

Université de Montréal

*Étude de la chimiosélectivité de la réaction de
méthylénation catalysée par le rhodium*

par

Grzegorz T. Stokłosa

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en chimie

Avril 2005

©Grzegorz T. Stokłosa, 2005



QD

3

U54

2005

v.022

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
*Étude de la chimiosélectivité de la réaction de
méthylénation catalysée par le rhodium*

présenté par :
Grzegorz T. Stokłosa

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. André B. Charette
Président-rapporteur

Pr. Hélène Lebel
Directrice de recherche

Pr. Davit Zargarian
Membre du jury

«...l'éducation a des racines amères, mais ses fruits sont doux.»

Aristote, philosophe grec
- «*Et si c'était encore vrai...?*»

«The gods only walk with you when you place yourself in their path.»

Anonyme

SOMMAIRE

Ce mémoire présente une étude exhaustive visant à comparer la chimiosélectivité de la méthylation catalysée au rhodium avec celle des méthodologies plus classiques, pour toute une série de composés dicarboxylés ayant un squelette carboné identique. Cette étude met en évidence la différence de réactivité entre les différents composés carbonylés. De plus, elle fournit une comparaison entre la méthodologie de méthylation catalysée par le rhodium et les conditions classiques de Wittig dans des réactions chimiosélectives.

Dans un premier temps, nous avons effectué la synthèse des différents substrats nécessaires à la réalisation de notre étude de chimiosélectivité. Nous avons choisi une approche bidirectionnelle permettant la synthèse du 1,4 bis-(3-hydroxypropyl)benzène, qui par la suite est désymétrisé par une réaction de protection sélective. La fonctionnalisation de chacune des deux branches de ce substrat permet ensuite d'obtenir une variété de substrats dicarboxylés, possédant le même squelette carboné.

Nous avons pu établir que la méthylation chimiosélective des aldéhydes en présence de cétones aliphatiques ou aromatiques, ou bien de cétones activées, tel que les alcoxyméthylcétones, est possible avec de très bons rendements, lorsque l'on utilise les conditions de méthylation catalysée au rhodium, développées dans notre groupe de recherche. Les conditions de Wittig classiques donnent de moins bons rendements et de plus, on ne peut obtenir de bonnes chimiosélectivités en présence des alcoxyméthylcétones. La fonction aldéhyde est aussi plus réactive qu'une monofluorométhylcétone dans les conditions employant le catalyseur de Wilkinson, mais il est difficile de pousser la réaction jusqu'à complétion. Dans le cas des substrats contenant un aldéhyde, et une trifluorométhylcétone ou une difluorométhylcétone, bien que ces deux dernières soient plus réactives, il n'a pas été possible d'obtenir de bons rendements du produit de monométhylation.

Par ailleurs, nous avons également étudié la méthylation chimiosélective de cétones activées par rapport à des cétones aliphatiques. Ainsi, nous avons pu montrer que les trifluorométhylcétones et les alcoxyméthylcétones sont plus réactives qu'une cétone aliphatique, et ce même si cette dernière est moins encombrée. La chimiosélectivité est la même avec les conditions de Wittig classiques, mais les rendements sont généralement plus bas.

Mots clés : Méthylation
Catalytique
Chimiosélectivité
Ylure de phosphore
Fluorométhylcétones
Wittig
Rhodium
 α -Alcoxycétones

ABSTRACT

This exhaustive study will consist in comparing the chemoselectivity of more classical methodologies with the rhodium catalyzed methylenation for a whole series of dicarbonyl compounds having an identical carbon skeleton. Furthermore, this study will allow also assessing the differences of ability to react between numerous possible combinations of carbonyl compounds. We will also, compared the results obtained for our own methylenation methodology with others ones, such as the classical Wittig reaction.

The Wittig's and Lebel's methylenation reaction are equivalent in chemoselectivity for the class of the ketoaldehyde compounds. On the other hand, with the class of α -alkoxyketones, there is no more possible ambiguity. The methylenation developed within this research group is superior in chemoselectivity but also, in yields.

The trifluoromethylketoaldehyde does not offer any possible chemoselectivity during the Wittig methylenation or the rhodium catalyzed methylenation.

In the case of trifluoromethylketoalkylketones, the chemoselectivity is excellent. In general, the rhodium catalyzed methylenation gives a superior yield compared to the classical Wittig reaction.

Finally, for the monofluoromethylketoaldehyde and the difluoromethylketoaldehyde, there is no chemoselectivity that could be observed with Wittig's conditions. On the other hand, for the monofluoromethylketoaldehyde, the chemoselectivity of the rhodium catalyzed methylenation occurs on the aldehyde functionality without any diene formation.

Key Words: Methylenation
Catalytic
Chemoselectivity
Phosphorus ylide
Fluoromethylketones
Wittig
Rhodium
 α -Alkoxyketones

TABLE DES MATIÈRES

	Page
Sommaire	I
Abstract	III
Table des matières	V
Liste des figures	VIII
Liste des schémas	IX
Liste des tableaux	XI
Liste des abréviations	XIII
Remerciements	XVIII

CHAPITRE 1 *Introduction : les réactions de méthylation*

1.1	Importance du groupe fonctionnel alcène terminal	1
1.2	La réaction de méthylation	3
1.2.1	La réaction de Wittig	3
1.3	Substituts à la réaction de Wittig	6
1.3.1	La réaction de Peterson	7
1.3.2	Les ylures dérivés du soufre	8
1.3.3	Les ylures dérivés du bore	10
1.3.4	Les composés <i>gem</i> -dimétalliques	10
1.4	Méthylation avec d'autres précurseurs de carbènes	13
1.5	Les réactions d'oléfination catalytiques	16
1.6	Réaction catalysée par le rhodium	18
1.7	Chimiosélectivité des réactions avec les carbonyles	21
1.7.1	Sélectivité de la réaction de Wittig	21

1.7.2	Sélectivité des composés <i>gem</i> -dimétalliques	22
1.7.3	Sélectivité des carbènes de titane	24
1.8	Chimiosélectivité de la réaction catalysée par le rhodium	26
1.8.1	Méthylénation de céto-aldéhydes	26
1.8.2	Méthylénation de substrats fluorométhylcétones	28
1.9	Objectifs du mémoire	29

CHAPITRE 2 *Synthèse des cétoaldéhydes et des cétoalcoxycétones*

2.1	Rétrosynthèse des précurseurs dicarbonylés	30
2.2	Synthèse des cétoaldéhydes	30
2.2.1	Couplage de Heck	30
2.2.2	Fonctionnalisation des chaînes aliphatiques	33
2.3	Synthèse des α -alcoxycétones	40
2.3.1	Précédents dans la littérature	40
2.3.2	Route synthétique vers les α -alcoxyméthylcétones	42
2.3.3	Route synthétique vers les α -alcoxyméthyl- cétométhylcétones	45
2.4	Méthylénation sur grande échelle	46
2.5	Méthylénation chimiosélective des cétoaldéhydes	48
2.6	Méthylénation chimiosélective de la dicétone	52
2.7	Conclusion	53

CHAPITRE 3 *Synthèse et méthylation chimiosélective des fluorométhylcétones*

3.1	La chimie médicinale et le fluor	54
-----	----------------------------------	----

3.2	Précédents sur la synthèse des trifluorométhylcétones	54
3.3	Synthèse de la trifluorométhylcétaldéhyde	55
3.4	Synthèse des trifluorométhylcétalkylcétones	57
3.5	Méthylénation chimiosélective de la trifluorométhylcétaldéhyde	59
3.6	Méthylénation des trifluorométhylcétalkylcétones	61
3.7	Résumé sur les trifluorométhylcétones	62
3.8	Synthèse de la difluorométhylcétaldéhyde	62
3.9	Approche à la synthèse de la difluorométhylcétométhylcétone	64
3.10	Méthylénation des difluorométhylcétones	67
3.11	Résumé sur la difluorométhylcétaldéhyde	68
3.12	Introduction et synthèse des monofluorométhylcétones	69
3.13	Chimiosélectivité de la réaction de méthylation des monofluorométhylcétones	72
3.14	Conclusion	74
CHAPITRE 4		
	<i>Conclusion</i>	75
	Partie expérimentale	77
	Notes générales	77
	Procédures de méthylation	80
	Caractérisation	82
	Références	148

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1 : Phéromones sexuelles contenant une unité méthylène	1
Figure 2 : Produits naturels contenant une unité méthylène	2
Figure 3 : Structure proposée du réactif de Nysted	11
Figure 4 : Méthylénation de composés carbonylés avec le méthylène-titanocène	16
Figure 5 : Vitesse relative des carbonyles vis à vis d'un nucléophile	21
Figure 6 : Catalyseur de Pd (II) développé par Sigman	37
Figure 7 : Structure proposée du MnO ₂ «activé»	56

LISTE DES SCHÉMAS

	Page
Schéma 1 : Transformations chimiques réalisées à partir d'alcènes terminaux	2
Schéma 2 : La réaction de Wittig	4
Schéma 3 : Mécanisme simplifié de la réaction de Wittig	4
Schéma 4 : Mécanisme révisé de la réaction de Wittig	5
Schéma 5 : Wittig: ylure de lithium vs ylure de phosphore	6
Schéma 6 : La réaction d'oléfination de Peterson	7
Schéma 7 : Méthylénation de Johnson lors de la synthèse de la (-)- α -panasinsene	9
Schéma 8 : Mécanisme d'action d'un réactif <i>gem</i> -dimétallique sur un groupement carbonyle	10
Schéma 9 : Synthèse de l'amphidinolide T4 par Fürstner	11
Schéma 10 : Formation de l'espèce <i>gem</i> -dizincique catalysée par le plomb	12
Schéma 11 : Méthylénation avec le réactif de Tebbe	13
Schéma 12 : Formation <i>in situ</i> du carbène de titane	14
Schéma 13 : Méthylénation avec le réactif de Petasis	15
Schéma 14 : Exemple de mécanisme avec un carbène nucléophile	17
Schéma 15 : Exemple de mécanisme avec un carbène électrophile	18
Schéma 16 : Réaction de méthylénation catalysée par le catalyseur de Wilkinson	20
Schéma 17 : Approche synthétique à la préparation du précurseur dicarboxylé	31
Schéma 18 : Synthèse du catalyseur de Sigman	38
Schéma 19 : Synthèse menant à l' α -alcoxycétone à partir d'un éther d'énol silylé	40
Schéma 20 : Synthèse menant à l' α -alcoxycétone <i>via</i> un époxyde	41
Schéma 21 : Synthèse menant à l' α -alcoxycétone <i>via</i> un acétal d'étain	41
Schéma 22 : Synthèse hypothétique menant à l'alcoxycétone	42
Schéma 23 : Synthèse de l' α -alcoxycétone, synthon dans la synthèse de la leucascandrolide A	42

Schéma 24 : Synthèse du catalyseur PCWP	43
Schéma 25 : Séquence réactionnelle menant au produit 30	45
Schéma 26 : Synthèse du trifluorométhylcétaldéhyde 48	57
Schéma 27 : Chimiosélectivité de l'addition du TMSCF_3	58
Schéma 28 : Route synthétique vers la difluorométhylcétométhylcétone protégée	65
Schéma 29 : Synthèse vers la difluorométhylcétométhylcétone protégée	66
Schéma 30 : Voie synthétique pour l'obtention de la difluorométhylcétométhylcétone	66
Schéma 31 : Rétrosynthèse vers l' α -fluorométhylcétométhylcétone	71
Schéma 32 : Deuxième approche vers l' α -fluorométhylcétométhylcétone	72
Schéma 33 : Méthylénation de l' α -fluorométhylcétone	74

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 1 : Bases fortes les plus couramment utilisées dans la réaction de Wittig	3
Tableau 2 : Comparaison entre la réaction de Peterson et la modification de Johnson avec le CeCl_3	8
Tableau 3 : Résumé des différentes méthodologies d'oléfinations catalytiques	17
Tableau 4 : Méthylénation d'aldéhydes catalysée par le rhodium	19
Tableau 5 : Méthylénation comparative du <i>n</i> -dodécanal et du 4-dodécanone	23
Tableau 6 : Optimisation des paramètres pour la réaction de double-Heck entre le <i>p</i> -dibromobenzène et l'acrylate de méthyle	32
Tableau 7 : Réduction du di-ester 1 avec LAH	33
Tableau 8 : Méthodologies d'oxydation d'un alcool primaire en aldéhyde	35
Tableau 9 : Résultats de l'oxydation avec le catalyseur de Sigman sur les alkylcétones	38
Tableau 10 : Résultats de l'oxydation de l'alcool secondaire en méthylcétone	39
Tableau 11 : Résultats de la déprotection et de l'oxydation pour former les cétoaldéhydes	40
Tableau 12 : Cétohydroxylation d'un alcène terminal en α -hydroxycétone	41
Tableau 13 : Résultats de méthylénation sur une échelle de plus de 3 mmoles	47
Tableau 14 : Résultats avec les α -alcoxméthylcétones protégées	48
Tableau 15 : Résultats de méthylénation sur les cétoaldéhydes	49
Tableau 16 : Résultats avec les α -alcoxméthylcéto-aldéhydes	50
Tableau 17 : Résultats de méthylénation avec des bases organiques	51
Tableau 18 : Résultats de méthylénation avec le carbonate de césium	51
Tableau 19 : Oxydation de la trifluorométhylcarbinol	56
Tableau 20 : Trifluorométhylation des cétoaldéhydes 17,18 et 19	58
Tableau 21 : Résultats de la méthylénation du substrat 48	60
Tableau 22 : Résultats de méthylénation des trifluorométhylcétoalkylcétones	66

Tableau 23 : Résultats de méthylation de la difluorométhylcétaldéhyde 64	68
Tableau 24 : Essais de fluorination avec les agents N-F	69
Tableau 25 : Résultats de méthylation du composé 77	73
Tableau 26 : Résultats de la méthylation sur les trifluorométhylcétones	76

LISTE DES ABRÉVIATIONS

μL	microlitre (10^{-6} L)
Δ	chaleur (chauffage)
Å	Armstrong (10^{-9} m)
Ac	acétate
ADMET	polymérisation par métathèse de diène acyclique
aq	aqueuse
Ar	aryle
BAIB	bis(acétoxy)iodobenzène
Bn	benzyle
BnOTCA	trichloroacétimide de benzyle
BOC	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
br	large (<i>broad</i>)
<i>n</i> -Bu	butyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
°C	degré Celsius
CCM	chromatographie sur couche mince
CDCl_3	deutériochloroforme
Celite [®]	kieselguhr (terre diatomée)
chx	cyclohexane
CM	métathèse croisée
cm^{-1}	unité de fréquence
15-Crown-5	1,4,7,10,13-pentaoxacyclopentadécane
18-Crown-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane
δ	déplacement chimique en ppm
d	doublet
Da	Dalton
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	dichlorométhane

dd	doublet de doublet
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
ddt	doublet de doublet de triplet
Dess-Martin	(1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(<i>1H</i>)-one)
DMAc	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMP	(1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(<i>1H</i>)-one)
DMSO	diméthylsulfoxyde
dt	doublet de triplet
EDA	diazoacétate d'éthyle
ee	excès énantiomérique
équiv.	équivalent
Et	éthyle
Éther	éther éthylique
g	gramme
glyme	diméthoxyéthane
GC	chromatographie en phase gazeuse
GP	groupe protecteur
h	heure
Hal	halogène (ex. I, Br, Cl et F)
HRMS-CI	spectroscopie de masse à haute résolution par ionisation chimique
Hz	Hertz
IBX	1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(<i>1H</i>)-one 1-oxyde
Im	imidazole
IMes·HCl	chlorure de 2,4,6-triméthylphényl d'imidazolium
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage

L	litre
LAH	hydrure d'aluminium de lithium
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
m	multiplet
M	molalité (mol/L)
Me	méthyle
MeCN	acétonitrile
Me ₂ CO	acétone
MeOH	méthanol
mesh	nombre d'orifices par pouce carré (tamis)
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min.	minute
mL	millitre
mmol	millimole
MOM	méthoxyméthyl
MS	spectroscopie de masse
MW	micro-onde
N	normalité (éq./L)
NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NMO	4-méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
NMP	1-méthyl-2-pyrrolidinone
Oxone [®]	peroxymonosulfate de potassium (2KHSO ₅ ·KHSO ₄ ·K ₂ SO ₄)
PDC	dichromate de pyridinium (pyr ₂ CrO ₇)
PG	groupement protecteur
pH	unité d'acidité
Ph	phényl
PhH	benzène

PhMe	toluène
ppm	partie par million
pyr	pyridine
q	quadruplet
RCM	métathèse par fermeture de cycle
rend.	rendement
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
Rochelle (sel)	tartrate de sodium et de potassium
ROMP	polymérisation par métathèse d'ouverture de cycle
rpm	tours/min
s	singulet
sat.	saturée (solution)
t	triplet
TASF	tris-(diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate
TBA	tétrabutylammonium
TBAT	tétrabutylammonium triphényldifluorosilicate
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TCCA	acide trichloroisocyanurique
TEA	triéthylamine
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthyl-1-piperidinyloxy
Tf	trifluorométhanesulfonate
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyranyl
TIPS	triisopropylsilyl
TMANO	<i>N</i> -oxyde de triméthylamine
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilane
TMSDM	triméthylsilyldiazométhane
TP	température ambiante

TPAP	perruthénate de tetra- <i>n</i> -propylammonium
TPP	<i>méso</i> -tétra(<i>p</i> -tolyl)porphyrin
TPS	<i>tert</i> -butyldiphénylesilyl
<i>p</i> -TsOH	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
tt	triplet de triplet
% <i>wt</i>	fraction massique

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je voudrais prendre quelques lignes de ce mémoire, et avec ma gratitude, remercier la professeure Hélène Lebel, ma directrice de recherche. Premièrement, pour l'opportunité qu'elle m'a donnée de pouvoir travailler au sein de son laboratoire et deuxièmement pour m'avoir accompagné dans ma progression et mon passage de la chimie analytique à la chimie organique..., de pouvoir me réaliser pleinement et surtout, prendre de l'expérience, de la confiance et du savoir en cette science si magnifique mais aussi, si capricieuse.

Je voudrais remercier par la même occasion tous les membres du groupe passés et présents en commençant par Alexandre Clavel, Michaël V. J. Davi, Danielle Guay, Kim Huard, Chehla Ladjel, Sylvain Lectard, Olivier Léogane, Valérie Paquet, Caroline Proulx et Sally Rodrigo.

De même, je tiens aussi à remercier Huguette Diné du service d'analyse élémentaire et tout particulièrement, Alexandra Fürtös du service de spectroscopie de masse pour son aide, sa minutie et son professionnalisme lors de l'analyse de mes échantillons et de leur l'interprétation.

Un remerciement à Evelyn Martins de chez Merck Frosst Canada & Co. pour le petit coup de pouce sur l'oxydation des trifluorométhylcétones.

Un petit mot pour mes deux frères: Wojciech et Marcin. Ils m'ont permis de décrocher, pour un certain laps de temps de mon travail, pour pouvoir apprécier les petits moments agréables de ma vie. Grâce à cette complicité que l'on a eu pendant toute cette période, cela m'a permis de persévérer jusqu'à la fin de ce mémoire.

Enfin, ce dernier paragraphe est dédié à mes parents. Un extraordinaire merci, pour leur support tant affectif que financier et qui m'a permis d'être là où je voulais être car sans eux, ce projet que j'ai entrepris deux ans auparavant, serait titanesque et semé de sacrifices.

- Pożegnanie

CHAPITRE 1

Introduction : les réactions de méthylation

1.1 Importance du groupe fonctionnel alcène terminal

Le groupe fonctionnel alcène terminal est présent dans de nombreux produits naturels. On le retrouve entre autres dans les structures des phéromones sexuelles et plus spécifiquement chez celles des insectes. Il existe un vaste éventail de ces phéromones, lesquels sont spécifiques à chaque espèce et ont des champs d'action plus faible qu'une partie par milliard (ppb). Une infime fraction de ces phéromones est représentée dans la figure 1.¹

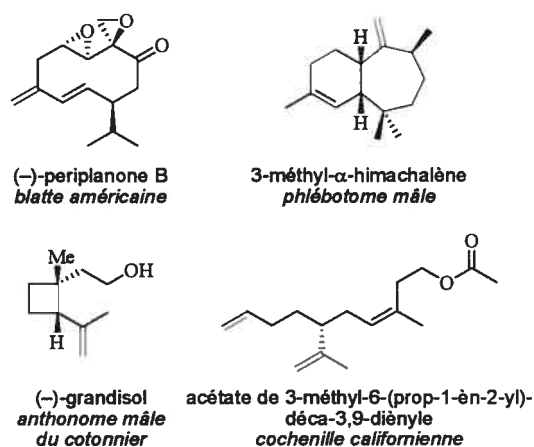


Figure 1 : Phéromones sexuelles contenant une unité méthylène

Parmi les autres produits naturels contenant une unité méthylène, on retrouve la vitamine D₂ et ses dérivées D₃ et D₄; ceux-ci sont indispensables au bon fonctionnement du corps humain (Figure 2). Des molécules d'intérêt pharmaceutique se classent également dans cette catégorie, tel que la forskolin.² Cette dernière a été isolée en 1977 d'une plante médicinale indienne, la *Coleus forskohlii* Brig par la Hoechst

Pharmaceutical Research (aujourd'hui Sanofi-Aventis) à Bombay, en Inde. Elle présente des propriétés pharmacologiques très intéressantes surtout cardioactives et anti-hypertensives.

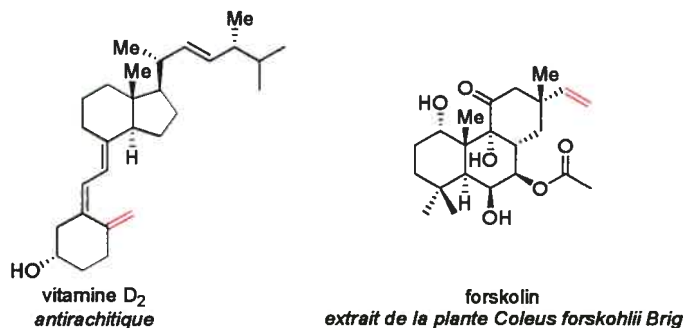
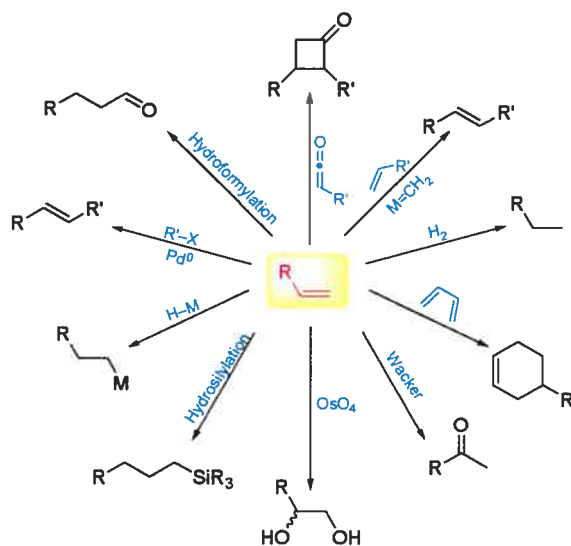


Figure 2 : Produits naturels contenant une unité méthylène

Par ailleurs, les alcènes sont des intermédiaires réactionnels importants, et peuvent donner accès à une vaste gamme de produits (Schéma 1). Ainsi les alcènes terminaux sont des substrats idéaux pour les réactions de métathèse et de couplage au palladium de type Heck, dont la popularité n'a cessé de s'accroître au cours des dernières années.

Schéma 1 : Transformations chimiques réalisées à partir d'alcènes terminaux



1.2 La réaction de méthylation

La méthylation du groupement carbonyle est une des transformations importantes en synthèse organique qui permet la synthèse efficace des alcènes terminaux.³ Il existe plusieurs méthodologies pour la réaliser, lesquelles seront présentées en détail dans les pages qui suivent. Une discussion sur la chimiosélectivité des différentes méthodes de méthylation connues suivra, puisque celle-ci constitue le vif du sujet de ce mémoire.

