 \text{ g/mol}$) de DAIB et de 4.9 mg (0.01 mmol, 2 mol%, $M = 494.70 \text{ g/mol}$) de chlorure de triphénylphosphine or (I) dans 1 mL d'acide propionique, le composé **812** (51.5 mg, 39%) est isolé sous la forme d'une huile incolore par chromatographie sur colonne de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 90:10).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.31 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 6H), 1.92 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.62 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 4H), 6.93 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 9.4, 16.1, 27.4, 123.0, 127.5, 129.6, 146.4, 172.1.

MS (IC/ NH_3) : m/z 282 [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$.

RESUME

Ce manuscrit présente le développement de systèmes électrophiles mettant en jeu des complexes π -acides de Lewis à base d'or ou de platine et des ions halogéniums et leur application dans des processus d'activation de triples liaisons C-C (réactions de cycloisomérisation stéréosélective d'énynes en présence ou en l'absence d'un nucléophile externe et réactions d'halocarbocyclisation) et de liaisons C-H (réactions d'acyloxylation d'arènes encombrés).

L'emploi d'un système catalytique composé d'un complexe bimétallique d'or portant un ligand chiral (*R*)-4-MeO-3,5-(*t*-Bu)₂C₆H₂-MeOBIPHEP et d'un sel d'argent a permis d'accéder à des dérivés méthylèncyclopentane en présence de nucléophiles externes et à des bicyclo[4.1.0]heptènes avec d'excellents excès énantiomériques. La méthode développée a pu être appliquée à la synthèse formelle d'une molécule pharmaceutique possédant des propriétés antidépressives : GSK1360707F.

Le développement d'une méthodologie combinatoire a permis de rechercher rapidement des systèmes ligand bidente/ligand monodente/Pt permettant de réaliser ces transformations de manière stéréosélective. Cette méthode a également été utilisée pour rechercher des associations de ligands pour la synthèse de bicyclo[3.1.0]hexanones par cycloisomérisation d'énynes-1,5.

Le remplacement d'un complexe cationique par un ion halogénium a été étudié pour des réactions d'halocarbocyclisation et a permis de synthétiser des iodocyclopentènes fonctionnalisés par iodocyclisation en présence de *N*-iodosuccinimide. Cette méthode a pu être appliquée à l'approche synthétique d'un analogue contraint de la Combrétastatine A4.

L'activation de liaisons C-H sp^2 grâce au complexe (Ph₃P)AuCl en présence d'un oxydant de la famille des hypervalents de l'iode a permis de réaliser des réactions d'acétoxylation et d'acyloxylation de noyaux aromatiques encombrés avec des rendements modestes à bons.

Mots clés : catalyse asymétrique, cycloisomérisation d'énynes, cycloisomérisation domino, procédé combinatoire, halocarbocyclisation, acyloxylation.

SUMMARY

This manuscript concerns the development of electrophilic systems, involving gold and platinum π -Lewis acids or halogenium ions and their involvement in C-C triple bond (stereoselective enyne cycloisomerization reactions in the presence or in the absence of an external nucleophile and halocarbocyclization reactions) and C-H bond (acyloxylation reactions of hindered arenes) activation processes.

The use of a catalytic system which consists in a binuclear gold (I) complex possessing the diphosphine (*R*)-4-MeO-3,5-(*t*-Bu)₂C₆H₂-MeOBIPHEP and a silver salt gives access to methylenecyclopentane derivatives in the presence of an external nucleophile and to bicyclo[4.1.0]heptenes with excellent enantiomeric excesses. This method has been applied to the formal synthesis of the antidepressive agent GSK1360707F.

The development of a combinatorial method allowed the fast screening of bidentate ligands/monodentate ligands/Pt systems for stereoselective hydroarylation/cyclization reactions. This methodology has been applied to the screening of ligand combinations for the synthesis of bicyclo[3.1.0]hexanones *via* a 1,5-enyne cycloisomerization reaction.

Switching the metallic complexes with halogenium ions has been realized for halocarbocyclization of 1,5-enynes. Functionalized iodocyclopentenes were synthesized in the presence of NIS in good yields. This method has been applied to a novel approach of constraint analogues of Combretastatin A4.

The activation of sp^2 C-H bonds with (Ph₃P)AuCl in the presence of an hypervalent iodine oxidant made possible the direct acetoxy- and acyloxylation of hindered aromatic rings with moderate to good yields.

Keywords: asymmetric catalysis, enyne cycloisomerization, domino cycloisomerization, combinatorial process, halocarbocyclization, acyloxylation.