1.2.1 La réaction de Wittig

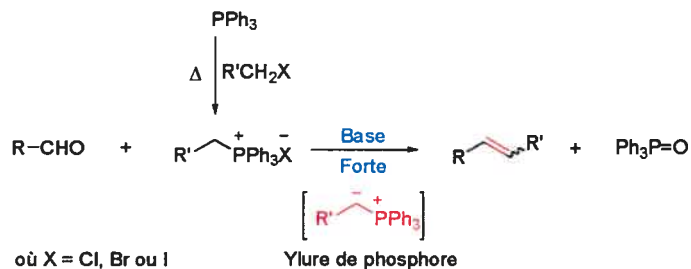
Georg F. K. Wittig a été le premier à rapporter une réaction de méthylation en 1953, avec la découverte de la réactivité entre un ylure de phosphore et une fonction carbonyle. Cette réaction qui porte d'ailleurs son nom, lui valu un prix Nobel de chimie en 1979.⁴ Depuis, une grande variété de réactifs ont été développés pour cette transformation par de nombreux chimistes. La réaction de Wittig comme mentionnée ci-dessus, est la réaction sur un groupement carbonyle d'un ylure de phosphore généré *in situ*, via l'action d'une base forte sur un sel de phosphonium (Tableau 1). L'oléfine désirée et l'oxyde de triphénylphosphine sont obtenus comme produits finaux de la réaction (Schéma 2).⁵

Tableau 1 : Bases fortes les plus couramment utilisées dans la réaction de Wittig

Li	Na	K
<i>n</i> -BuLi	NaH	KH
LiHMDS	NaHMDS	KHMDS
LiOR	NaOR	KOR
LDA	NaNH ₂	

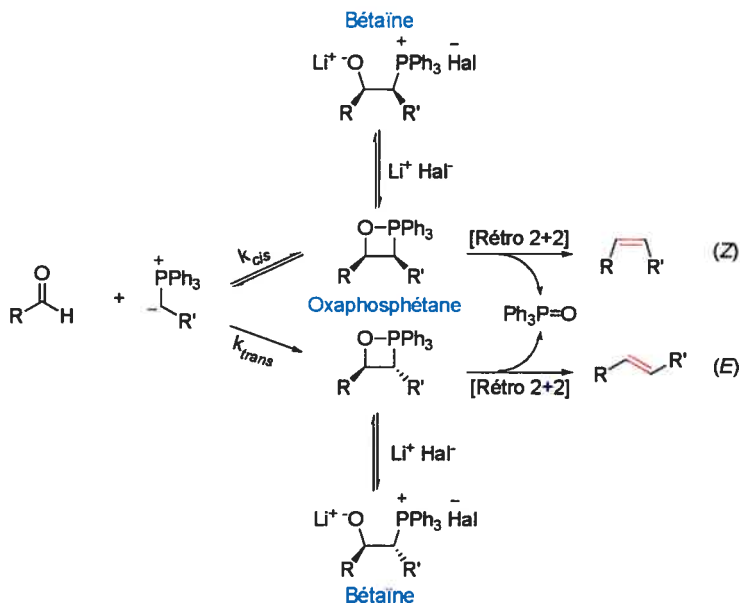
où R = *t*-Bu

Schéma 2 : La réaction de Wittig



Wittig a d'abord proposé que le mécanisme d'action entre l'ylure de phosphore et l'électrophile passe par la formation d'une espèce 1,2-oxaphosphétane (Schéma 3).⁶ Toutefois, d'autres hypothèses mécanistiques ont été proposées, lesquelles impliquaient différents intermédiaires réactionnels, tels que la bétaine⁷ ou encore des espèces radicalaires.⁸

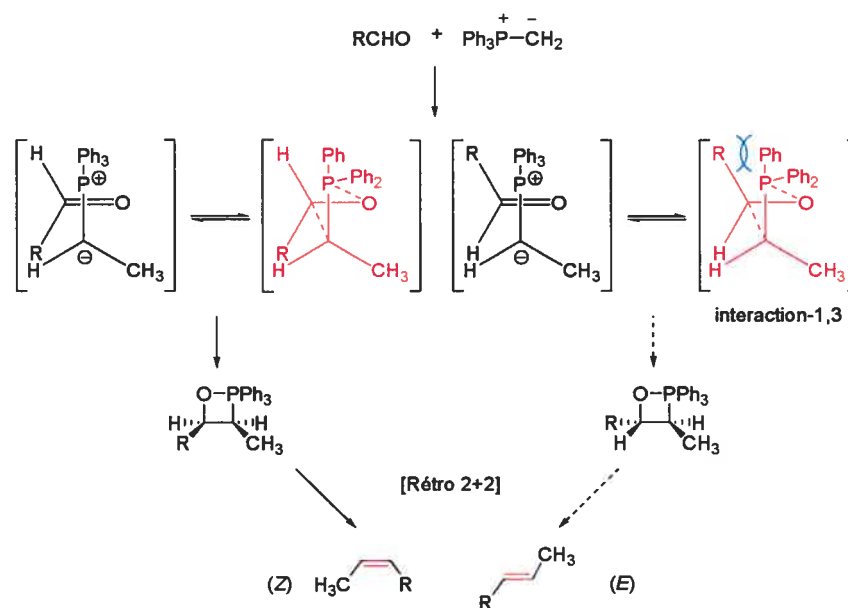
Schéma 3 : Mécanisme simplifié de la réaction de Wittig



L'isolement de la bétaine sous la forme de son sel de lithium permettait de supporter certaines de ces hypothèses.⁹ Cependant, les travaux de Vedejs¹⁰ et Maryanoff¹¹ ont

permet d'établir qu'en absence de sels de lithium, le seul intermédiaire présent était l'oxaphosphétane, ce qui a mené à une révision du mécanisme. (Schéma 4).¹²

Schéma 4 : Mécanisme révisé de la réaction de Wittig

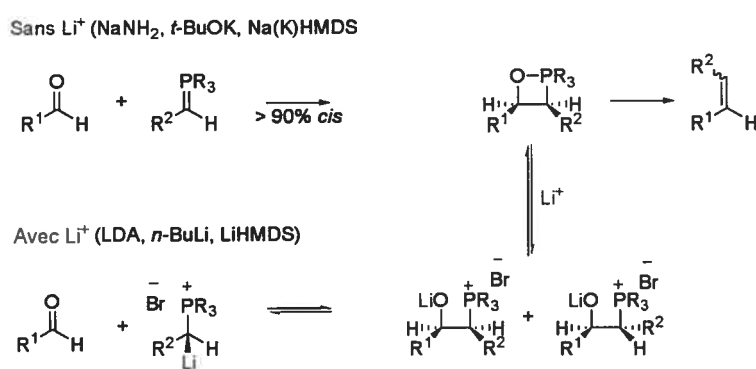


Ainsi, en absence de sels de lithium, l'ylure (stabilisé ou non-stabilisé) réagit avec l'aldéhyde pour produire directement le 1,2-oxaphosphétane *via* un état de transition cyclique similaire à celui des cycloadditions [2+2].¹³ De plus, la réaction se déroule sous des conditions cinétiques et non, thermodynamiques, c'est-à-dire que l'étape d'addition de l'ylure sur l'aldéhyde est irréversible. Avec un ylure non-stabilisé, l'état de transition est tôt et minimise l'interaction-1,3 entre le substituant R de l'aldéhyde et les groupements phényle du phosphore, donnant l'oxaphosphétane de géométrie *cis*. L'oxaphosphétane de géométrie *cis* décompose ensuite selon une réaction de type rétro [2+2] sans qu'aucun intermédiaire zwitterionique¹⁴ ou di-radicalaire n'intervienne. Cette décomposition stéréospécifique *syn* correspond à la géométrie de l'oléfine obtenue lors de ce processus. Cependant avec la modification de Schlosser ou plus simplement, l'utilisation d'une base contenant du lithium comme contre-ion, le mécanisme passe sous contrôle thermodynamique, et un équilibre existe entre la bêtaïne formée et le 1,2-

oxaphosphétane. Ce processus mène majoritairement à l'oléfine thermodynamique de géométrie *E*.¹⁵

Le terme «sans sel» ou «*salt-free*» est employé dans le contexte de l'oléfination. Ce terme nous indique tout simplement, l'absence de sel de lithium lors de la réaction de Wittig. Par ailleurs, Vedejs a démontré que la présence de sels inorganiques (autres que les sels lithiés) n'ont presque aucun effet sur le ratio *E* : *Z* des oléfines.¹⁶ Au contraire, les sels de lithium quand à eux, sont plus solubles dans le milieu réactionnel et peuvent jouer le rôle d'acides de Lewis, entraînant la formation d'une espèce réactive, l'ylure de lithium. La combinaison de cet ylure de lithium et la réversibilité de la formation du 1,2-oxaphosphétane permet d'expliquer la diminution du ratio *Z* : *E* de l'alcène obtenu (Schéma 5).¹⁷

Schéma 5 : Wittig: ylure de lithium vs ylure de phosphore



Ainsi, la façon de générer l'ylure de phosphore est importante en particulier pour effectuer la comparaison entre diverses réactions de méthylation.¹⁸

1.3 Substitués à la réaction de Wittig

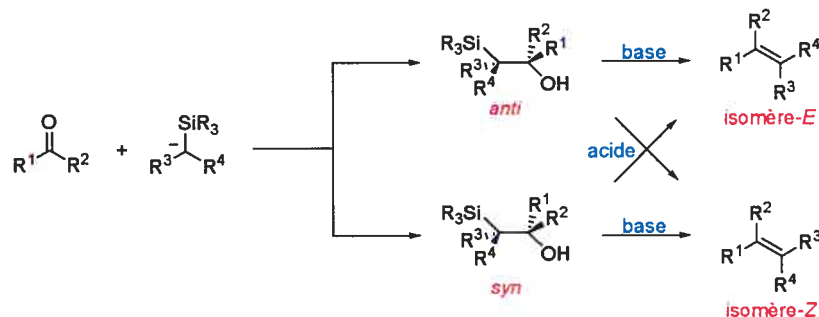
Depuis la découverte de la réaction de Wittig, d'autres réactions de méthylation passant par une réaction d'élimination ont été développées. Ainsi, Peterson a rapporté

l'utilisation des β -hydroxyalkylsilanes pour la formation d'alcènes. La réaction avec les ylures de soufre ou les composés *gem*-dimétalliques passent eux aussi par une réaction d'élimination pour conduire à la formation d'alcènes terminaux. Finalement, les carbènes métalliques passent par la formation d'un oxametallacycle suivi d'une réaction de rétro [2+2] pour donner eux aussi, l'unité méthylène.

1.3.1 La réaction de Peterson

La réaction de Peterson permet la formation d'alcènes à partir d'un intermédiaire β -hydroxyalkylsilane, lequel est formé par la réaction entre un carbanion α -silylé et un carbonyle.¹⁹ L'élimination du β -hydroxyalkylsilane a lieu en milieu acide ou basique pour donner l'alcène désiré (Schéma 6).²⁰

Schéma 6 : La réaction d'oléfination de Peterson


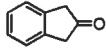
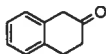
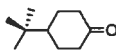


L'intermédiaire β -hydroxyalkylsilane est obtenu en utilisant soit un organolithien ($TMSCH_2Li$) ou un organomagnésien ($TMSCH_2MgX$) comme source de carbanions α -silylés. Un des avantages non négligeable de cette réaction est la possibilité d'obtenir les deux isomères selon les conditions d'élimination choisies lors du parachèvement. Lorsque le diastéréoisomère *anti* est parachévé en milieu acide (HCl), l'alcène de géométrie *Z* est obtenu majoritairement. Le mécanisme implique la protonation du groupement hydroxy, suivie par une désilylation et d'une déshydratation simultanée, *via* une élimination *anti*, conduisant ainsi à l'alcène *Z*. Lorsque le même diastéréoisomère

anti est parachevé en milieu basique (KH), l'alcène de géométrie *E* est obtenu.²¹ Deux mécanismes ont été postulés pour l'élimination *syn* en milieu basique, soit la formation d'un intermédiaire pentacoordonné 1,2-oxasiletanide, s'apparentant au oxaphosphacyclobutane de la réaction de Wittig, ou encore la migration du groupement silyle du carbone à l'oxygène, suivie par l'élimination de l'unité triméthylsilyloxyde.²²

Comme pour la réduction de Luche, l'addition du chlorure de cérium (III) s'avère bénéfique (Tableau 2). Cette subtile modification a été rapportée par Johnson et Tait.²³ L'organocérien généré est en fait, moins basique et plus nucléophile que les réactifs dérivés du lithium ou magnésium.

Tableau 2 : Comparaison entre la réaction de Peterson et la modification de Johnson avec le CeCl_3

Entrée	Substrat	Peterson	Modification de Johnson
1		78%	93%
2		6%	83%
3		0%	82%
4		78%	91%
5	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{CHO}$	56%	86%

Peterson: $(\text{Me})_3\text{SiCH}_2\text{Li}$

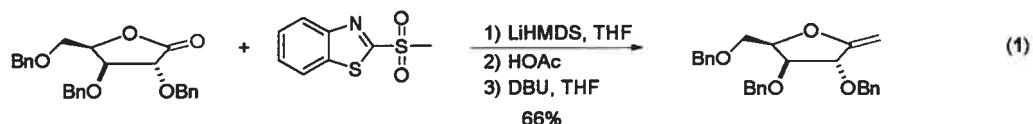
Modification de Johnson: $(\text{Me})_3\text{SiCH}_2\text{Li/CeCl}_3$

1.3.2 Les ylures dérivés du soufre

De nombreuses réactions d'oléfination de composés carbonyles avec des ylures dérivés du soufre de type Julia ont été rapportées dans la littérature. Cette réaction implique l'addition d'un carbanion soufré (VI) sur un composé carbonyle, suivie d'une

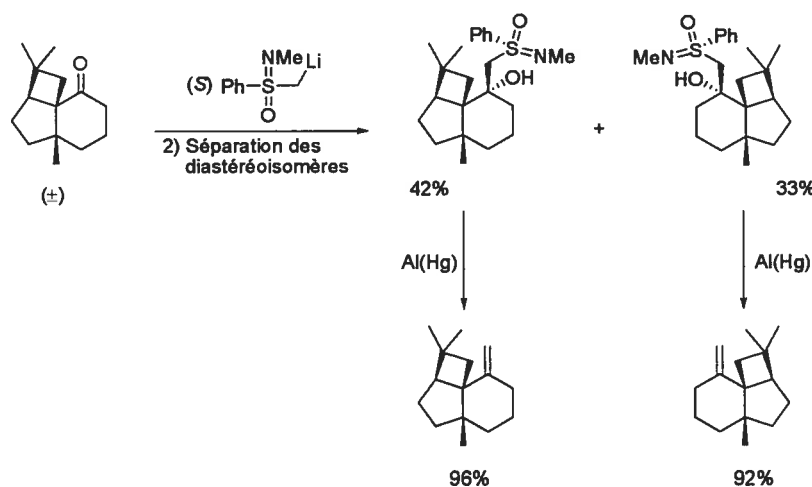
élimination. Le couplage de Julia a été appliqué à la synthèse d'alcènes di-, tri- et tétra-substitués et est largement utilisé pour résoudre de nombreux problèmes synthétiques.²⁴

Toutefois, très peu d'exemples de méthylation de type Julia ont été rapportés dans la littérature. Parmi ces quelques exemples disparates, on retrouve la formation d'unités exométhylènes dérivés de glucides (Équation 1).²⁵



Par ailleurs, Johnson a rapporté l'utilisation du (*N*-méthylphénylsulfonimidoyl)méthane de lithium,²⁶ un dérivé sulfoximine, qui permet la méthylation des aldéhydes et des cétones. L'addition de ce réactif sur un composé carbonyle conduit à la formation de l'intermédiaire α -hydroxysulfoximine. Ce dernier subit ensuite une élimination réductrice *via* l'addition d'un amalgame d'aluminium en présence d'acide acétique afin de générer la double liaison.²⁷ L'avantage de cette méthodologie repose sur la résolution du précurseur racémique formé grâce à la chiralité du soufre. Cet aspect est illustré dans la synthèse de la synthèse de la (-)- β -panasinsene (Schéma 7).²⁸

Schéma 7 : Méthylation de Johnson lors de la synthèse de la (-)- β -panasinsene



1.3.3 Les ylures dérivés du bore

Finalement, Pelter a élaboré une réaction de méthylation basée sur l'utilisation de carbanions de bore.²⁹ Ceux-ci sont obtenus par la réaction d'une base sur le méthylidimésitylbore et réagissent avec les diarylcétones pour donner les alcènes terminaux correspondants. Outre le bore, d'autres complexes métalliques à base de Mo,³⁰ Zr,³¹ W³² et Te³³ ont été testés. Cette liste n'est pas exhaustive, mais dans la majorité des cas, la réaction de méthylation est limitée en terme de compatibilité de substrats et par conséquent, très peu utilisée en synthèse totale.

1.3.4 Les composés *gem*-dimétalliques

Le mode d'action des composés *gem*-dimétalliques dans les réactions d'oléfination est basé sur les deux liaisons carbone-métal que ce réactif possède. La première, permet l'attaque nucléophile sur le carbonyle, alors que la deuxième liaison carbone-métal, favorise l'élimination subséquente de l'oxyde métallique correspondant (Schéma 8).³⁴

Schéma 8 : Mécanisme d'action d'un réactif *gem*-dimétallique sur un groupement carbonyle



Ces réactifs sont élaborés par la réaction d'un composé dihalogénométhane (CH₂X₂) sur le zinc ou un couple zinc/métal. Même si la procédure de préparation peut paraître simple, cette réaction doit être réalisée dans des conditions strictes.³⁵ Par ailleurs, selon le brevet de Nysted en 1975,³⁶ le couple Zn/Pb peut aussi servir à former des composés

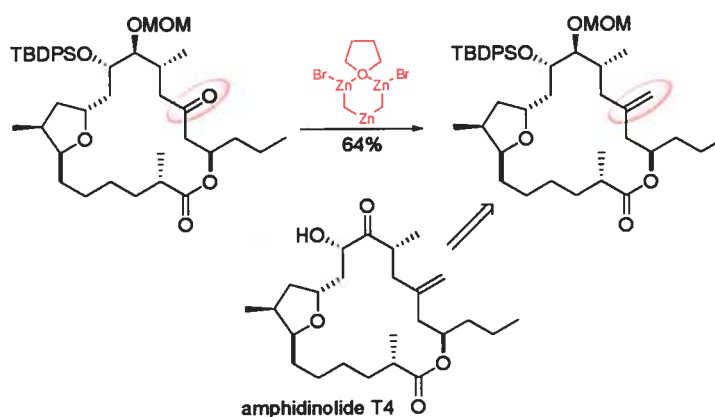
gem-dizinciques. Il suggère qu'en mélangeant le dibromométhane avec le couple zinc-plomb dans le THF à 80 °C, un *gem*-dizincique est obtenu, sous forme d'un solide blanc. Même s'il n'y a pas d'évidence directe de la structure exacte de ce composé, une structure a été proposée qui reste encore ouverte au débat (Figure 3).



Figure 3 : Structure proposée du réactif de Nysted

Le réactif de Nysted est disponible commercialement, bien que très peu utilisé en synthèse. Toutefois Matsubara a démontré qu'il est possible d'utiliser le réactif de Nysted en présence d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) pour la méthylation des aldéhydes, alors que l'ajout d'un additif ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 + \text{TiCl}_4$) permet la réaction des cétones avec de bon rendements.³⁷ Il existe également une utilisation synthétique de ce réactif par Fürstner dans sa synthèse de l'amphidinolide T4 (Schéma 9).³⁸

Schéma 9 : Synthèse de l'amphidinolide T4 par Fürstner

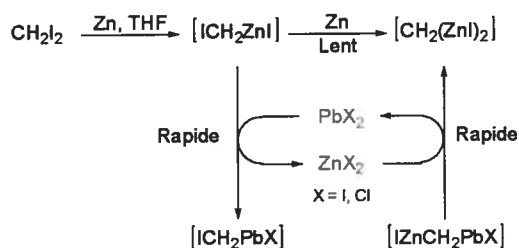


Le réactif de Nysted a été très vite éclipsé par la méthodologie de méthylation co-développée par Nozaki, Oshima et Takai.³⁹ L'espèce *gem*-dimétallique est préparée à

partir d'un mélange de diiodométhane, de zinc (poudre) et de chlorure de titane (IV).⁴⁰ Même si plusieurs proposent que cette méthylation passe par la formation *in situ* d'un carbène de titane, le rôle du titane dans cette réaction demeure ambigu. D'autres complexes dérivés de métaux comme le zirconium ($[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$) peuvent être utilisés à la place du titane (IV) et ils fonctionnent tout aussi bien.⁴¹ La formation d'une espèce carbène métallique semble relativement improbable. Selon les observations, le composé de titane facilite à la fois la formation du composé *gem*-dizincique et participe à l'activation du carbonyle.

Lors de sa synthèse de la gibberllin, Lombardo a démontré qu'une période d'activation de 3 jours était essentielle pour que le réactif *gem*-dimétallique donne un bon rendement pour la méthylation d'une fonction carbonyle.⁴² La formation du réactif *gem*-dimétallique est en fait dépendante de la pureté de la poudre de zinc utilisée.⁴³ Pour leur étude, Nozaki, Oshima et Takai ont utilisé du zinc de qualité *pyrométallurgique* (0.04-0.07% de Pb) alors que le zinc de Lombardo était de qualité *ACS* (0% de Pb). Cette quantité catalytique de plomb est la clé pour la reproductibilité de cette méthodologie, tel que démontré ultérieurement par Takai et corroboré par les observations de Lombardo (Schéma 10).⁴⁴

Schéma 10 : Formation de l'espèce *gem*-dizincique catalysée par le plomb



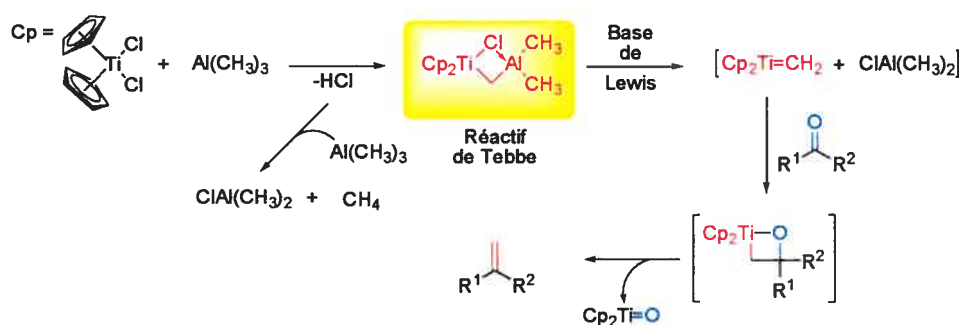
Par ailleurs, l'addition de TMEDA à la réaction d'Oshima-Lombardo permet la méthylation des esters et des lactones.⁴⁵ La diamine permet en fait une stabilisation des différents complexes organométalliques en solution.

1.4 Méthylénation avec d'autres précurseurs de carbènes

Les carbènes métalliques sont de plus en plus populaires, notamment avec le développement des réactions de métathèse (RCM, CM, ROMP et ADMET). Les carbènes sont également très utiles pour réaliser des réactions de méthylation.⁴⁶ Ces espèces très réactives sont soit de type Schrock, à caractère nucléophile ou de type Fischer, à caractère électrophile. Les carbènes de type Schrock, soit les titanocène-méthylidènes (carbènes de titane) sont très réactifs vis-à-vis les composés carbonylés à cause de la très forte liaison titane-oxygène générée lors de la réaction de méthylation.⁴⁷ Les réactifs et la façon de générer le carbène de titane varient beaucoup selon les différentes méthodologies proposées.

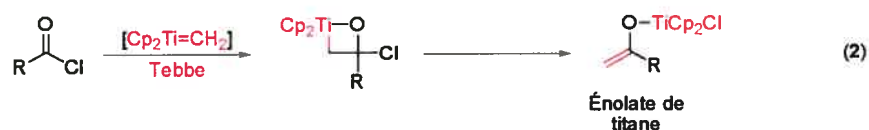
En 1978, Tebbe a réussi à préparer un titanométylidène en faisant réagir le dichlorodicyclopentadiényle de titane avec deux équivalents de triméthylaluminium.⁴⁸ Ce réactif de titane, qui porte dorénavant son nom, se décompose en un carbène de titane sous l'effet d'une base de Lewis, telle que le DMAP, la pyridine et même le THF (Schéma 11).⁴⁹

Schéma 11 : Méthylénation avec le réactif de Tebbe



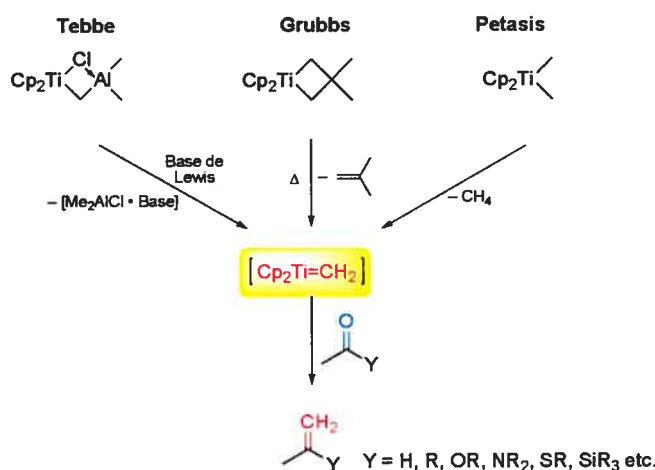
Même si le réactif de Tebbe est vendu commercialement, ceci n'a pas empêché d'autres chercheurs de synthétiser des analogues à ce réactif. Ainsi, Eisch⁵⁰ a utilisé un analogue de zinc du réactif de Tebbe tout comme Grubbs.⁵¹ Un réactif d'alcoxytitane a également été utilisé comme agent d'oléfination.⁵² De tous ces réactifs, c'est le réactif de Tebbe qui

demeure le plus utilisé, en particulier à cause de sa réactivité unique vis-à-vis les esters,⁵³ ce qui permet la synthèse d'éthers d'énol.⁵⁴ De plus, par sa très grande réactivité, ce réactif est capable de réaliser la méthylation des lactones même très encombrées,⁵⁵ de même que celle des amides⁵⁶ et des thioesters.⁵⁷ Toutefois, la méthylation des chlorures d'acyles et des anhydrides avec le réactif de Tebbe conduit à la formation d'un énolate de titane (Équation 2).⁵⁸



Afin d'éviter l'utilisation de composés d'aluminium, les groupes de Grubbs⁵⁹ et de Petasis⁶⁰ ont élaboré des méthodes permettant la génération *in situ* du carbène désiré. Ainsi Grubbs a montré que le simple chauffage d'un titanocycle permet d'obtenir le carbène désiré. Toutefois, ces métallocycles sont plus complexes à synthétiser (Schéma 12).

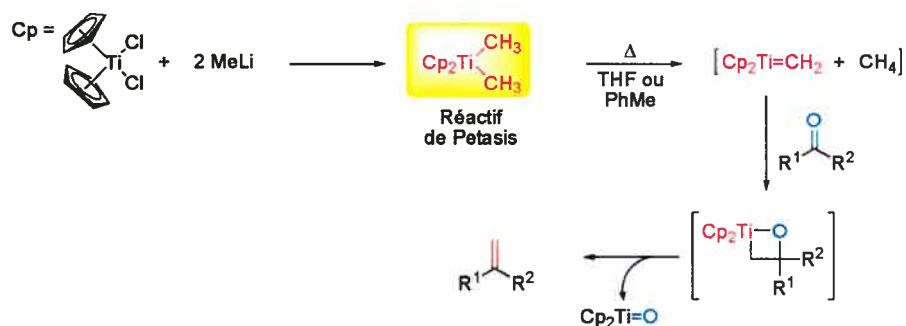
Schéma 12 : Formation *in situ* du carbène de titane



Petasis a quant à lui, rapporte l'utilisation du diméthyltitanocène, qu'on obtient à partir du chlorure de titanocène (II) et du méthyllithium⁶¹ ou préférablement, du chlorure de méthylmagnésium (Schéma 13).⁶² Le simple chauffage du diméthyltitanocène (60-75 °C)

donne le carbène de titane suite à une élimination- α . Ce dernier présente l'avantage d'être beaucoup plus stable à l'air et à l'eau et surtout, il est non pyrophorique.⁶³ Toutefois, il n'y a pas de différence de réactivité notable entre le réactif de Tebbe et celui de Petasis.⁶⁴

Schéma 13 : Méthylénation avec le réactif de Petasis



La figure 4 montre bien la versatilité de la réaction avec le méthylène-titanocène puisque la méthylation d'une vaste gamme de carbonyles a pu être réalisée avec des rendements de bons à excellents. Le cas des β -lactones illustre bien le désavantage de la préparation du réactif de Tebbe avec le triméthylaluminium. Tout résidu d'aluminium dans le milieu réactionnel mène à la décomposition de cette lactone alors qu'avec le mode opératoire de Petasis, l'alcène désiré est obtenu sans complications et surtout, avec un bon rendement.⁶⁵

Une équipe de chimie des procédés chez Merck & Co. utilise le réactif de Petasis sur une échelle du kilomole (235 kg) pour la synthèse d'un synthon servant à l'élaboration de l'emend (aprepitant) sans problème majeur, ce qui démontre bien la fiabilité de ce réactif.⁶⁶

D'autres carbènes de zirconium,⁶⁷ de thallium⁶⁸ et de niobium⁶⁹ ont été utilisés dans des réactions d'oléfination menant à des oléfines di-, tri- et tétrasubstituées. De plus, la méthylation des aldéhydes et des cétones a été réalisée avec des méthylidènes de molybdène⁷⁰ et de tungstène,⁷¹ d'autres carbènes appartenant à la classe des carbènes de

Schrock. Toutefois, ces carbènes sont relativement instables, ce qui en limite l'utilisation en synthèse.

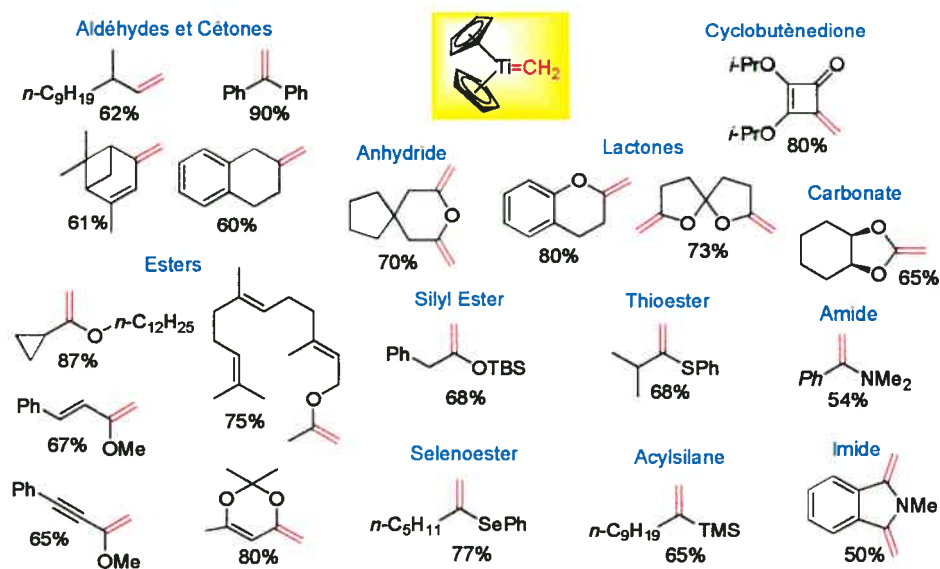


Figure 4 : Méthylation de composés carbonylés avec le méthylène-titanocène⁷²

1.5 Les réactions d'oléfination catalytiques

Le désavantage majeur de ces méthodologies d'oléfination précédemment décrites, réside essentiellement dans l'utilisation de quantité stoechiométrique de réactifs, parfois coûteux, qui conduisent à la génération stoechiométrique de sous-produits. Ce paramètre est d'autant plus important lorsqu'on considère réaliser ce type de réactions à une échelle industrielle. Afin d'apporter une solution à ce problème, on a assisté depuis plus d'une décennie à l'émergence de nouvelles méthodologies catalytiques d'oléfination. D'une façon générale, ces méthodologies sont basées sur la formation d'une espèce carbène provenant de la réaction entre un métal de transition et un composé diazoïque.

Ainsi, les complexes de molybdène, de rhénium, de cuivre, de fer, de cobalt et de ruthénium, ont tous été utilisés dans des systèmes d'oléfination catalytiques (Tableau

3).⁷³ Toutefois la majeure partie de ces méthodologies ne permettent que la synthèse d'esters α,β -insaturés, puisqu'elles sont basées uniquement sur l'utilisation du diazoacétate d'éthyle et ne sont pas compatibles avec les autres composés diazoïques.

Tableau 3 : Résumé des différentes méthodologies d'oléfinations catalytiques⁷⁴

Entrée	Catalyseur	Entrée	Catalyseur
1	$\text{MoO}_2(\text{S}_2\text{CNEt}_2)_2$	7	CuCl
2	CH_3ReO_3	8	$\text{Fe}(\text{TPP})$
3	$\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_3$	9	$\text{Fe}(\text{TPP})\text{Cl}$
4	$[\text{ReO}_3(\text{bipy})][\text{ReO}_4]^-$	10	$\text{Co}(\text{TPP})\text{Cl}$
5	$\text{CH}_3\text{ReO}_2(\text{R}=\text{R})$	11	$\text{Ru}(\text{TPP})(\text{CO})$
6	Cu/SbBu_3	12	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$

Deux schémas mécanistique différents, passant par la formation d'un carbène métallique comme intermédiaire ont été proposés pour ces processus. Dans le premier cas, il y a formation, à partir du métal et du composé diazoïque d'un carbène nucléophile lequel réagit avec le composé carbonylé pour donner l'alcène désiré et l'espèce oxo-métallique correspondante. Cette dernière est ensuite réduite par le réactif de phosphore (Schéma 14). Alternativement, il y a formation d'un carbène plutôt électrophile qui réagit avec le réactif de phosphore, formant ainsi un ylure de phosphore. Cette dernière espèce réagit ensuite avec le dérivé carbonylé (Schéma 15).

Schéma 14 : Exemple de mécanisme avec un carbène nucléophile⁷⁵

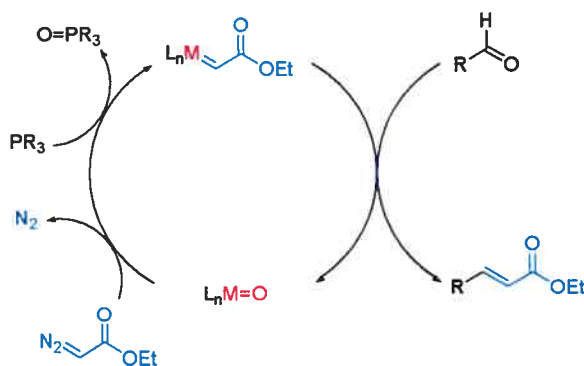
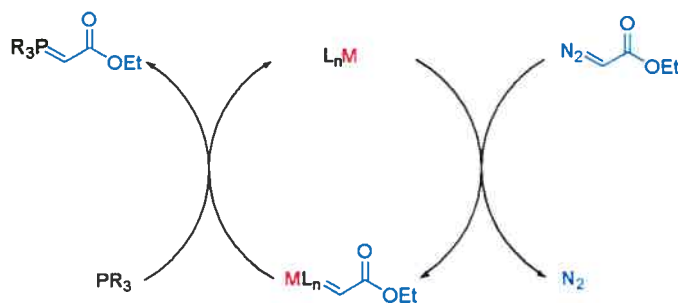
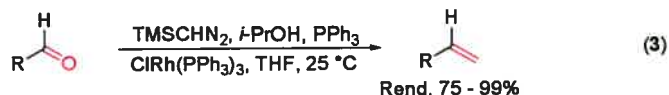


Schéma 15 : Exemple de mécanisme avec un carbène électrophile⁷⁶



1.6 Réaction catalysée par le rhodium

Notre groupe de recherche a récemment rapporté la première réaction de méthylation menant à la formation d'un alcène terminal, catalysée par un métal de transition, soit le chlorotris(triphénylphosphine) rhodium c'est-à-dire, le catalyseur de Wilkinson.⁷⁷ Ainsi, la décomposition du triméthylsilyldiazométhane, en présence de triphénylphosphine et d'isopropanol à l'aide du catalyseur de Wilkinson, permet d'obtenir un système efficace pour la méthylation d'une vaste gamme de composés carbonylés. L'emploi du triméthylsilyldiazométhane, au détriment du diazométhane, est justifié par sa plus grande stabilité qui provient des propriétés stériques et stéréoélectroniques du groupement triméthylsilyle (Equation 3).⁷⁸



Avec cette méthodologie, il a été démontré que la méthylation des aldéhydes tant aromatiques qu'aliphatiques peut être réalisée rapidement et efficacement.⁷⁹ En général, les rendements isolés sont plus élevés en utilisant la méthylation catalysée par le rhodium qu'en employant la réaction de Wittig classique (Tableau 4, entrées 1 à 4). Puisque cette procédure ne nécessite pas l'apport d'aucune base forte, la méthylation

des substrats énoles est possible et aucune perte de pureté énantiomérique n'a été détectée (Entrées 4 et 5). Par contre, ce n'est pas le cas avec la réaction de Wittig (Entrée 5).

Tableau 4 : Méthylénation d'aldéhydes catalysée par le rhodium

$$\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{THF, 25 } ^\circ\text{C}]{\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3 \text{ (2.5 mol\%), PPh}_3 \text{ (1.1 \text{ \text{equiv.}}), \text{ } i\text{-PrOH (1.1 \text{ \text{equiv.}}), \text{ TMSCHN}_2 \text{ (1.4 \text{ \text{equiv.}})}$$

$$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$$

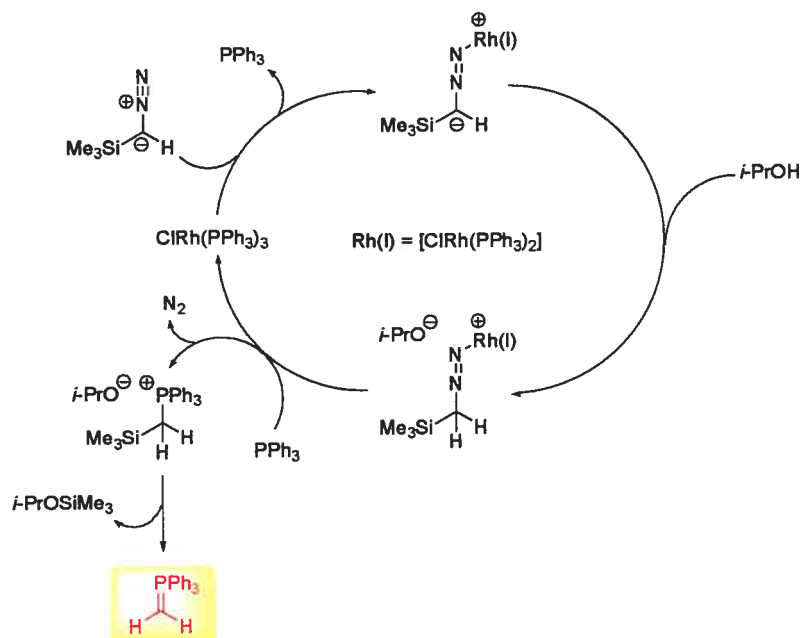
Entrée	Produits	Rend.	Wittig ^a
1		90%	77%
2		93%	81%
3		79%	---
4 ^b		86% (92% ee)	81%
5 ^b		72% (94% ee)	73% (90% ee)

^a PPh₃CH₃Br (1.1 équiv.), NaHMDS (1.1 équiv.), THF

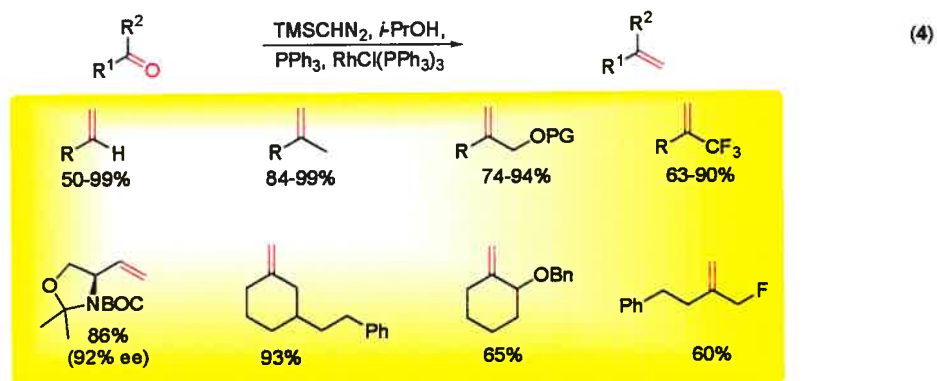
^b Pureté énantiomérique du réactif de départ, 95% ee

Tel que démontré par des études RMN, le cycle catalytique repose sur la formation de l'ylure de phosphore tout comme dans le cas de la réaction de Wittig.⁸⁰ D'abord il y a probablement échange de ligands entre une triphénylphosphine et le TMSDM, en analogie à la majorité des mécanismes impliquant le catalyseur de Wilkinson. Ainsi, le composé diazoïque est activé *via* l'azote terminal par le rhodium stabilisant ainsi la charge négative sur le carbone du composé diazoïque pour donner un intermédiaire $\eta^1(\text{N})$ ou $\eta^2(\text{N,C})$ (Schéma 16).⁸¹ Cet intermédiaire est par la suite protonné par l'isopropanol présent dans le milieu réactionnel, puis l'attaque nucléophile de la triphénylphosphine conduit à la formation d'un phosphonium silylé. Lors de cette étape, l'azote gazeux est dégagé et le catalyseur est régénéré. La réaction de désilylation subséquente permet la formation du méthylènetriphénylphosphorane. Cet ylure conduira à la formation de l'unité méthylène selon le même mécanisme que la réaction de Wittig.

Schéma 16 : Réaction de méthylation catalysée par le catalyseur de Wilkinson



Notre groupe a montré que cette réaction de méthylation pouvait être appliquée à une variété de substrats autres que les aldéhydes, tels que les cétones activées par le fluor ou par des groupements alcoxy ainsi que les cétones non-activées. En général, la tolérance fonctionnelle est excellente et les rendements sont supérieurs à ceux obtenus avec la réaction classique de Wittig (Équation 4).



1.7 Chimiosélectivité des réactions avec les carbonyles

Il existe de nombreux exemples de réactions chimiosélectives impliquant différents groupements carbonyles. De façon générale, la réactivité d'un carbonyle vis à vis d'un nucléophile augmente selon l'ordre suivant : amide < ester < cétone < aldéhyde (Figure 5).⁸² Cette réactivité dépend à la fois de facteurs stériques et stéréoélectroniques. On peut modifier cette réactivité à l'aide d'acides de Lewis connus pour se complexer aux atomes de d'oxygène. Ces acides de Lewis peuvent activer le groupement carbonyle en l'appauvrissant ou bien le désactiver par encombrement stérique, tel que l'a démontré Yamamoto.⁸³

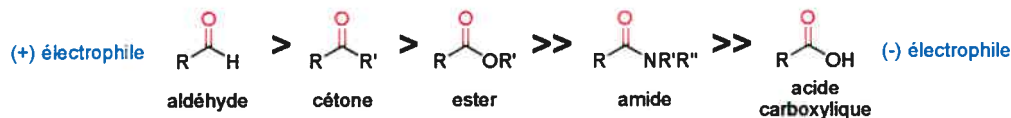


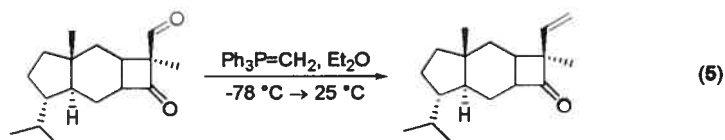
Figure 5 : Vitesse relative des carbonyles vis à vis d'un nucléophile

Il existe peu d'études systématiques comparant la réactivité des différents composés carbonylés vis à vis des réactions d'oléfination. La tendance générale est habituellement respectée, c'est-à-dire que les amides et les esters sont beaucoup moins réactifs que les aldéhydes et cétones. Toutefois, la discrimination entre ces deux derniers groupes fonctionnels n'est pas toujours évidente et à la fois les facteurs stériques et stéréoélectroniques peuvent influencer la chimiosélectivité de la réaction.

1.7.1 Sélectivité de la réaction de Wittig

Une comparaison de la réactivité des cétones a été effectuée avec le réactif de Tebbe et la réaction de Wittig.⁸⁴ En général, la réaction de Wittig n'est pas *ipso facto* reconnue pour sa sélectivité, mais on retrouve des cas d'exceptions. Par exemple, une bonne sélectivité a été observée lors de la méthylation d'un substrat contenant deux cétones ayant un encombrement stérique très différent.⁸⁵ Pour le reste, les quelques

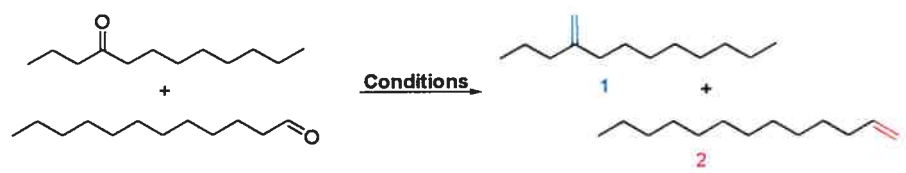
exemples de méthylation sélective sont plutôt circonstanciels et limités à quelques substrats bien particuliers, comme celui présenté dans l'équation 5.⁸⁶



1.7.2 Sélectivité des composés *gem*-dimétalliques

La réaction d'Oshima-Lombardo, permet la discrimination entre les cétones et les aldéhydes, lors de la méthylation. Takai a réalisé des méthylation comparatives entre le *n*-dodécanal et le 4-dodécanone sous diverses conditions en variant l'acide de Lewis afin d'optimiser la chimiosélectivité de la méthodologie (Tableau 5).⁸⁷ À plus basse température, la réaction de Wittig démontre quand même une certaine chimiosélectivité en faveur de l'aldéhyde (Entrée 1), alors que l'usage du mélange $\text{TiCl}_4\text{-CH}_2\text{Br}_2$ dans les conditions de la réaction d'Oshima-Lombardo, entraîne un manque de réactivité (Entrée 2). Cependant, le système $\text{CH}_2\text{I}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ est trop réactif et aucune chimiosélectivité n'est observée (Entrée 3). L'utilisation de l'isopropanoate de titane (IV) et du triméthylaluminium à la place du chlorure de titane (IV) donne une excellente discrimination et favorise la méthylation du *n*-dodécanal (Entrées 4 et 5). Au contraire, l'utilisation du $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4$ dans le milieu inverse complètement la tendance de la réaction et on obtient exclusivement la méthylation de la cétone aliphatique (Entrée 6).

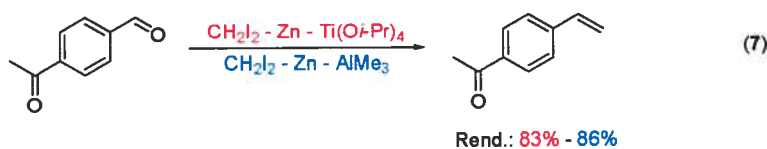
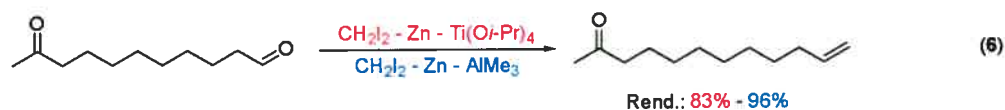
Cette inversion de sélectivité résulte de la complexation sélective du $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4$ sur l'aldéhyde afin de protéger in situ ce dernier, ne laissant pas d'autre choix à la méthylation d'avoir lieu sur la cétone.⁸⁸

Tableau 5 : Méthylénation comparative du *n*-dodécanal et du 4-dodécanone

Entrée	Conditions	Temp.	Temps	Rendement (%) [†]	
				1	2
1	Ph ₃ P=CH ₂ (1.0 équiv.)	0 °C	0.5 h	12	64
2	CH ₂ Br ₂ - Zn - TiCl ₄ (1.5 - 4.5 - 1.1 équiv.)	25 °C	2 h	17	10
3	CH ₂ I ₂ - Zn - TiCl ₄ (5.0 - 9.0 - 1.0 équiv.)	25 °C	0.5 h	53	78
4	CH ₂ I ₂ - Zn - Ti(O ^{<i>i</i>} -Pr) ₄ (5.0 - 9.0 - 1.0 équiv.)	25 °C	5 h	0	86
5	CH ₂ I ₂ - Zn - AlMe ₃ (3.0 - 9.0 - 0.6 équiv.)	25 °C	2 h	0	89
6	Ti(NEt ₂) ₄ - CH ₂ Br ₂ - Zn - TiCl ₄ (1.1 - 5.0 - 9.0 - 1.0 équiv.)	25 °C	0.5 h	95	0

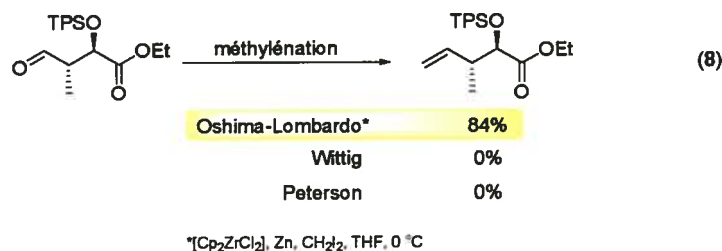
[†]Rendement par GC

De plus, Takai a réalisé la méthylation chimiosélective avec des substrats contenant à la fois une cétone et un aldéhyde, soit un substrat aliphatique (Équation 6) et l'autre aromatique (Équation 7). La chimiosélectivité est excellente tout comme les rendements.

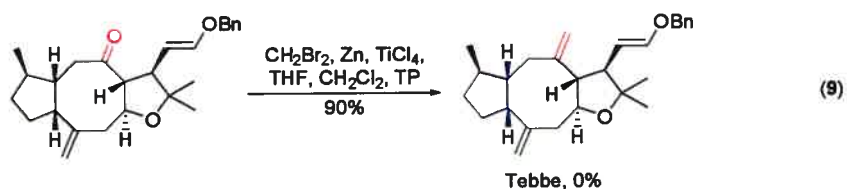


Les conditions d'Oshima-Lombardo ont également été utilisées afin de résoudre des problèmes de chimiosélectivité observés avec la réaction de Wittig lors de la synthèse de l'ionomycine.⁸⁹ De plus, lors de la synthèse de la pectenotoxin-4, la réaction d'un des synthons sous les conditions d'Oshima-Lombardo a permis d'obtenir l'alcène désiré avec

un excellent rendement (Équation 8).⁹⁰ Par contre, les réactions de Wittig et de Peterson ont échouées dans cette tentative et uniquement des produits de décomposition ont été récupérés.



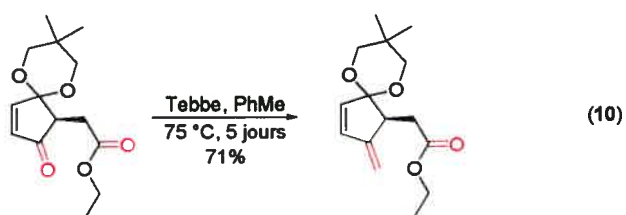
Dans certains cas, le système d'Oshima-Lombardo surpasse même le réactif de Tebbe, reconnu pour sa grande réactivité, comme dans le cas de la synthèse de l'(+)-époxydictymene par Schreiber (Équation 9).⁹¹



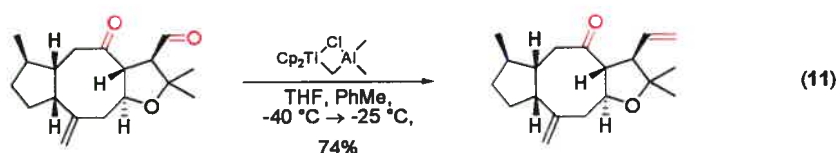
1.7.3 Sélectivité des carbènes de titane

La réactivité des groupements esters et amides face aux carbènes de titane est moindre que celle des cétones et des aldéhydes et dès lors, il est envisageable de procéder à des réactions chimiosélectives. La faible basicité du réactif permet la réalisation de cette réaction sur des cétones énolisables et hautement fonctionnalisées. Contrairement aux cétones, seul un nombre limité de méthylénations a été rapporté avec les aldéhydes. Apparemment, les aldéhydes «simples» seraient trop réactifs et les méthylénations rapportées sont souvent réalisées sur des aldéhydes très encombrés donc, moins réactifs.⁹² Une certaine discrimination est possible sur des substrats très fonctionnalisés, avec le réactif de Tebbe. Par exemple, dans la synthèse de la didemnone, la réaction de méthylénation avec le réactif de Tebbe sur un intermédiaire avancé permet la

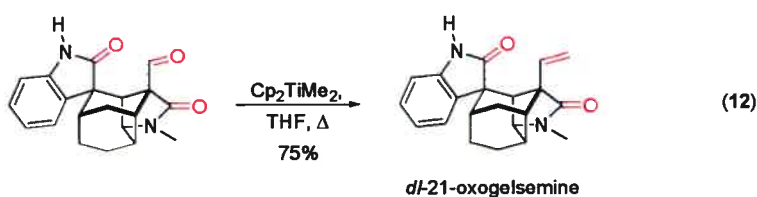
discrimination d'une cétone vis-à-vis d'un ester, et le diène conjugué désiré est obtenu avec un rendement de 71% (Équation 10).⁹³



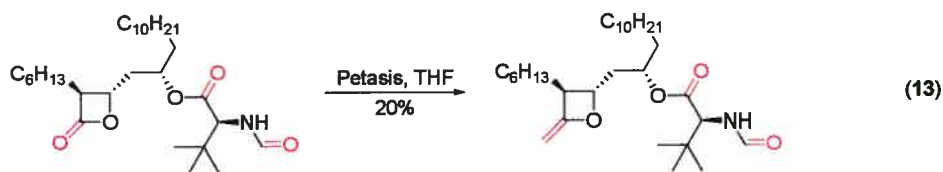
Comme mentionné auparavant, les aldéhydes simples sont trop réactifs et la réaction de méthylation n'est rapportée qu'avec des aldéhydes très encombrés tel qu'illustrée dans la synthèse de l'(+)-époxydictymène par Schreiber (Équation 11).⁹⁴



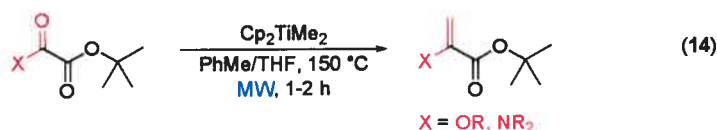
Le même type de réactivité a été observé avec le réactif de Petasis et seul des exemples avec des aldéhydes encombrés ont été rapportés, comme dans la synthèse de la *dl*-21-oxogelsemine (Équation 12).⁹⁵



On a également observé des réactions chimiosélectives sur les β -lactones en présence d'esters aliphatiques et de groupements acétamides en utilisant le réactif de Petasis. Toutefois les rendements ne sont pas toujours très élevés, comme dans le cas de ceux obtenus sur l'intermédiaire β -lactone provenant de la synthèse d'un analogue de l'orlistat (Équation 13).⁹⁶



Finalement, en utilisant la technique du micro-onde,⁹⁷ une équipe de chimistes a réalisé une méthylation chimiosélective sur des oxalates non-symétriques et des oxalates monoamides avec le réactif de Petasis (Équation 14).⁹⁸

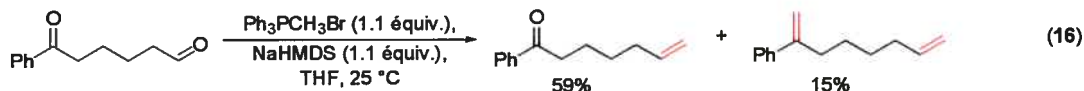
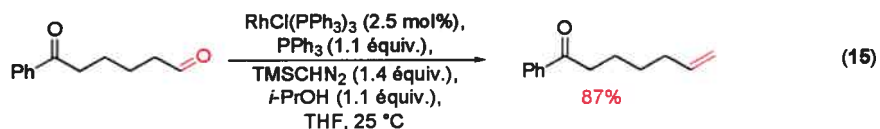


Les rendements sont excellents avec ce type particulier de substrats pour donner des dérivés d'énol d'éther pyruvates et d'énamines.

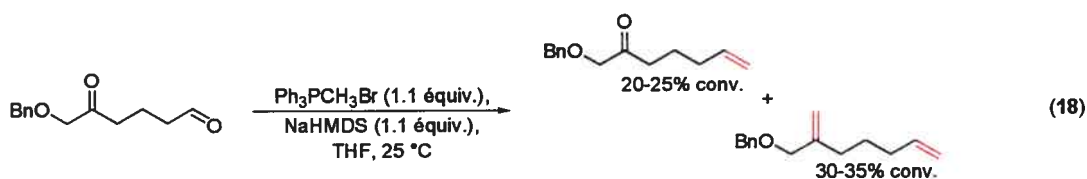
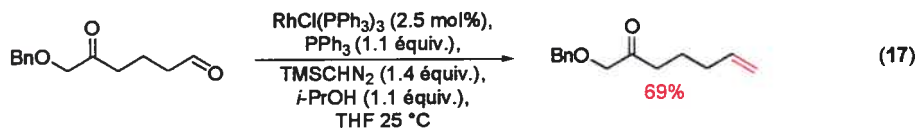
1.8 Chimiosélectivité de la réaction catalysée par le rhodium

1.8.1 Méthylation de céto-aldéhydes

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe relativement peu de méthodologies pour la méthylation chimiosélective d'un aldéhyde en présence d'une cétone simple. En particulier, la réaction de Wittig n'est pas connue pour donner de bonnes chimiosélectivités. Valérie Paquet de notre groupe de recherche a fait les expériences préliminaires sur l'étude de la chimiosélectivité de la réaction de méthylation catalysée par le rhodium. Ainsi elle a montré que la méthylation d'un céto-aldéhyde en présence de TMSDM et du catalyseur de Wilkinson donne exclusivement le céto-alcène correspondant (Équation 15), alors que la réaction de Wittig avec un sel de phosphonium et une base conduit à un mélange de produits (Équation 16).



Cette différence de chimiosélectivité est plus prononcée dans le cas d'une molécule contenant une fonction aldéhyde et une α -alcoxyméthylcétone. Cette fois, la réaction de Wittig n'est plus en mesure de donner aucune chimiosélectivité, puisqu'on observe un mélange statistique du diène et du céto-alcène avec des conversions de 30-35% et 20-25%, respectivement (Équation 18). En comparaison, on obtient uniquement la méthylation de l'aldéhyde en présence de TMSDM et du catalyseur de rhodium dans le THF à 25 °C (Équation 17).

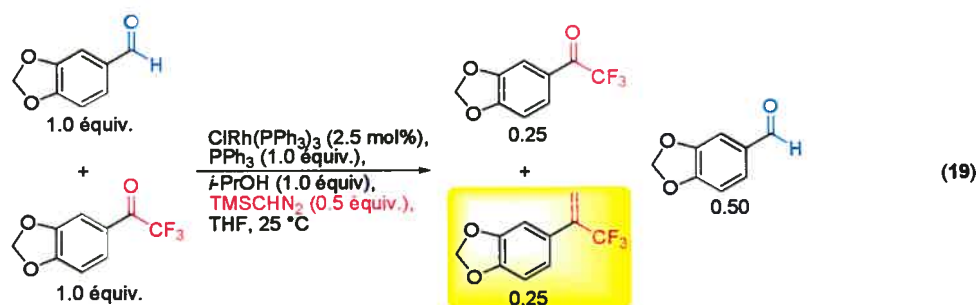


La composition tout à fait différente des deux milieux réactionnels explique la différence de réactivité observée et ce même, si l'ylure de phosphore formé comme espèce active est le même dans ces deux réactions de méthylation. En effet, la réactivité du méthylènetriphénylphosphorane semble particulièrement affectée par la présence de sels inorganiques dans le milieu. Le bromure de sodium, sous-produit de la réaction de Wittig peut jouer le rôle d'activateur ou d'acide de Lewis en se complexant sur l' α -alcoxycétone, ce qui a pour conséquence d'augmenter considérablement sa réactivité envers l'ylure

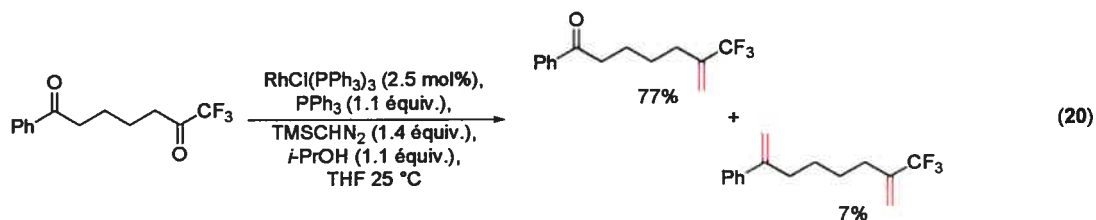
1.8.2 Méthylénation de substrats fluorométhylcétones

Les fluorométhylcétones sont des substrats presque aussi réactifs que les aldéhydes, de sorte que la méthylation de ces substrats peut être réalisée dans des conditions similaires à celles développées pour les aldéhydes.⁹⁹

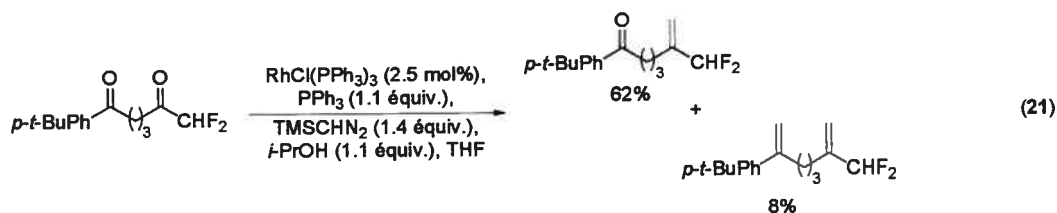
Dans le cas des trifluorométhylcétones, nous avons montré qu'il était possible dans une expérience de compétition entre le pipéronal et son dérivé trifluorométhylcétone, d'obtenir uniquement le produit trifluorométhylalcène, sans observer aucune trace du produit de réaction sur l'aldéhyde (Équation 19). Il semblerait donc que les trifluorométhylcétones soient plus réactives que les aldéhydes.



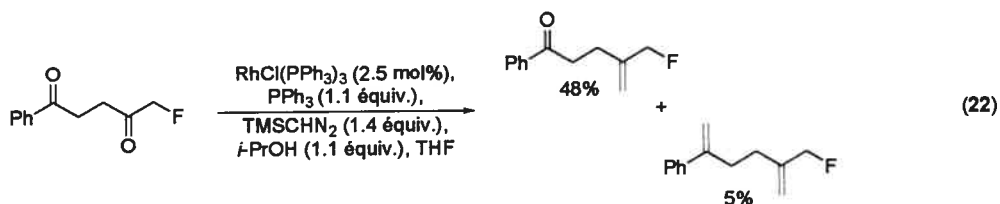
Toutefois, lorsque nous avons réalisé une méthylation chimiosélective avec un substrat contenant une cétone aromatique (beaucoup moins électrophile qu'un aldéhyde) et une trifluorométhylcétone, bien que nous ayons obtenu majoritairement le produit trifluorométhylalcène désiré, nous avons aussi isolé le diène correspondant, indiquant une réaction compétitive sur la cétone (équation 20). Ceci est surprenant par rapport au résultat précédent et indique que les résultats des réactions de compétition ne sont pas toujours transposables à des substrats contenant les deux mêmes groupes fonctionnels.



On obtient également une bonne chimiosélectivité avec un substrat contenant une cétone aromatique et une difluorométhylcétone, en favorisant cette dernière (Équation 21).



Finalement, nous avons observé qu'avec un substrat contenant une cétone aromatique et une monofluorométhylcétone, la méthylation a lieu préférentiellement sur cette dernière (Équation 22). Dans les deux derniers cas, on isole toujours entre 5-10% du diène correspondant. Par ailleurs, comme le squelette carboné est différent pour chacun des substrats, il est difficile de comparer ces résultats entre eux.

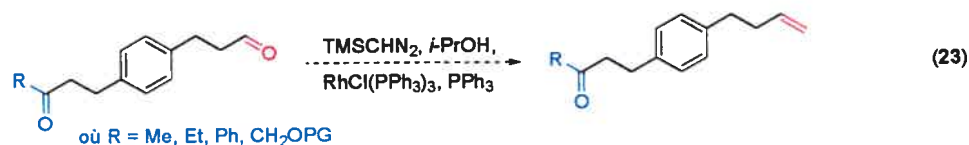


1.9 Objectifs du mémoire

Ainsi, il existe un nombre important de méthodologies permettant la transformation d'un composé carbonylé en alcène terminal, incluant une méthodologie catalytique développée dans notre groupe de recherche. De façon générale, ces méthodologies sont relativement efficaces et permettent d'obtenir d'excellents rendements en alcène. Toutefois, il existe relativement peu d'études systématiques permettant d'établir la chimiosélectivité de ces réactions par rapport aux différentes fonctions carbonyles. Or, nous étions intéressés à réaliser une telle étude, en particulier pour comparer la chimiosélectivité de la méthodologie de méthylation développée dans notre groupe avec celle de la réaction de Wittig classique.

Une étude préliminaire par Valérie Paquet, étudiante au doctorat au sein du groupe Lebel, a permis d'établir qu'une meilleure chimiosélectivité est obtenue avec certains substrats pour la réaction de méthylation catalysée par le rhodium, comparativement à la réaction de Wittig. Toutefois, cette étude avait été réalisée sur des substrats ayant des squelettes carbonés relativement différents et rendait les comparaisons entre les différents résultats obtenus relativement difficiles. De plus, des difficultés ont été rencontrées lors de la synthèse de certains de ces substrats, puisque les deux extrémités fonctionnalisées avaient tendance à réagir de façon intramoléculaire lors des procédés d'oxydo-réduction, par exemple. Comme les résultats préliminaires nous indiquent, la chimiosélectivité et le rendement sont différents si la réaction de méthylation catalysée au rhodium est réalisée sur deux substrats ayant le même squelette carboné avec deux groupes fonctionnels carbonyles différents, que sur un substrat ayant ces deux mêmes groupes fonctionnels carbonyles sur le même squelette carboné.

De façon à réaliser une étude systématique et exhaustive, nous avons choisi de synthétiser une série de substrats possédant un noyau aromatique central substitué en position 1 et 4 avec une chaîne aliphatique fonctionnalisée (Équation 23).



Ces dérivés pourront être synthétisés rapidement de façon efficace et leur squelette permettra de minimiser les réactions intramoléculaires indésirables. Chacun de ces substrats contiendra deux groupements carbonyles distincts et seront testés dans la réaction de méthylation avec les conditions développées dans notre groupe de recherche et celles, plus classiques, de la réaction de Wittig. Cette étude est d'autant plus intéressante, que ces deux types de conditions de réaction génèrent le même intermédiaire, soit le méthylènetriphénylphosphorane. Le présent mémoire expose les résultats obtenus lors de la réalisation de cette étude.

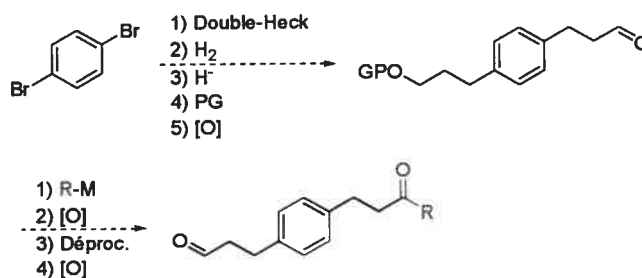
Chapitre 2

Synthèse des cétoaldéhydes et des cétoalcoxycétones

2.1 Rétrosynthèse des précurseurs dicarboxylés

Une approche bidirectionnelle a été envisagée pour installer les deux chaînes carbonées en une seule opération (Schéma 17). Une réaction de double-Heck sur le *p*-dibromobenzène donnerait accès au squelette désiré. Suite à des modifications des groupements fonctionnels, une désymétrisation de la molécule par une réaction de mono-protection devrait permettre d'obtenir le précurseur désiré. Finalement, la fonctionnalisation individuelle de chaque chaîne carbonée devrait conduire aux substrats recherchés.

Schéma 17 : Approche synthétique à la préparation du précurseur dicarboxylé



2.2 Synthèse des cétoaldéhydes

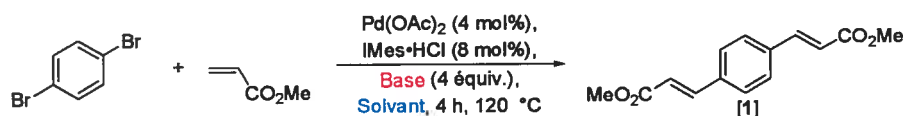
2.2.1 Couplage de Heck

La faisabilité de l'approche synthétique mentionnée ci-haut est basée entre autres, sur l'efficacité du couplage de Heck et sur son application possible sur un substrat di-

bromé.¹⁰⁰ Or Nolan a récemment rapporté que l'utilisation d'un ligand carbène *N*-hétérocyclique permet d'obtenir de meilleurs rendements pour le couplage de Heck avec les acrylates.¹⁰¹ Ainsi, le couplage entre l'acrylate de *n*-butyle et le *p*-bromotoluène donne de meilleurs rendements lorsque le Pd(OAc)₂ est utilisé en présence du ligand IMes•HCl et de carbonate de césium dans le DMAc.¹⁰²

Nous avons entrepris l'étude de la réaction de double-Heck sur le *p*-dibromobenzène et l'acrylate de méthyle en présence du catalyseur dérivé des carbènes *N*-hétérocycliques (Tableau 6). Notre choix de réactifs s'est arrêté sur deux bases inorganiques, soit le carbonate de potassium et le carbonate de césium et ce en présence de solvants aprotiques et polaires tel que le DMF, DMAc et le NMP.

Tableau 6: Optimisation des paramètres pour la réaction de double-Heck entre le *p*-dibromobenzène et l'acrylate de méthyle



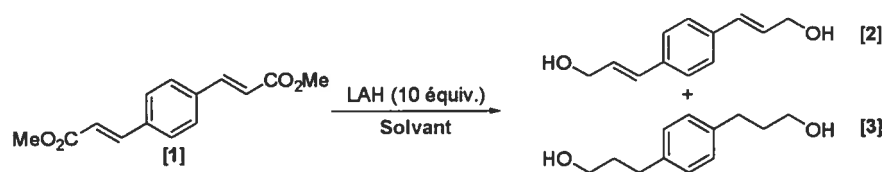
Entrée	Solvant	Base	Rend.
1	DMF	K ₂ CO ₃	85%
2	DMAc	K ₂ CO ₃	80%
3	NMP	K ₂ CO ₃	62%
4	DMAc	Cs ₂ CO ₃	49%
5	NMP	Cs ₂ CO ₃	53%

Le meilleur résultat a été obtenu avec le DMF comme solvant et le K₂CO₃ comme base, ce qui permet d'obtenir le di-ester conjugué **1** avec un rendement de 85% après purification (Entrée 1). Le fait de remplacer le DMF par du DMAc affecte peu le rendement (Entrée 2), alors qu'avec le NMP, le rendement chute à 62% (Entrée 3). Le carbonate de potassium, tout en étant moins dispendieux donne des résultats supérieurs au carbonate de césium (Entrée 4 et 5).

2.2.2 Fonctionnalisation des chaînes aliphatiques

La prochaine étape consiste à réduire le diester insaturé **1** obtenu précédemment en son diol saturé. Nous avons d'abord tenté d'effectuer la réduction de l'ester et de l'alcène en présence d'un excès d'hydrure de lithium aluminium, afin d'obtenir directement le produit **3** désiré (Tableau 7).¹⁰³

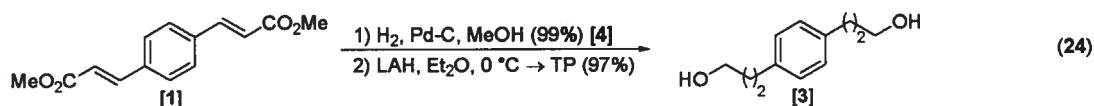
Tableau 7 : Réduction du di-ester **1** avec LAH



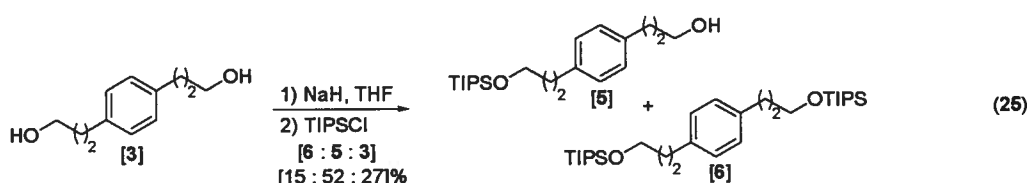
Entrée	Solvant	Conversion (%)
		[2 : 3]
1	DCM	0
2	Et ₂ O	50 : 50
3	THF	50 : 50

Nous avons d'abord effectué cette réaction dans le DCM, puisque le di-ester **1** est presque uniquement soluble dans le DCM. Sur une petite échelle (500 mg) et avec une grande dilution, la réaction aboutit au diol insaturé **3** mais sur une plus grosse échelle (≥ 10 g), aucune réaction n'a été observée due en partie, à la faible solubilité du LAH dans le dichlorométhane (Entrée 1). Lorsque l'éther ou le THF sont utilisés, un mélange 50 : 50 du *bis* alcool allylique **2** et du diol **3** est obtenu (Entrée 2 et 3). Il semble que la réduction de l'ester soit plus rapide que la réduction conjuguée, ce qui expliquerait l'obtention de ce mélange.

L'approche alternative est de réaliser cette opération en deux étapes distinctes soit, réduire les deux doubles liaisons par hydrogénation catalytique et puis, réduire les deux esters en alcools correspondants avec LAH. Ces deux étapes ont données des rendements de 99 et 97%, respectivement (Équation 24).

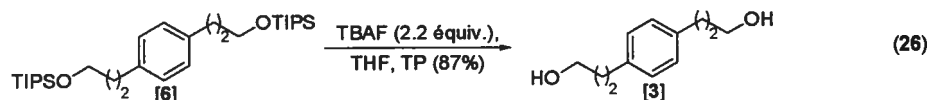


L'étape suivante consiste à différencier les deux alcools. À cette fin, une monosilylation du diol primaire symétrique a été réalisée, en préformant un alcoolate *in situ* et cette espèce-ci fut piégée avec un chlorure d'alkylsilyle.¹⁰⁴ Le choix s'est arrêté sur l'utilisation du triisopropylsilyle pour sa très grande stabilité en milieu acide comme basique (Équation 25).¹⁰⁵



Le meilleur ratio obtenu est de 52% de l'alcool mono-protégé 5 et le reste de la masse se divise entre le diol 3 qui n'a pas réagi et l'alcool di-protégé 6.


Nous avons tenté de récupérer le produit di-protégé 6 en effectuant une réaction de monodéprotection avec le TBAF ou le HF, mais celle-ci s'est avérée peu efficace et nous n'avons pas poursuivi cette voie. Néanmoins, le produit 6 a été traité de façon à cliver les deux groupements silylés et reformer le diol 3 pour être ultérieurement réutilisé de nouveau dans la voie synthétique (Équation 26).



Ayant en main l'alcool 5, l'étape subséquente est la conversion de cet alcool en aldéhyde. Comme cet aldéhyde servira dans l'élaboration future des alcylcétones et des fluorométhylcétones, il était impératif de trouver une méthodologie efficace, rapide et surtout, fonctionnant sur une grande échelle (~15 g de produit). Dans ces circonstances, un tableau d'optimisation a été réalisé où chacune des méthodes d'oxydation d'un alcool

primaire en aldéhyde a été testées pour déterminer celle qui sera la plus appropriée pour cette réaction avec ce substrat bien précis (Tableau 8).¹⁰⁶

Tableau 8 : Méthodologies d'oxydation d'un alcool primaire en aldéhyde

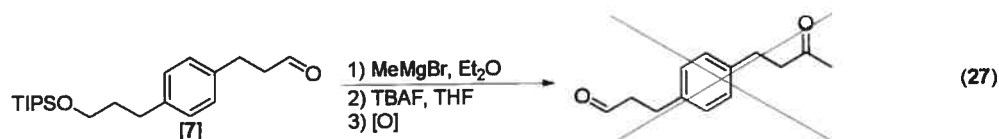


Entrée	[O]	Rend./Temps
1	Swern	64%
2	PDC	67%
3	IBX/EtOAc, Δ	68% (3 h)
4	DMP	87% (1 h)
5	TPAP/NMO	86% (2 h)
6	TEMPO, TCCA	57% (20 min)
7	TEMPO, NCS, TBACl (pH 8.6)	75% (3 h)
8	TEMPO, TBABr, Oxone®	88% (24 h)
9	TEMPO, BAIB	89% (4,5 h)
10	TEMPO, KBr, NaClO (pH ~9)	96% (2 h)

Tout d'abord, les réactifs stoechiométriques ont été étudiés (Entrée 1 à 4). La méthode de Swern¹⁰⁷ ne donne qu'un rendement moyen de 64%. Le PDC (oxydation Corey-Schmidt)¹⁰⁸ peut être un réactif doux pour l'oxydation d'alcool primaire mais le rendement reste médiocre. En présence de trois équivalents d'IBX au reflux de l'acétate d'éthyle, l'aldéhyde est obtenu avec un rendement convenable de 68%.¹⁰⁹ Par contre, avec le réactif de DMP,¹¹⁰ le rendement monte à 87% et ce avec moins d'une heure de temps réactionnel. Puisqu'il s'agit d'une méthode d'oxydation stoechiométrique pour oxyder 15 g de l'alcool 5 en aldéhyde 7, on consommera plus de 20 g du réactif de DMP ce qui signifie également, qu'il faut se débarrasser lors du parachèvement, des 20 g de l'acétate d'iodosobenzène généré comme sous-produit de cette réaction. De façon à faciliter la purification de l'aldéhyde, nous nous sommes alors tournés vers des oxydations catalytiques. L'oxydation de Ley (TPAP/NMO)¹¹¹ permet d'obtenir l'aldéhyde avec un bon rendement de 86% après un temps de réaction raisonnable (Entrée 6). Il existe plusieurs méthodologies employant le TEMPO comme catalyseur en présence d'un agent oxydant, dont certaines ont été testées (Entrée 6 à 10). L'acide

trichloroisocyanurique (TCCA)¹¹² et le *N*-chlorosuccinimide avec un catalyseur de transfert de phase,¹¹³ donne respectivement 57% et 75% de rendement. D'autres oxydants comme l'Oxone^{®114} ou le BAIB¹¹⁵ donnent d'excellents rendements avec un temps de réaction raisonnable (Entrée 8 et 9). Toutefois, l'inconvénient avec l'Oxone[®] est la durée de la réaction qui prend au moins 24 heures pour qu'il y ait conversion totale, alors qu'avec le BAIB, l'inconvénient est la séparation difficile entre l'iodobenzène et l'aldéhyde 7. C'est l'entrée 10 qui sera privilégiée d'une part, pour le rendement quasi quantitatif, d'autre part, parce que le co-oxydant utilisé est de l'eau de Javel industrielle (NaOCl) qui a été tamponnée avec une solution de bicarbonate de soude à pH ~9.¹¹⁶ De plus, en moins de deux heures, l'aldéhyde est obtenu presque pur et peut être utilisé immédiatement pour fonctionnalisation.¹¹⁷

Ayant bien en main l'aldéhyde 7, la suite de la séquence réactionnelle consiste en l'addition d'un réactif de Grignard suivie par une déprotection de l'alcool. Sur petite échelle (1 mmol), nous avons par la suite, tentés d'effectuer une double oxydation de l'alcool primaire et secondaire, de façon à obtenir directement le cétoaldéhyde désiré mais cette stratégie ne nous donne pas le produit désiré (Équation 27).



En réalité, on a obtenu une mélange de trois produits, soit le produit de départ, l'alcool primaire oxydé en son aldéhyde et un peu du produit voulu. La solution consiste à réaliser les deux réactions d'oxydation de façon séquentielle, soit l'addition du réactif de Grignard, l'oxydation de l'alcool secondaire en cétone, déprotection et finalement, l'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde correspondant.

Nous nous sommes alors intéressés aux méthodologies utilisant l'oxygène ou l'air comme oxydant stoechiométrique,¹¹⁸ pour réaliser l'oxydation de l'alcool secondaire en cétone sans sous-produits.¹¹⁹ Un nombre limité de métaux ont été utilisés pour effectuer

cette transformation, soit le ruthénium,¹²⁰ le cobalt¹²¹ et le cuivre,¹²² mais la variété de précurseurs pouvant être utilisés est souvent limitée. Notre choix s'est arrêté sur une méthodologie utilisant le palladium comme catalyseur, compte tenu que cette méthode n'utilise aucune base ajoutée. Par ailleurs, la réaction peut être réalisée sans pression, soit en présence uniquement d'une atmosphère d'oxygène ou d'air. Un exemple de cette oxydation aérobie au palladium a été développée par Sigman¹²³ qui utilise aussi peu que 0.5 mol% d'un catalyseur de palladium (II) ayant un ligand carbène *N*-hétérocyclique dans le toluène à 60 °C (Figure 6). Cette oxydation catalytique au palladium avec de l'oxygène comme source oxydante semble une alternative très intéressante.¹²⁴

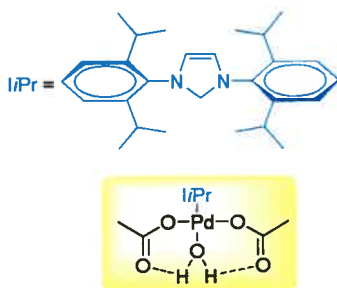
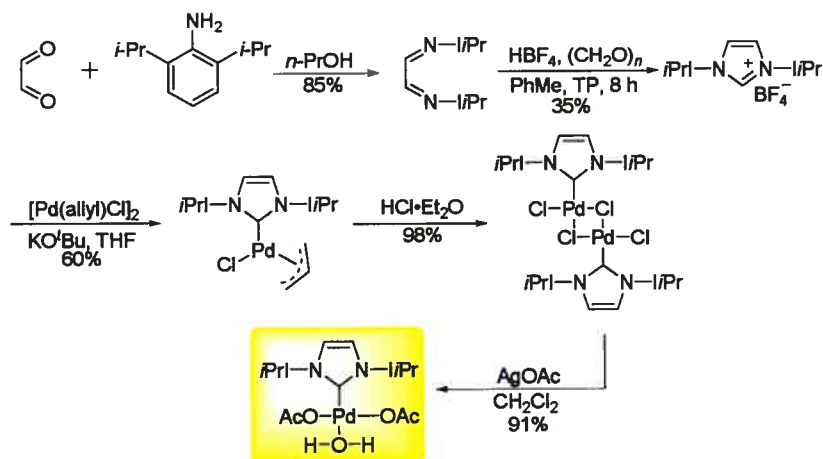


Figure 6 : Catalyseur de Pd(II) développé par Sigman

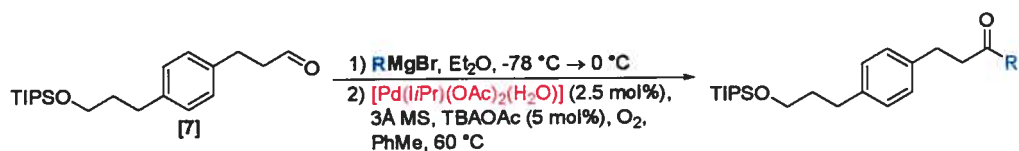
Sigman décrit cette oxydation catalytique au palladium, pour l'oxydation d'alcools secondaires en cétones et ce tant pour les alcools aliphatiques que ceux aromatiques.¹²⁵ La première étape de l'utilisation de cette méthodologie repose sur la synthèse du catalyseur. En premier lieu, la synthèse débute par la formation de l'imidazolium, $I\text{Pr}\cdot\text{HBF}_4$ (Schéma 18).¹²⁶ Par la suite, la déprotonation pour générer le carbène *in situ* et piégeage de celui-ci avec le chlorure de palladium allylique $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ permet d'obtenir le ligand monomérique. À cette espèce organométallique, l'ajout d'une solution d'acide chlorhydrique étherée, permet de générer le dimère de palladium¹²⁷ et finalement, l'ajout de l'acétate d'argent permet de briser ce dimère et d'obtenir le catalyseur utilisé par Sigman.¹²⁸

Schéma 18 : Synthèse du catalyseur de Sigman



Divers alcools secondaires ont été oxydés en utilisant les conditions d'oxydation de Sigman (Tableau 9). La quantité de catalyseur nécessaire à la réaction, a été fixée à 2.5 mol% au lieu de 0.5 mol%, ce qui permet une oxydation optimale. En outre, le TBAOAc est un meilleur additif que l'acide acétique glacial tant du point de vue de sa manipulation expérimentale que de son efficacité.

Tableau 9 : Résultats de l'oxydation avec le catalyseur de Sigman sur les alkylcétones



Entrée	RMgBr	Rend.	Sigman [O]
1	Me	72% [8]	98% [11]
2	Et	86% [9]	98% [12]
3	Ph	76% [10]	98% [13]

La conversion des alcools secondaires générés par l'addition du réactif de Grignard, donne un rendement quasi quantitatif. Une étude comparative a été opérée pour démontrer tout le potentiel que cette oxydation avec le palladium peut avoir *versus* des méthodologies plus traditionnelles (Tableau 10).

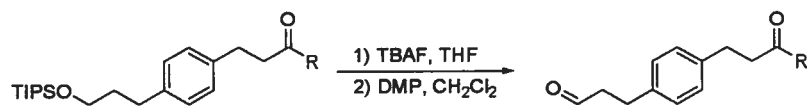
Tableau 10 : Résultats de l'oxydation de l'alcool secondaire en méthylcétone

Entrée	[O]	Conditions	Temps	Rend.
1	Swern	(COCl) ₂ (1.2 équiv.), DMSO (2.5 équiv.), Et ₃ N (4.0 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → 0 °C	3 h	73%
2	Corey-Schmidt	PDC (2.0 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , TP	2 h	60%
3	TEMPO/BAIB	TEMPO (10 mol%), BAIB (1.3 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , TP	3 h	73%
4	Dess-Martin	DMP (1.5 équiv.), CH ₂ Cl ₂ , TP	2 h	87%
5	Sigman	catalyseur (2.5 mol%), 3Å MS, TBAOAc (5 mol%), O ₂ , PhMe, 60 °C	12 h	98%

catalyseur : [Pd(IiPr)(OAc)₂(H₂O)]

De cette manière, il est intéressant de constater que les méthodes traditionnelles sont efficaces à un certain point mais les rendements ne sont pas supérieurs à ceux obtenus avec la catalyse au palladium en milieu aérobique. L'oxydation de Swern (Entrée 1) donne qu'un rendement de 73% alors que l'oxydation de Corey-Schmidt (Entrée 2) ne donne que 60%. Ce faible rendement au PDC est attribué à une certaine décomposition de l'alcool lors de cette transformation. L'oxydation avec le réactif de Dess-Martin (Entrée 4) nous donne un bon rendement de 87% mais l'oxydation catalytique au palladium (Entrée 5), fonctionne mieux même sur une grande (~10 g) et ça, sans sous-produits à enlever lors du parachèvement.

Les deux dernières étapes à la synthèse des cétoaldéhydes sont la déprotection du groupement silylé pour redonner l'alcool primaire et l'oxydation de celui-ci en aldéhyde correspondant (Tableau 11). Le réactif de DMP a été utilisé pour sa rapidité de réaction et pour son excellent rendement.

Tableau 11 : Résultats de la déprotection et de l'oxydation pour former les cétoaldéhydes


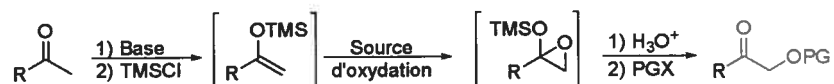
Entrée	R	TBAF Rend.	DMP Rend.
1	Me [11]	89% [14]	91% [17]
2	Et [12]	87% [15]	95% [18]
3	Ph [13]	90% [16]	89% [19]

2.3 Synthèse des α -alcoxycétones

2.3.1 Précédents dans la littérature

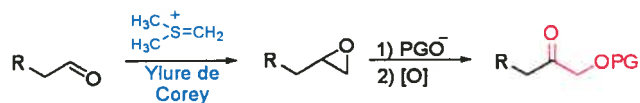
À partir des substrats précédemment obtenus, on peut envisager un certains nombres d'approches synthétiques pour obtenir les α -alcoxycétones correspondantes. L'oxydation des éthers d'énol silylés dérivés de méthylcétones (oxydation de Rubottom) est la méthode la plus courante pour l'obtention des α -alcoxycétones (Schéma 19).¹²⁹ Diverses sources d'oxydants peuvent être utilisées pour accomplir cette oxydation de Rubottom: le tétraoxyde d'osmium en présence de *N*-méthylmorpholine,¹³⁰ l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque,¹³¹ et le diméthylidioxirane.¹³² Les *N*-sulfonyl-oxaziridines¹³³ et le MoOPH (MoO₅•pyridine•HMPA) sont d'autres alternatives.¹³⁴

Schéma 19 : Synthèse menant à l' α -alcoxycétone à partir d'un éther d'énol silylé



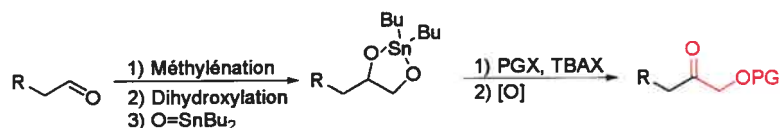
Il est également possible d'obtenir l'époxyde monosubstitué, puis d'effectuer l'ouverture de cet époxyde avec un alcoolate, suivie par l'oxydation de l'alcool secondaire, pour donner l' α -alcoxycétone désirée (Schéma 20).¹³⁵

Schéma 20 : Synthèse menant à l' α -alcoxycétone *via* un époxyde



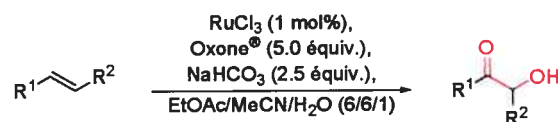
Une autre approche consiste à obtenir l'alcène terminal et à effectuer une dihydroxylation pour donner le diol correspondant (Schéma 21).¹³⁶ Ce diol vicinal peut-être ensuite monoprotégé *via* un acétal d'étain, puis oxydé pour donner le produit désiré.¹³⁷

Schéma 21 : Synthèse menant à l' α -alcoxycétone *via* un acétal d'étain



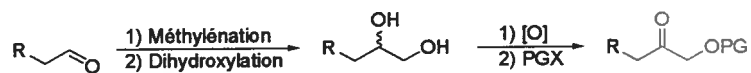
Il est également possible d'effectuer directement une cétohydroxylation catalysée au ruthénium sur l'alcène terminal, pour obtenir l' α -hydroxycétone correspondante (Tableau 12).¹³⁸

Tableau 12 : Cétohydroxylation d'un alcène terminal en α -hydroxycétone



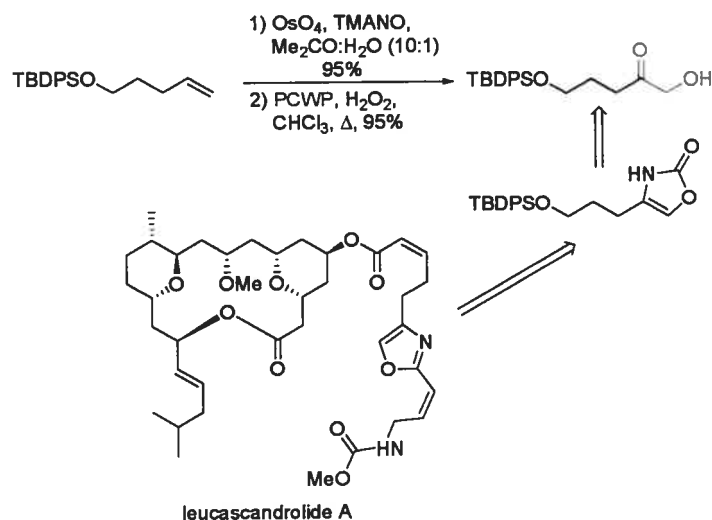
Entrée	R ¹	R ²	Temps (min)	Rend.
1	C ₆ H ₁₃	H	10	64%
2	Ph	H	10	66%
3	Ph	Ph	10	94%
4	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	10	87%
5	Ph	CH ₂ SO ₂ Ph	20	84%

Schéma 22 : Synthèse hypothétique menant à l'alcoycétone



Finalement, il est possible d'oxyder sélectivement l'alcool secondaire d'un diol vicinal selon les conditions développées par Ishii en utilisant un peroxotungstophosphate (PCWP) et du peroxyde d'hydrogène (Schéma 22).¹³⁹ Cette approche a d'ailleurs été utilisée par Panek dans la synthèse de la leucascandrolide A (Schéma 23).¹⁴⁰

Schéma 23 : Synthèse de l' α -alcoycétone, synthon dans la synthèse de la leucascandrolide A

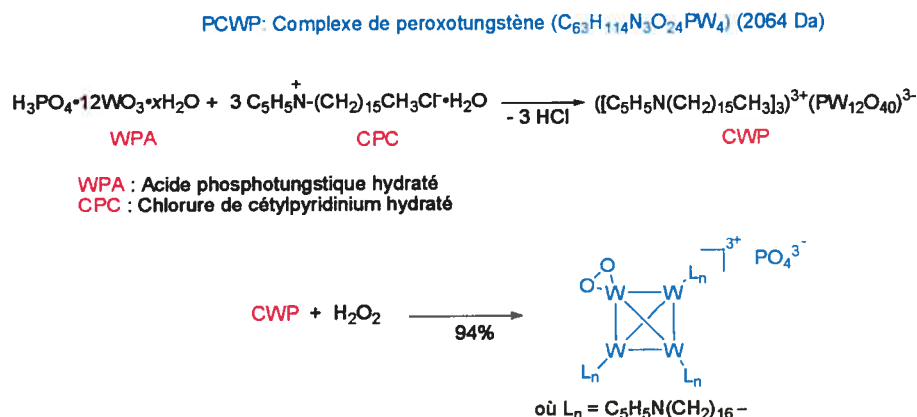


2.3.2 Route synthétique vers les α -alcoyméthylcétones

Pour vérifier la validité de cette méthodologie d'oxydation de ce diol en cétoaldéhyde avec notre substrat, il était primordial de synthétiser ce catalyseur de tungstène. La méthode de préparation est assez simple. En mélangeant le WPA, CPC et le peroxyde d'hydrogène dans le chloroforme et en portant le milieu réactionnel à reflux, le

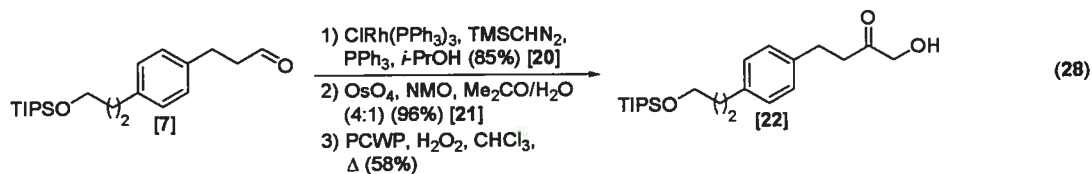
catalyseur de PCWP désiré est recueilli sous forme d'un solide blanc poudreux avec un rendement de 95% (Schéma 24).¹⁴¹

Schéma 24 : Synthèse du catalyseur PCWP

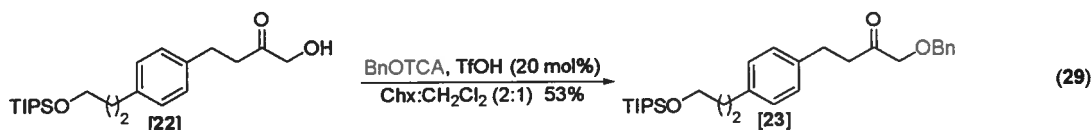


La méthylation de l'aldéhyde **7** selon la méthodologie développée dans notre groupe de recherche donne l'alcène terminal **20** avec un bon rendement. Une réaction de dihydroxylation sur cet alcène en présence d'une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium et de NMO comme co-oxydant, permet d'obtenir le diol **21** voulu.¹⁴²

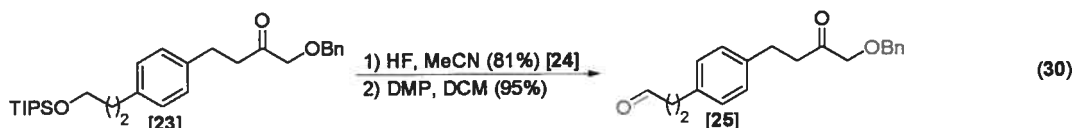
La réaction du diol vicinal **21** avec le PCWP, en présence de peroxyde d'hydrogène conduit à la formation de l' α -cétole **22** avec un rendement de 58%. À première vue, le rendement peut sembler faible, mais néanmoins, il reste supérieur aux rendements des substrats qui ont pu être synthétisés au sein du groupe précédemment avec les méthodologies décrites ci-dessus.¹⁴³ Par ailleurs, le diol de départ peut-être récupéré et re-soumis de nouveau aux conditions réactionnelles (Équation 28).



Puis, l'alcool de l' α -cétole **22** a été protégé en éther benzylique avec le trichloroacétimide de benzyle plutôt qu'avec l'hydruure de sodium et le bromure de benzyle afin d'éviter toute énolisation, pour donner l'éther protégé **23** avec un rendement moyen de 53% (Équation 29).¹⁴⁴

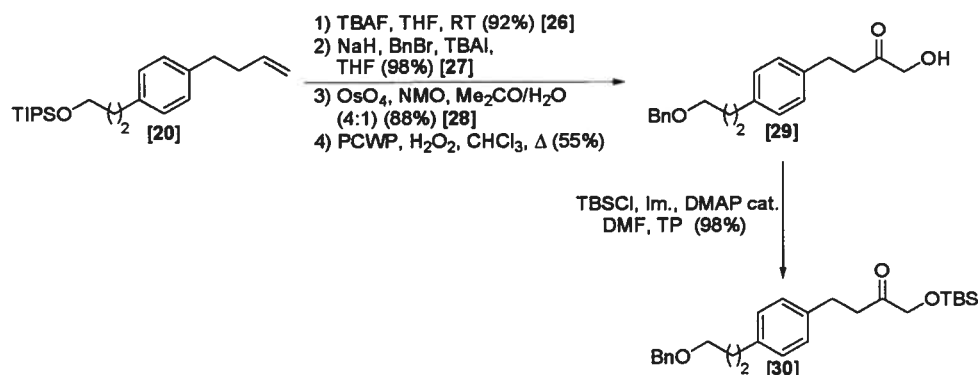


Les deux dernières étapes consistent à enlever le groupement protecteur et oxyder l'alcool résultant en aldéhyde. En présence de TBAF, on obtient 63% de l'alcool déprotégé **24** après purification. Ce rendement passe à 81%, lorsqu'on utilise une solution aqueuse de HF dans l'acétonitrile.¹⁴⁵ Finalement, l'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde a été réalisée dans un bon rendement en utilisant le DMP (Équation 30).

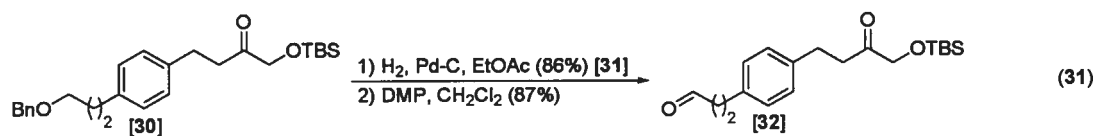


En plus de réaliser l'étude de chimiosélectivité sur la benzyloxyméthylcétone-aldéhyde **25** et ses dérivés, nous voulions également le faire avec une silyloxyméthylcétone-aldéhyde, afin d'étudier l'effet de ce groupe protecteur. Nous avons choisi le substrat **20**, comme matériel de départ. Le groupement TIPS a d'abord été clivé en présence de TBAF pour donner l'alcool primaire **26**, qui a ensuite été protégé avec le bromure de benzyle pour donner le produit **27** avec 98% de rendement. Par la suite, la voie synthétique reste la même, que celle discutée précédemment. La séquence débute par une dihydroxylation avec du OsO₄ selon les conditions développées par UpJohn (88%), suivi de l'oxydation sélective de l'alcool secondaire en α -cétole **29** avec le réactif de PCWP (55%) (Schéma 25). La protection de l'alcool avec le TBSCl conduit au produit final **30** avec un rendement de 98%.

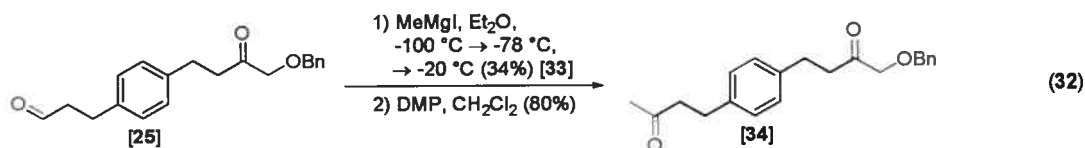
Schéma 25 : Séquence réactionnelle menant au produit 30



Les deux dernières étapes restent la déprotection de l'alcool et l'oxydation en l'aldéhyde correspondant. L'hydrogénolyse du groupement benzyle en présence de palladium sur charbon dans le méthanol conduit à une déprotection non sélective, donnant le produit désiré, mais également le diol correspondant.¹⁴⁶ En utilisant un solvant moins polaire (EtOAc), on obtient uniquement l'hydrogénolyse du groupement benzyle, pour donner l'alcool 31 voulu avec un rendement de 86%. Cette fonctionnalité a été transformée en aldéhyde 32 avec le réactif de Dess-Martin dans un rendement de 87% (Équation 31).

2.3.3 Route synthétique vers les α -alcoyméthylcétométhylcétones

La dernière classe de produits dont nous désirons étudier la chimiosélectivité est celle des α -alcoyméthylcétométhylcétones, qui nous permettra de comparer la différence d'électrophilie entre deux types de cétones. Afin d'éviter une synthèse de plusieurs étapes avec multiples groupements protecteurs, nous avons choisi de tenter une réaction d'addition d'un réactif de Grignard (MeMgI) sur le composé 25 en jouant sur la température pour minimiser l'addition du magnésien sur l' α -alcoycétone (Équation 32).




Il a été possible d'isoler 34% de l'alcool **33** désiré, mais également 33% de l'alcool tertiaire, résultant de l'addition du groupement méthyle sur l' α -alcoycétone, indiquant une réaction peu sélective. L' α -alcoycétoaldéhyde **25** de départ a aussi été récupéré dans un rendement de 21%. Malgré le rendement plutôt moyen et l'absence de sélectivité, cette approche nous a permis d'isoler une quantité raisonnable du produit désiré. Par la suite, l'alcool secondaire est oxydé en présence du DMP pour donner la cétone **34** dans un bon rendement.

En terminant, nous avons préparé une série d'aldéhydes (ainsi qu'un dérivé cétone) substitués par différentes cétones et ce de façon efficace, qui nous permettra de réaliser notre étude sur la chimiosélectivité de la réaction de méthylation, dans le prochain paragraphe.

2.4 Méthylation sur grande échelle

Avant d'entreprendre l'étude sur la chimiosélectivité, nous nous sommes intéressés à la méthylation de l'aldéhyde **7** sur une échelle de plus de 3 mmoles. Les méthodes de méthylation qui ont été testés sont la réaction de Wittig classique, la réaction de Peterson ainsi que la réaction catalysée au rhodium (Tableau 13).

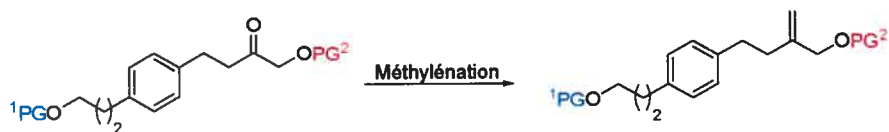
Avec la réaction de Wittig classique réalisée à la température ambiante, le rendement isolé de l'alcène terminal est moyen et ce autant avec 1.1 ou 1.3 équivalents de réactif (Entrée 1 et 2). En revanche, si un apport calorifique est fourni pendant la période de formation de l'ylure de phosphore, le rendement monte à 89% (Entrée 3). Ce résultat illustre bien que le problème n'est pas tant la réaction de méthylation, mais plutôt la formation de l'ylure de phosphore par déprotonation.

Tableau 13 : Résultats de méthylation sur une échelle de plus de 3 mmoles


Entrée	Méthylation	Conditions	Rend.
1	Wittig	Ph ₃ PCH ₃ Br (1.1 équiv.), NaHMDS (1.1 équiv.), THF, TP	48%
2	Wittig	Ph ₃ PCH ₃ Br (1.3 équiv.), NaHMDS (1.3 équiv.), THF, TP	53%
3	Wittig	Ph ₃ PCH ₃ Br (1.3 équiv.), NaHMDS (1.3 équiv.), THF 60 °C → TP	89%
4	Peterson	1) TMSCH ₂ MgCl (1.2 équiv.) 2) KH, THF, TP	55%
5	Lebel	(Ph ₃ P) ₃ RhCl (2.5 mol%), TMSCHN ₂ (1.4 équiv.), i-PrOH (1.1 équiv.), PPh ₃ (1.1 équiv.), THF TP	86%

En comparaison, on obtient un rendement de 86% avec la méthodologie de méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson, soit en présence d'une quantité stoechiométrique de triphénylphosphine, triméthylsilyldiazométhane, et 2-propanol à la température pièce (Entrée 5).¹⁴⁷ La réaction de Peterson, ne donne qu'un rendement de 55% de l'alcène terminal (Entrée 4) et c'est l'étape d'élimination du α -hydroxysilyle en milieu basique (KH) qui semble plus difficile.

Nous avons également testé les conditions de Wittig et celles de la réaction avec le triméthylsilyldiazométhane sur les α -alcoyalméthylcétones protégées **27** et **34** (Tableau 14). Dans les deux cas, la conversion est complète et la méthylation catalysée au rhodium donne des rendements de 16 et 21% supérieur à la réaction de Wittig. Il est intéressant de noter que le choix du groupement protecteur de l' α -hydroxyméthylcétone semble avoir un effet minimal sur le rendement.

Tableau 14 : Résultats avec les α -alcoyméthylcétone protégées

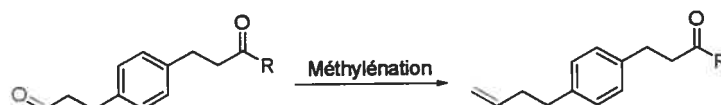
Entrée	PG ¹	PG ²	Méthylation	Rendement
1	TIPS	Bn [23]	Ph ₃ PCH ₃ Br, NaHMDS (1.1 équiv.), THF, TP	64% [35]
2	TIPS	Bn [23]	(Ph ₃ P) ₃ RhCl (2.5 mol%), TMSCHN ₂ (1.4 équiv.), <i>i</i> -PrOH (1.1 équiv.), PPh ₃ (1.1 équiv.), THF, TP	74% [35]
3	Bn	TBS [30]	Ph ₃ PCH ₃ Br, NaHMDS (1.1 équiv.), THF, TP	62% [36]
4	Bn	TBS [30]	(Ph ₃ P) ₃ RhCl (2.5 mol%), TMSCHN ₂ (1.4 équiv.), <i>i</i> -PrOH (1.1 équiv.), PPh ₃ (1.1 équiv.), THF, TP	75% [36]

2.5 Méthylation chimiosélective des cétoaldéhydes

Nous avons par la suite entrepris les réactions de méthylation chimiosélective, afin d'évaluer les différences entre les résultats obtenus avec les conditions classiques de Wittig et ceux avec la méthylation catalysée au rhodium. Dans un premier temps, nous avons comparé la méthylation d'un aldéhyde par rapport à celle d'une cétone aliphatique ou aromatique avec les substrats **17**, **18** et **19** (Tableau 15). Comme les deux réactions de méthylations (Wittig classique et méthylation catalysée au rhodium) passent par la même espèce réactive soit l'ylure de phosphore, il était important de prédéfinir certains paramètres avant d'entreprendre cette étude sur la chimiosélectivité des ces réactions de méthylations. Donc, la même concentration en ylure de phosphore a été employée dans cette étude et nous avons maintenu constant la température, le solvant ainsi que les temps de chacune des réactions (deux heures).

Dans tous les cas, seul l'aldéhyde a réagit et ce peu importe le substituant de la cétone. En fait, l'aldéhyde est un meilleur électrophile que la cétone en plus d'être moins encombré que cette dernière.

Tableau 15 : Résultats de méthylation sur les cétoaldéhydes

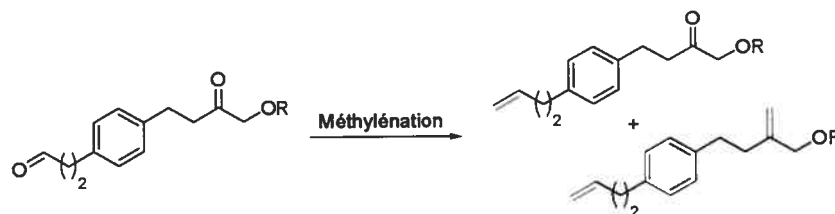


Entrée	R	Méthylation	Rendement
1	Me [17]	Wittig	66% [37]
2	Me [17]	Lebel	80% [37]
3	Et [18]	Wittig	49% [38]
4	Et [18]	Lebel	73% [38]
5	Ph [19]	Wittig	36% [39]
6	Ph [19]	Lebel	83% [39]

Wittig: $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (1.1 équiv.), NaHMDS (1.1 équiv.), THF, TP
 Lebel: $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ (2.5 mol%), TMSCHN₂ (1.4 équiv.),
i-PrOH (1.1 équiv.), PPh₃ (1.1 équiv.), THF, TP

Même si les conditions classiques de Wittig ne conduisent pas à la formation du diène correspondant, des rendements plus élevés ont été obtenus pour la méthylation catalysée au rhodium en présence de triméthylsilyldiazométhane et de triphénylphosphine. Cette différence de rendement peut être expliquée également par la formation plus lente de l'ylure de phosphore dans les conditions classiques de Wittig.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié la méthylation chimiosélective d'un aldéhyde *versus* une cétone plus réactive, soit une α -alcoydméthylcétone (Tableau 16). Ainsi en présence de triméthylsilyldiazométhane et du catalyseur de Wilkinson, la chimiosélectivité de la réaction est complète et nous avons pu isoler les alcènes monosubstitués avec de bons rendements de 74 et 78%. Le choix du groupement protecteur de l' α -hydroxyméthylcétone n'a pas d'influence sur la réaction. Par contre, en utilisant les conditions classiques de Wittig avec un sel de phosphonium et le NaHMDS comme base, un mélange de deux alcènes a été obtenu, soit l'alcène monosubstitué **40** ou **42**, mais également le diène **41** ou **43**. Il ne semble donc pas possible de faire réagir sélectivement l'aldéhyde par rapport à l' α -alcoydméthylcétone dans les conditions classiques de Wittig.

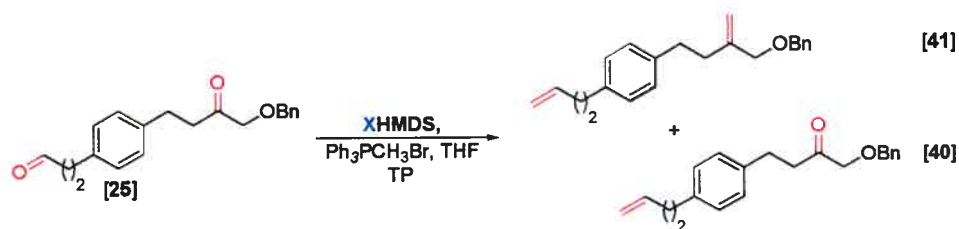
Tableau 16 : Résultats avec les α -alcoxyméthylcétaldéhydes

Entrée	R	Méthylénation	Alcène	Diène
1	Bn [25]	Wittig	25% [40]	20% [41]
2	Bn [25]	Lebel	74% [40]	—
3	TBS [32]	Wittig	34% [42]	20% [43]
4	TBS [32]	Lebel	78% [42]	—

Wittig: $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (1.1 équiv.), NaHMDS (1.1 équiv.), THF, TP
 Lebel: $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ (2.5 mol%), TMSCHN_2 (1.4 équiv.),
i-PrOH (1.1 équiv.), PPh_3 (1.1 équiv.), THF, TP

Ces résultats peuvent paraître surprenant à première vue, puisque les deux méthodes conduisent à la même espèce réactive, soit le méthylènetriphénylphosphorane. Toutefois, dans les conditions de Wittig classiques, la déprotonation du sel de phosphonium génère non seulement l'ylure, mais également du bromure de sodium. Or, ce sel pourrait jouer le rôle d'un acide de Lewis et complexer la cétone la plus basique, soit l' α -alcoxyméthylcétone, la rendant aussi électrophile que l'aldéhyde. De façon à vérifier cette hypothèse, nous avons varié le cation de la base bis(triméthylsilyl)amidure, de façon à étudier l'effet de sel sur la chimiosélectivité de la méthylation (Tableau 17).

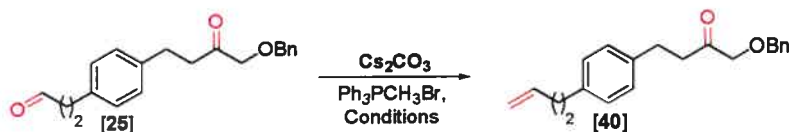
Alors que le NaHMDS conduit à la formation d'une quantité presque équimolaire des deux produits, soit l'alcène monosubstitué **40** et le diène **41**, le LiHMDS et le KHMDS augmente la proportion de diène formé. Les sels formés semblent donc avoir une influence importante sur la chimiosélectivité de la réaction, bien qu'il soit difficile de dégager une tendance claire. Comme mentionné dans le chapitre 1, les sels de lithium sont connus pour donner la bétaine comme espèce réactive et non, l'ylure de phosphore.

Tableau 17 : Résultats de méthylation avec des bases organiques

Entrée	XHMDS	Ratio*	
		[41]	[40]
1	Li	68% (24%)	32% (7%)
2	Na	59% (27%)	41% (24%)
3	K	90% (35%)	10% (13%)

*Ratio déterminé par GC/MS
 Entre parenthèses : rendement isolé

De plus, parmi ces sels de bromure (LiBr, NaBr et KBr), le bromure de lithium possède le caractère ionique le plus prononcé et aura aussi la constante de solubilité la plus élevée, de sorte qu'une plus grande quantité de ce sel inorganique pourra être dissoute dans le milieu organique (THF).

Tableau 18 : Résultats de méthylation avec le carbonate de césium

Entrée	Cs ₂ CO ₃	Conditions	Rend.
1	1 équiv.	THF, TP	0%
2	1 équiv.	THF/DMF (1:1), TP	0%
3	2 équiv.	THF/DMF (1:1), TP	0%
4	3 équiv.	THF/DMF (1:1), TP	0%
5	3 équiv.	THF/DMF (1:1), Δ	20%*

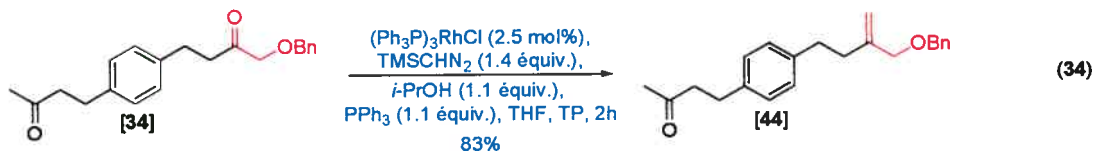
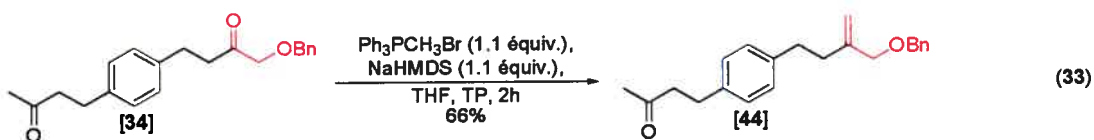
*Rendement isolé de l'alcène terminale, uniquement

Pour compléter cette étude, nous voulions également effectuer la réaction en présence d'une base dérivée du césium, soit le carbonate de césium (Tableau 18). Toutefois celle-ci n'est pas assez réactive dans le THF à la température de la pièce pour donner l'ylure de

phosphore. Afin d'augmenter la solubilité de la base, et par le fait même sa réactivité, nous avons effectué la réaction à reflux d'un mélange THF : DMF. En utilisant un excès de base, un faible rendement de 20% de l'alcène monosubstitué provenant de la méthylation de l'aldéhyde a été isolé. En présence de sel de césium, la méthylation semble plus chimiosélective, toutefois les conversions sont trop faibles pour être utiles.¹⁴⁸

2.6 Méthylation chimiosélective de la dicétone

Finalement, nous avons voulu étudier la méthylation chimiosélective d'une α -alcoxyméthylcétone par rapport à une cétone aliphatique, tel qu'une méthylcétone. Que ce soit en présence du phosphonium et d'une base ou avec le triméthylsilyldiazométhane et la triphénylphosphine en présence du catalyseur de Wilkinson, la méthylation du substrat **34** conduit uniquement à l'alcène terminal **44** sans que la cétone aliphatique n'ait réagi. Le rendement est cependant légèrement supérieur avec la méthodologie catalytique. Cet exemple illustre bien la différence d'électrophilie entre une alcoxy-méthylcétone et une cétone aliphatique, d'autant plus qu'on peut considérer cette dernière comme étant moins encombrée stériquement. (Équation 33 et 34).



2.7 Conclusion

Ainsi, nous avons pu constater qu'il est possible de réagir sélectivement un aldéhyde en présence de différentes cétones, y compris celles activées par un groupement alcoxy, sous les conditions de méthylation développées par notre groupe de recherche. De façon générale les rendements et la chimiosélectivité sont meilleurs avec notre méthodologie que lorsque la réaction est réalisée sous des conditions classiques de Wittig, en particulier dans le cas des α -alcoxyméthylcétone-aldéhydes. De plus, nous avons montré qu'il est possible de faire réagir sélectivement une α -alcoxyméthylcétone en présence d'une autre cétone aliphatique non substituée. Cette étude met en lumière les différences marquées de réactivité entre les différents groupements carbonyles, ce qui pourrait éviter l'utilisation inutile de groupements protecteurs.

Chapitre 3

Synthèse et méthylation chimiosélective des fluorométhylcétones

3.1 La chimie médicinale et le fluor

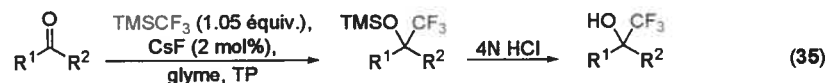
Les composés organofluorés biologiquement actifs sont la panacée de la chimie médicinale. En effet, les composés organofluorés possèdent des caractéristiques physiques et physiologiques uniques, qui ont attiré l'attention des chercheurs.¹⁴⁹ En 1992, la vente de composés organofluorés sur le marché industriel mondial s'élevait à plus de 50 milliards de dollars US et depuis, elle ne cesse d'augmenter.¹⁵⁰ Cet intérêt pour les composés organofluorés a amené notre groupe de recherche à s'intéresser à la méthylation des fluorométhylcétones.¹⁵¹ En vue de poursuivre nos études sur la méthylation chimiosélective des différents groupements carbonyles, nous nous sommes penchés sur la réactivité des différentes fluorométhylcétones, soit les mono-, les di- et les trifluorométhylcétones.

3.2 Précédents sur la synthèse des trifluorométhylcétones

Une des toutes premières méthodologies utilisées dans la préparation des trifluorométhylcétones, consiste à additionner un réactif de Grignard ou un organolithien sur l'acide trifluoroacétique.¹⁵² Toutefois la trifluorométhylation d'un composé carbonyle c'est-à-dire l'ajout d'une unité «CF₃» est l'approche la plus utilisée pour la synthèse de ce type de composés.

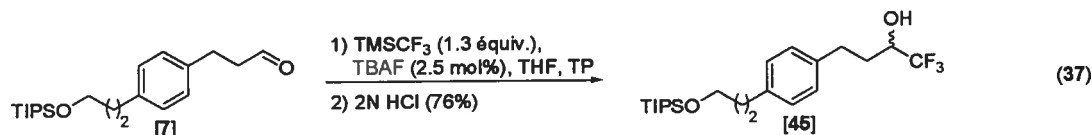
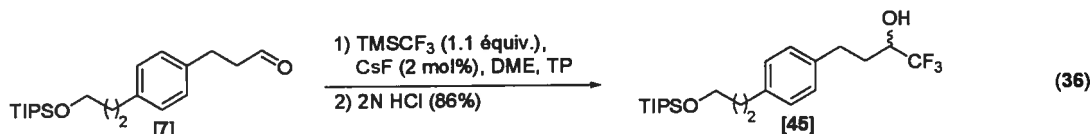
Le réactif de Ruppert, le (trifluorométhyl)triméthylsilane (TMSCF₃) est l'agent le plus utilisé comme source de «CF₃»¹⁵³ En présence de fluorure de césium (CsF) comme agent activateur, ce réactif permet la trifluorométhylation des esters carboxyliques, sulfoniques,

sulfoniques, séléniques ainsi que des aldéhydes, cétones, énones et aminoesters *N*-protégés (Équation 35).¹⁵⁴



3.3 Synthèse de la trifluorométhylcétaldéhyde

Nous avons choisi d'effectuer la trifluorométhylation de l'aldéhyde 7, suivie d'une oxydation afin d'obtenir la trifluorométhylcétone désirée. La réaction de trifluorométhylation a été réalisée avec le TBAF et le CsF comme agent initiateur. Dans les deux cas, les rendements sont excellents mais c'est la combinaison de CsF/glyme suivie par une désilylation en milieu acide qui donne le meilleur rendement avec 86% (Équation 36 et 37).

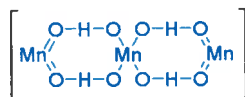


L'oxydation des trifluorométhylcarbinols est connu pour être difficile à réaliser et requièrent souvent des conditions drastiques avec le chrome ou le permanganate de potassium.¹⁵⁵ L'oxydation de type Swern impliquant le DMSO, un agent activant¹⁵⁶ conduisent généralement à de faibles rendements et seulement quelques exemples ont été rapportés.¹⁵⁷ L'oxydation aérobie avec le catalyseur au palladium de Sigman, permet d'obtenir 50% du produit désiré après 12 heures de réaction.¹⁵⁸ Si le temps de réaction est prolongé de 12 h à 24 h ou même, 36 h, la conversion reste à peu près la même cependant, on observe une dégradation de 46 (Tableau 19).

Tableau 19 : Oxydation de la trifluorométhylcarbinol

Entrée	[O]	Conditions	Rend.
1	Swern	COCl ₂ , DMSO, Et ₃ N	0%
2	Sigman	[Pd(lPr)(OAc) ₂ (H ₂ O)], O ₂ , PhMe, 60 °C	50%
3	Mn	MnO ₂ , CH ₂ Cl ₂	0%
4	Dess-Martin	DMP, CH ₂ Cl ₂	86%

L'oxyde de manganèse (IV) est couramment utilisé pour l'oxydation d'alcools allyliques, propargyliques et benzyliques¹⁵⁹ mais il peut être aussi efficace pour l'oxydation des trifluorométhylalcanols.¹⁶⁰ Toutefois, avec notre substrat, l'oxydation n'a pas donné le produit voulu, même avec un excès de ce réactif.¹⁶¹ Il est possible qu'il soit nécessaire d'utiliser une forme plus activée de l'oxyde manganèse pour obtenir la réaction désirée (Figure 7).¹⁶²

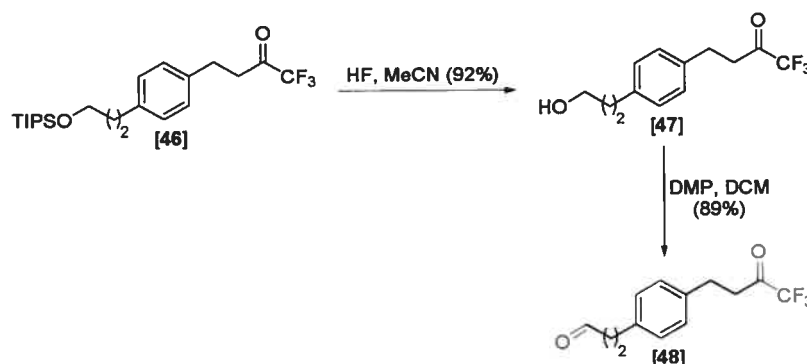
**Figure 7** : Structure proposée du MnO₂ «activé»

Linderman a démontré que c'est le réactif de Dess-Martin qui est le plus efficace pour obtenir les trifluorométhylcétones à partir des alcools correspondants.¹⁶³ Or en présence de quatre équivalents de DMP, on a pu isoler 86% de la trifluorométhylcétone désirée.¹⁶⁴

Les deux dernières étapes pour l'obtention du substrat désiré consistent à déprotéger l'alcool puis à l'oxyder en aldéhyde. La déprotection a été effectuée dans les conditions standard avec le TBAF comme source de «fluor» avec un rendement de 73%, alors qu'en

présence de HF, le rendement est cette fois-ci de 92% (Schéma 26). L'oxydation de Ley fourni l'aldéhyde désiré **48** avec un rendement moyen de 69% alors que le DMP permet de l'obtenir avec un rendement de 89%.

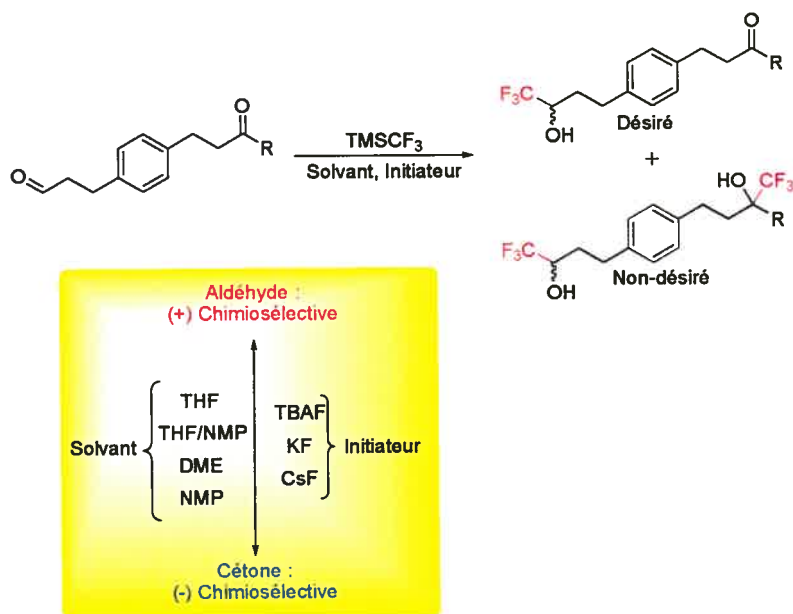
Schéma 26 : Synthèse du trifluorométhylcétaldéhyde **48**¹⁶⁵



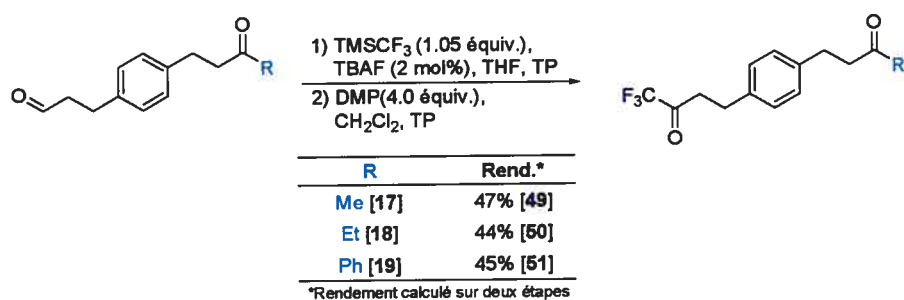
3.4 Synthèse des trifluorométhylcétalcoylcétones

La trifluorométhylation chimiosélective des cétaldéhydes **17**, **18** et **19** suivie par une réaction d'oxydation devrait permettre en théorie d'obtenir les trifluorométhylcétalcoylcétones correspondantes. Toutefois, la trifluorométhylation s'est avérée ne pas être très chimiosélective dans les conditions initialement utilisées. En effet, en présence de TMSCF₃ et d'une quantité catalytique de CsF, un mélange de produits a été obtenu, le produit désiré a été observé, mais également le produit résultant de l'attaque nucléophile du TMSCF₃ sur la méthylcétone (Schéma 27).

Nous avons donc tenté de varier le solvant ainsi que l'activateur. En effet, selon l'article de Prakash,¹⁶⁶ en utilisant une combinaison d'un sel de fluor ionique (CsF ou KF) comme initiateur dans des solvants complexant comme le DME ou NMP, la sélectivité est diminuée et l'attaque du nucléophile se fait aussi bien sur les cétones que sur les aldéhydes. Par contre, en utilisant le TBAF (ou d'autres agents doux comme le TASF ou TBAT)¹⁶⁷ comme initiateur dans le THF, la discrimination devrait favoriser plus l'attaque du nucléophile sur l'aldéhyde.

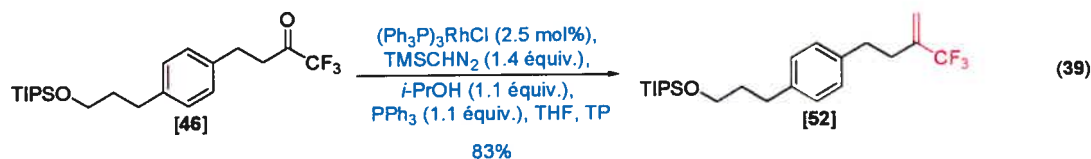
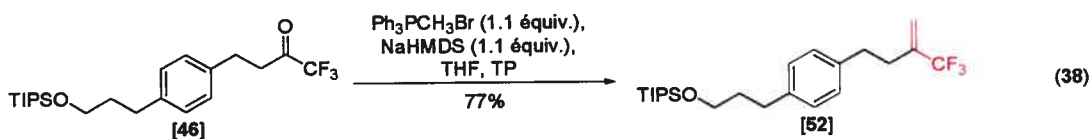
Schéma 27 : Chimiosélectivité de l'addition du TMSCF_3 

Les meilleurs résultats avec les cétoaldéhydes **17**, **18** et **19** ont été obtenus avec un mélange de TMSCF_3 et de TBAF en quantité catalytique dans le THF (Tableau 20). Les cétoaldéhydes **17**, **18** et **19** désiré sont séparés par une chromatographie rapide, après le parachèvement des deux réactions séquentielles. La séparation du produit de la mono *versus* de la double addition est difficile et les rendements reflètent cette difficulté avec en moyenne, 45% sur deux étapes.

Tableau 20 : Trifluorométhylation des cétoaldéhydes **17**, **18** et **19**

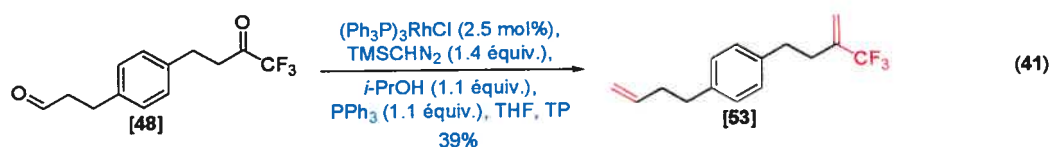
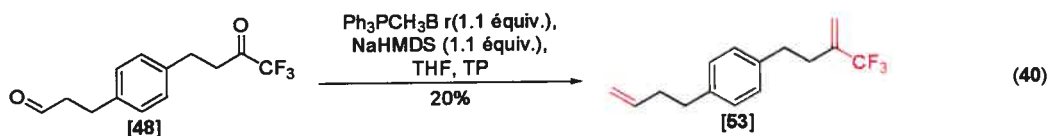
3.5 Méthylénation chimiosélective de la trifluorométhylcétaldéhyde

Tout d'abord, nous avons testés les conditions de méthylation avec le composé **46**, de façon à s'assurer que la réaction fonctionne bien avec ce type de substrat. (Équation 38 et 39).



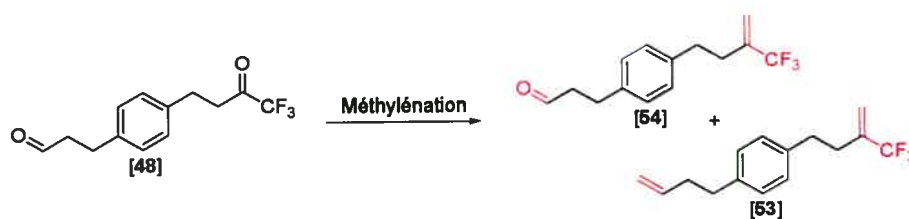
Ainsi en présence du bromure de méthyltriphenylphosphonium et du bis(triméthylsilyl)-amidure de sodium, l'alcène **52** a pu être isolé avec 77% de rendement, alors que la méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson en présence de triméthylsilyldiazométhane, triphénylphosphine et d'isopropanol permet d'obtenir ce produit avec 83% de rendement.

Bien que plus encombrées, les trifluorométhylcétones sont généralement aussi, voire même plus électrophiles que les aldéhydes, tel que démontré par les expériences de compétition réalisées dans ce groupe.¹⁶⁸ Nous pouvons donc nous attendre à une certaine chimiosélectivité dans les réactions de méthylation avec le substrat **48** (Équation 40 et 41).



Or, le seul produit récupéré est le diène **53** avec un rendement faible et ce autant dans les conditions de Wittig classique que dans les conditions utilisant le catalyseur de rhodium et le triméthylsilyldiazométhane. L'analyse des spectres RMN et GC/MS des produits bruts montre la présence de nombreux sous-produits, mais aucun d'entre eux ne semble correspondre à un produit de mono-méthylénation. De plus, le produit de départ semble avoir été consommé complètement. Pour mieux comprendre le déroulement de la réaction, nous l'avons suivi par GC/MS en diminuant la quantité de réactifs à 1.0 équivalent (Tableau 21). Après une heure de réaction sous les conditions classiques de Wittig, un mélange statistique de trois produits a été observé, soit le produit de départ, l'alcène provenant de la méthylénation de la trifluorométhylcétone **54** et le diène **53**. Lorsque la réaction est réalisée avec le triméthylsilyldiazométhane en présence de catalyseur de Wilkinson, le produit de départ a disparu complètement et on observe 44% de l'alcène **54** et 56% du diène **53**. Il semble donc bien que la fonction carbonyle la plus réactive soit la trifluorométhylcétone, puisqu'aucun produit résultant uniquement de la méthylénation de l'aldéhyde n'a été observé. Toutefois, il a été impossible d'isoler l'alcène **54**, qui semble se dégrader sur le gel de silice.¹⁶⁹

Tableau 21 : Résultats de la méthylénation du substrat **48**

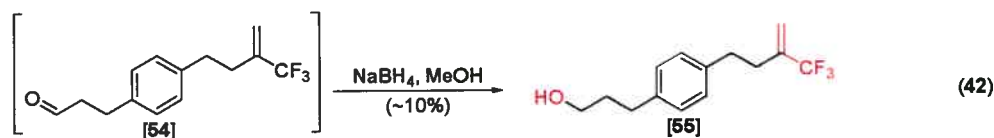


Entrée	Méthylénation	Ratio (GC-MS)		
		[48]	[54]	[53]
1	Wittig	32%	34%	34%
2	Lebel	0%	44%	56%

Wittig : $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (1.0 équiv.), NaHMDS (1.0 équiv.), THF, TP

Lebel : $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ (2.5 mol%), TMSCHN_2 (1.0 équiv.), *i*-PrOH (1.0 équiv.), PPh_3 (1.0 équiv.), THF, TP

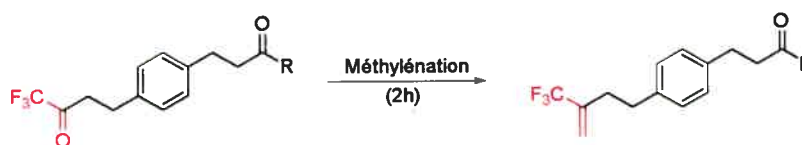
Par contre, en traitant le milieu réactionnel brut avec du tétraborohydru de sodium dans le méthanol, il a été possible d'isoler l'alcool primaire **55** résultant de la réduction de l'aldéhyde **54**, mais avec un rendement très faible (Équation 42).



3.6 Méthylénation des trifluorométhylcétoalkylcétones

Nous avons par la suite testé la méthylation chimiosélective d'une trifluorométhylcétone en présence de cétones aliphatiques et aromatiques (Tableau 22). À la fois dans les conditions classiques de Wittig et celles développées dans notre groupe de recherche, on observe uniquement la méthylation de la trifluorométhylcétone et aucune trace du diène n'a pu être détectée. Toutefois, les rendements sont supérieurs lorsqu'on utilise le triméthylsilyldiazométhane, la triphénylphosphine et le 2-propanol en présence du catalyseur de rhodium et les alcènes désirés sont isolés avec des rendements variant entre 75% et 85%.

Tableau 22 : Résultats de méthylation des trifluorométhylcétoalkylcétones



Entrée	R	Méthylénation	Rendement
1	Me [49]	Wittig	63% [56]
2	Me [49]	Lebel	79% [56]
3	Et [50]	Wittig	46% [57]
4	Et [50]	Lebel	85% [57]
5	Ph [51]	Wittig	70% [58]
6	Ph [51]	Lebel	75% [58]

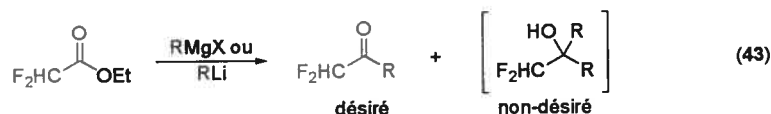
Wittig : $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (1.1 équiv.), NaHMDS (1.1 équiv.), THF, TP
 Lebel : $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ (2.5 mol%), TMSCHN₂ (1.4 équiv.),
i-PrOH (1.1 équiv.), PPh_3 (1.1 équiv.), THF, TP

3.7 Résumé sur les trifluorométhylcétones

En conclusion, la chimiosélectivité de la réaction de méthylation favorise les trifluorométhylcétones par rapport aux cétones aliphatiques et aromatiques et permet d'isoler les alcènes désirés avec de bons rendements. En contrepartie, même si les trifluorométhylcétones sont un peu plus réactives que les aldéhydes, cette différence n'est pas suffisante pour conduire à l'isolement de l'alcène avec un bon rendement, et ce dû entre autres, à l'instabilité du produit généré.

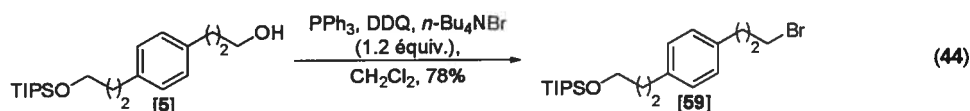
3.8 Synthèse de la difluorométhylcétoaldéhyde

Afin de poursuivre notre étude systématique sur la méthylation chimiosélective de divers composés carbonylés, nous nous sommes intéressés aux composés difluorométhylcétones, moins activées que les trifluorométhylcétones, sujet du chapitre précédent.¹⁷⁰ Bien qu'il existe un certains nombres de méthodologies permettant d'accéder aux difluorométhylcétones,¹⁷¹ nous avons choisi de réaliser l'addition d'un organomagnésien ou d'un organolithien sur le difluoroacétate d'éthyle, un réactif disponible commercialement (Équation 43).¹⁷²

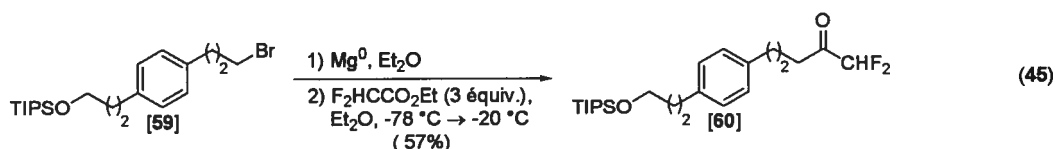


Nous avons d'abord préparé le réactif de Grignard désiré à partir de l'alcool **5**. Il existe plusieurs méthodologies qui permettent de transformer une fonction alcool en un bromure, impliquant un réactif dérivé du phosphore, tel que le tribromure de phosphore¹⁷³ ou encore un mélange de triphénylphosphine et de brome¹⁷⁴ ou de tétrabromure de carbone (réaction d'Appel).¹⁷⁵ Dans un article récent, on a rapporté l'utilisation d'un halogénure d'ammonium en présence de DDQ et de triphénylphosphine.¹⁷⁶ Cette méthode a l'avantage d'être très rapide et ainsi, le bromure **59** a pu être obtenu en moins de 10 minutes à partir de l'alcool **5**, et ce même sur une échelle de plus de 10 g (Équation 44). De plus, il est très facile de suivre cette réaction, puisque le milieu réactionnel devient

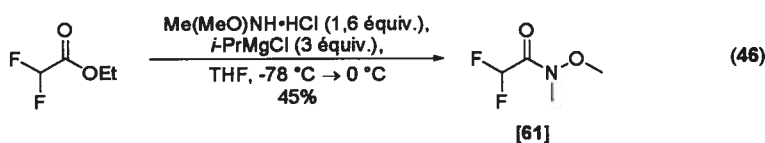
rouge-vin foncé, lorsqu'elle est terminée. Ainsi le bromure **59** a été isolé avec 78% de rendement après chromatographie.



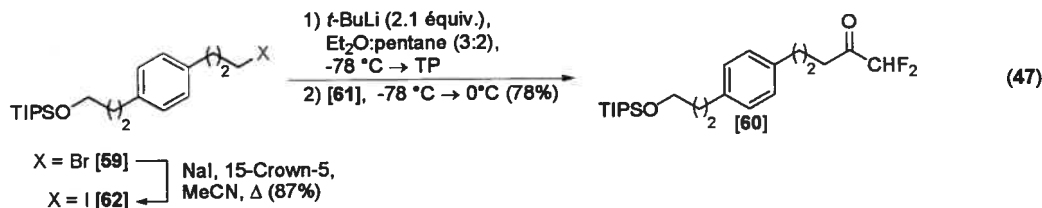
La formation du réactif de Grignard se fait par traitement du bromure **59** avec le magnésium dans l'éther. Cette solution est ensuite ajoutée à un excès de difluoroacétate d'éthyle, de façon à minimiser la réaction de double addition du réactif de Grignard. Après parachèvement, le produit **60** a été récupéré avec un rendement de 57% pour les deux étapes (Équation 45).



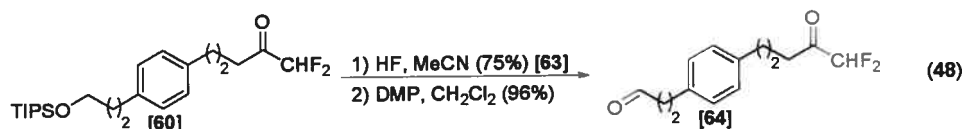
Comme il n'est pas toujours facile de préparer un réactif de Grignard sur une petite échelle, nous avons envisagé l'échange lithium-halogène, de façon à obtenir un organolithium. Comme celui-ci est plus réactif, nous avons également choisi de synthétiser le *N*-méthoxy-*N*-méthylamide correspondant (**61**).¹⁷⁷ Il ne peut y avoir une sur-addition d'un réactif de Grignard ou d'un organolithien sur un amide de Weinreb pour former l'alcool tertiaire, grâce à la formation d'un intermédiaire à cinq membres chélaté par un atome de métal (Mg ou Li).¹⁷⁸ Le difluoroacétate d'éthyle est transformé en *N*-méthoxy-*N*-méthylamide **61**¹⁷⁹ via la méthodologie développée chez Merck & Co. à partir du chlorure de *N,O*-diméthyl-hydroxylamine (Équation 46).¹⁸⁰



Le bromoalkyle **59** est transformé en iodoalkyle **62**, selon une modification à la réaction de Finkelstein¹⁸¹ avec un rendement de 87% (Équation 47).¹⁸² Il est aussi possible de préparer l'iodoalkyle **62** à partir de l'alcool **5** en utilisant le système DDQ/ PPh_3 /TBAI.¹⁸³



La méthode de Bailey¹⁸⁴ a été utilisée pour réaliser l'échange lithium-iodure, puis le *N*-méthoxy-*N*-méthylamide **61** a été additionné au mélange réactionnel pour donner la difluorométhylcétone protégée **60** avec un rendement de 78%. Par la suite, le groupement silylé a été clivé avec une solution de HF pour donner l'alcool correspondant avec 75% de rendement. À noter que le clivage du groupement TIPS par le TBAF ne donne que 65% de rendement. Une oxydation avec le réactif de DMP permet d'obtenir l'aldéhyde **64** désiré avec un rendement de 96% (Équation 48). L'oxydation de Dess-Martin est la plus appropriée car le système TEMPO/hypochlorite de sodium ne donne pas des conversions complètes.¹⁸⁵

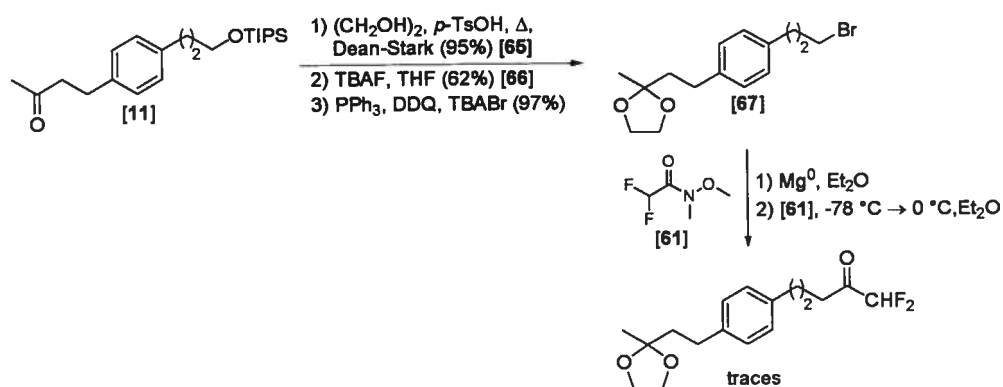


3.9 Approche à la synthèse de la difluorométhylcétométhylcétone

Le deuxième objectif dans la synthèse des substrats difluorométhylcétone, était la préparation d'un composé contenant une difluorométhylcétone et une méthylcétone. Dans un premier temps, nous avons synthétisé l'halogénure de la méthylcétone protégée, afin de préparer l'organomagnésien ou l'organolithien correspondant pour effectuer l'addition sur le difluoroacétate d'éthyle ou l'amide de Weinreb **61**. Ainsi, nous avons d'abord, protégé la méthylcétone sous forme d'acétale cyclique, avant de cliver le

groupe protecteur de l'alcool, lequel a été transformé en bromure, pour donner le composé **67** avec 57% de rendement pour les trois étapes (Schéma 28). Toutefois, lorsque nous avons tenté de former le réactif de Grignard à partir du bromure **67** et de l'ajouter sur le difluoroacétate d'éthyle ou sur l'amide de Weinreb **61**, nous n'avons obtenu que des traces du produit désiré. Plusieurs produits de décomposition ont également été observés, incluant des produits dans lesquels l'acétal cyclique avait été hydrolysé.

Schéma 28 : Route synthétique vers la difluorométhylcétone protégée



Par la suite, nous avons préparé l'iodure correspondant, par une voie similaire à celle présentée ci-dessus, afin de procéder à l'échange halogène-lithium pour obtenir l'alkyllithien correspondant (Schéma 29). Cependant l'addition sur un dérivé difluoré n'a pas donné de meilleurs résultats et encore une fois, des produits de décomposition provenant de l'hydrolyse de l'acétal cyclique ont été observés.

Nous avons alors décidé de changer de voie synthétique afin de démarrer la séquence avec un substrat contenant déjà la difluorométhylcétone, puis de la protéger afin d'élaborer l'autre chaîne (Schéma 30).

Schéma 29 : Synthèse vers la difluorométhylcétone-méthylcétone protégée

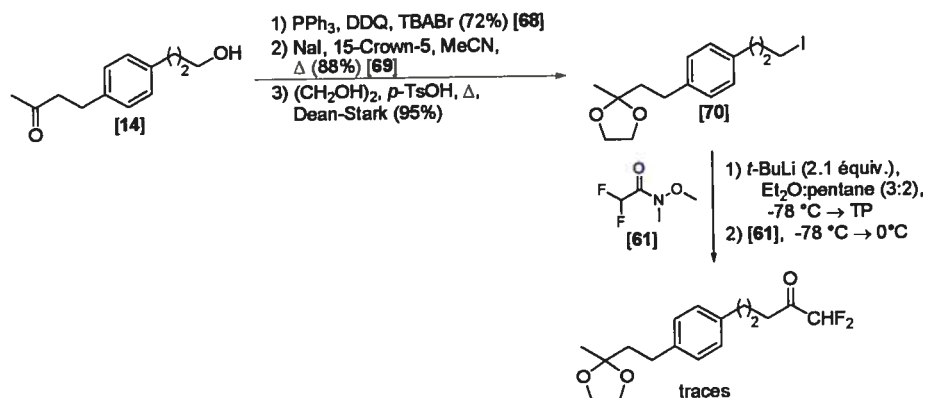
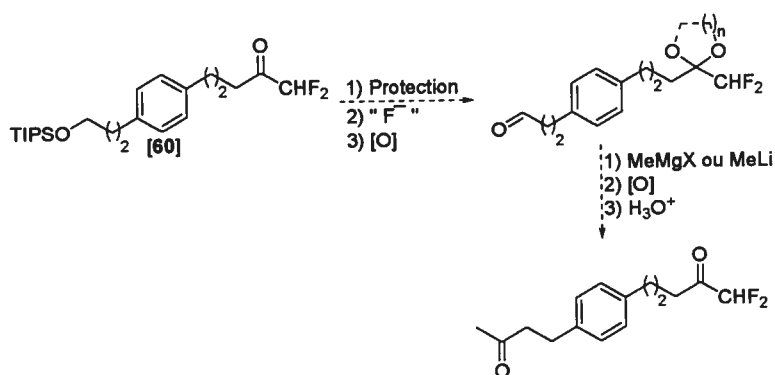
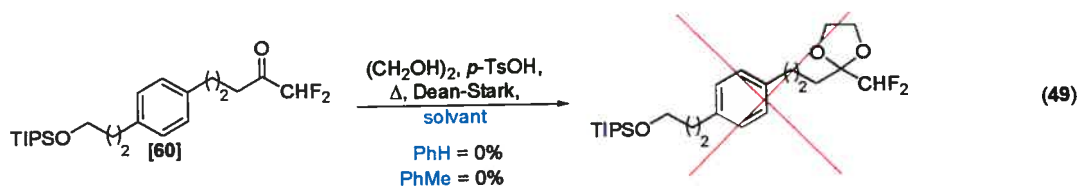


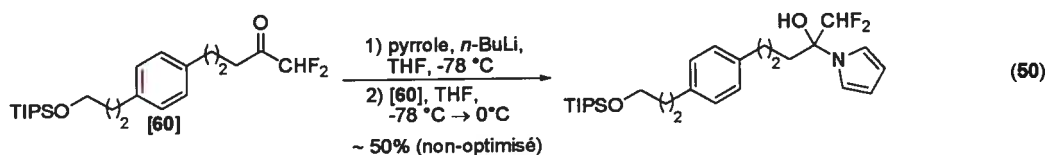
Schéma 30 : Voie synthétique pour l'obtention de la difluorométhylcétone-méthylcétone



La réaction de la difluorométhylcétone sous les mêmes conditions que celles utilisées précédemment avec la méthylcétone 11 ne permet pas d'obtenir l'acétal cyclique correspondant (Équation 49). En effet, aucune réaction n'a été observée. Il est possible que la difluorométhylcétone ne soit pas assez réactive, ou bien que l'acétal formé soit trop sensible à l'hydrolyse.



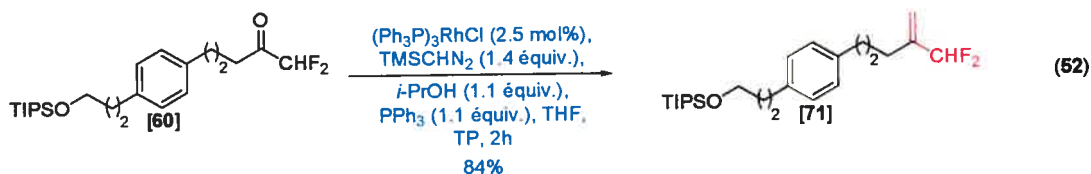
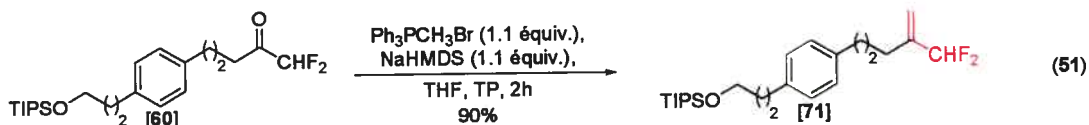
Toutefois, la pyrrolidinyl énamine correspondante a pu être obtenue à partir de la difluorométhylcétone **60** et de l'anion du pyrrole (Équation 50).¹⁸⁶



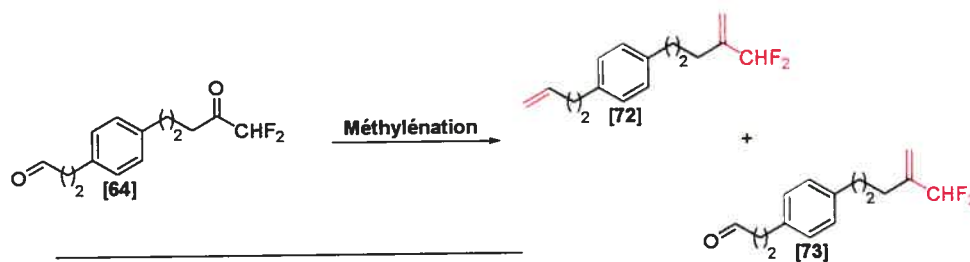
Toutefois, par manque de temps, la synthèse de la difluorométhylcétone n'a pu être complétée et nous n'avons pu tester s'il était possible de réaliser l'addition d'un réactif de Grignard sur l'aldéhyde contenant une difluorométhylcétone protégée.

3.10 Méthylénation des difluorométhylcétones

Avant d'entreprendre l'étude sur la chimiosélectivité, nous avons réalisé la méthylation du composé **60**, et obtenu 90% et 84% de rendement pour la formation de l'alcène désiré avec les conditions de Wittig classique et celles développées dans notre groupe de recherche (Équation 51 et 52).



Ces deux méthodologies de méthylation ont ensuite été testées avec la difluorométhylcétaldéhyde **64** (Tableau 23).

Tableau 23 : Résultats de méthylation de la difluorométhylcétaldéhyde **64**

Entrée	Méthylation	Rendement	
		[72]	[73]
1	Wittig	55%	0%
2	Lebel	35%	35%

Wittig : $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (1.1 équiv.), NaHMDS (1.1 équiv.), THF, TP (2h)

Lebel : $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{RhCl}$, (2.5 mol%), TMSCHN_2 (1.4 équiv.),
i-PrOH (1.1 équiv.), PPh_3 , (1.1 équiv.), THF, TP (2h)

En présence de l'ylure formé à partir du sel de phosphonium et d'une base, le seul produit isolé est le diène **72** avec un rendement de 55%. Par contre, en présence de triméthylsilyldiazométhane, de triphénylphosphine, d'isopropanol et du catalyseur de Wilkinson, l'alcène **73**, provenant de la méthylation chimiosélective de la difluorométhylcétone et le diène **72** ont été isolés. Même en diminuant le nombre d'équivalents des réactifs, nous n'avons pu améliorer ce résultat. La difluorométhylcétone et l'aldéhyde semblent avoir une réactivité très similaire.

3.11 Résumé sur la difluorométhylcétaldéhyde

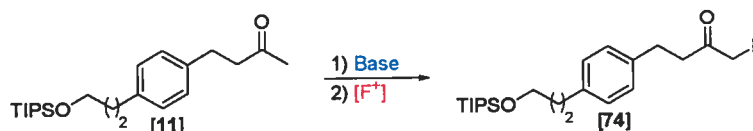
En conclusion, nous avons pu préparer un substrat contenant une difluorométhylcétone et un aldéhyde, alors que la synthèse de celui contenant une méthylcétone n'a pas été complétée. Aucune chimiosélectivité n'a été observée lors de la méthylation de la difluorométhylcétaldéhyde.

3.12 Introduction et synthèse des monofluorométhylcétones

Finalement, nous nous sommes intéressés à la chimiosélectivité des réactions de méthylation en présence de monofluorométhylcétones.¹⁸⁷ Dans un premier temps, nous avons tenté de préparer les différents substrats par une réaction de fluorination électrophile sur l'énolate ou l'éther d'énol, dérivé de la cétone correspondante.¹⁸⁸ De nombreux réactifs ont été développés pour effectuer cette réaction, toutefois, il y a très d'exemples de réaction avec des cétones non-aromatiques contenant plus d'un proton énolisable, tel que le substrat **11**.

Ainsi, nous avons tenté de former l'énolate dérivé de la méthylcétone **11** sous différentes conditions réactionnelles, puis de le piéger avec un dérivé *N*-fluoro-sulfonimide (NFSI ou NF(NMe)SI) (Tableau 24).¹⁸⁹

Tableau 24 : Essais de fluorination avec les agents N-F

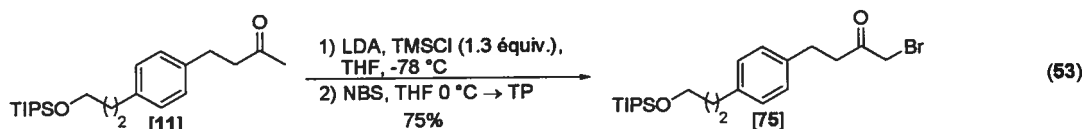


Entrée	Base	[F ⁺]	Rend.
1	LDA, TMSCI	NFSI	0%
2	LDA	NFSI	0%
3	LiHMDS	NFSI	0%
4	NaHMDS	NFSI	0%
5	LiHMDS	NF(NMe)SI	0%

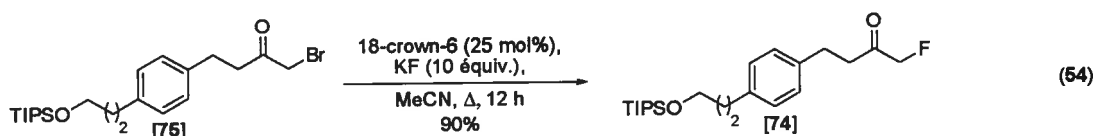
NFSI = F-N(SO₂Ph)₂

NF(NMe)SI = F-N(Me)SO₂Ph

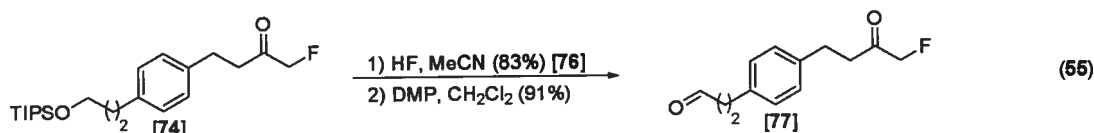
Tous les essais ont été infructueux et compte tenu des précédents de la littérature et des essais réalisés dans notre groupe,¹⁹⁰ nous avons choisi de procéder par une voie légèrement différente.¹⁹¹ En effet, la bromination électrophile de méthylcétone est beaucoup plus facile à réaliser que la fluorination et il est possible ensuite de réaliser une substitution nucléophile de l'atome de brome pour un atome de fluor.¹⁹²



Ainsi, la bromination de la méthylcétone **11** *via* l'éther d'énol silylé donne l' α -bromo-méthylcétone **75** désiré avec un rendement de 75% sur deux étapes (Équation 53). Ici, le NBS est utilisé au lieu du système Br_2/CCl_4 pour l'étape d'halogénéation par simplicité du point de vue expérimental.¹⁹³ Par la suite, une substitution avec le fluorure de potassium en présence de 18-crown-6 dans un solvant polaire aprotique permet d'obtenir la fluorométhylcétone désirée **75** avec un rendement de 90% (Équation 54).¹⁹⁴

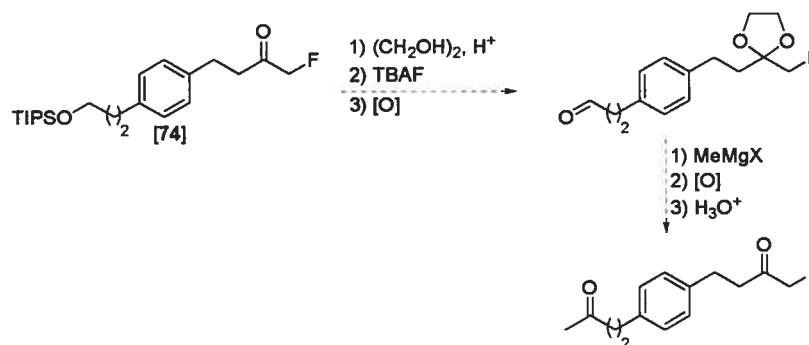


Par la suite, nous avons réalisé le clivage du groupement silylé en présence de HF, pour obtenir l'alcool primaire correspondant avec un rendement de 83%. Puis, ce dernier est oxydé avec le réactif de DMP pour donner l'aldéhyde **77** avec un rendement de 91% (équation 55).

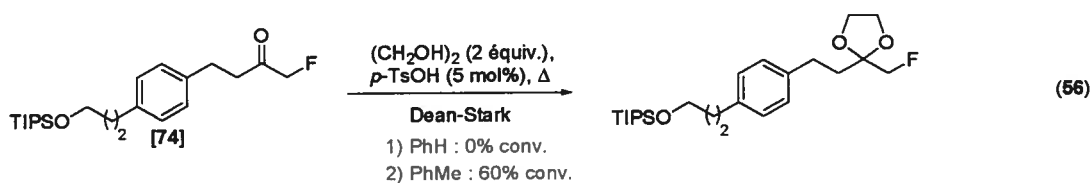


Nous nous sommes également intéressés à la synthèse d'un substrat contenant une monofluorométhylcétone et une cétone aliphatique. La synthèse de ce substrat à partir de la monofluorométhylcétone **74** a d'abord été envisagée. L'approche rétrosynthétique consiste à protéger, temporairement la monofluorométhylcétone par un acétal cyclique puis à fonctionnaliser l'autre chaîne carbonée pour obtenir la méthylcétone correspondante.

Schéma 31 : Rétrosynthèse vers l' α -fluorométhylcétométhylcétone



La protection de l' α -fluorométhylcétone en 1,3-dioxolanes a été réalisée en utilisant des conditions de réaction classiques c'est-à-dire, un mélange d'éthylène glycol et d'acide *para*-toluènesulfonique surmonté d'un montage de Dean-Stark (Équation 56).

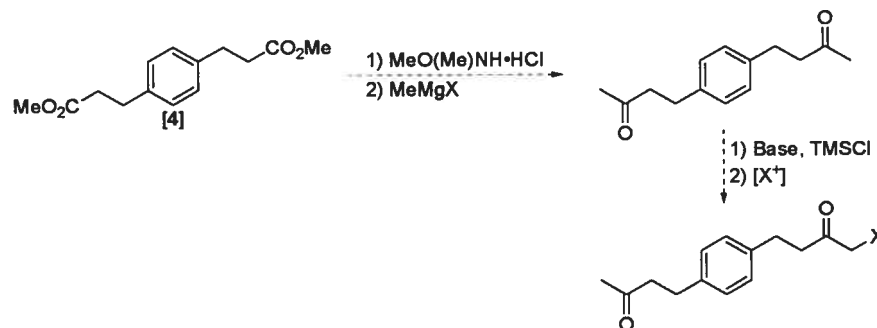


Il s'est avéré que cette méthodologie de protection de l' α -fluorométhylcétone en 1,3-dioxane n'était pas viable. La conversion dans le toluène n'excédait pas 60% et de plus, une augmentation du temps de réaction, augmentait le pourcentage de décomposition du substrat **74**. Cette approche fut rapidement abandonnée.

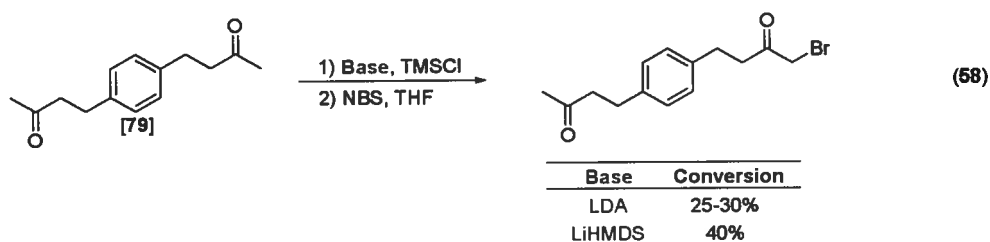
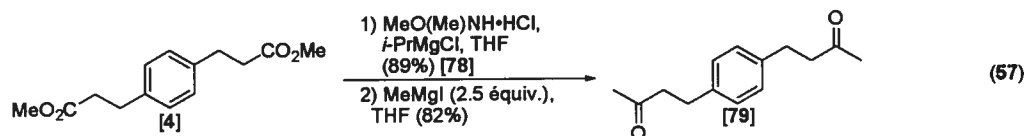
La deuxième approche pour arriver à la synthèse de la monofluorométhylcétone est basée sur la désymétrisation de la *bis*-méthylcétone **79**. Celle-ci peut-être facilement obtenue dans un rendement de 82% par l'addition du réactif de Grignard sur la *bis*-amide de Weinreb préparée à partir du diester **4** (Schéma 32).

Par la suite, nous avons tenté la formation sélective d'un éther d'énol silylé, suivi de par l'addition de NBS pour donner la monobromométhylcétone.¹⁹⁵

Schéma 32 : Deuxième approche vers l' α -fluorométhylcétométhylcétone



Bien que par GC/MS le produit désiré est formé avec 25-40% de conversion, la séparation de ce produit du produit de départ et du produit dibromé est très difficile et n'a pu être réalisée avec succès. Par faute de temps, cette synthèse n'a pu être complétée (Équation 57 et 58).



3.13 Chimiosélectivité de la réaction de méthylation des monofluorométhylcétones

Nous avons d'abord testé la méthylation de la monofluorométhylcétone **74** en présence de triméthylsilyldiazométhane et du catalyseur de Wilkinson, ainsi qu'avec le sel de phosphonium et le NaHMDS, ce qui a permis d'obtenir l'alcène **80** désiré avec un rendement de 81% et 74%, respectivement (Schéma 33).

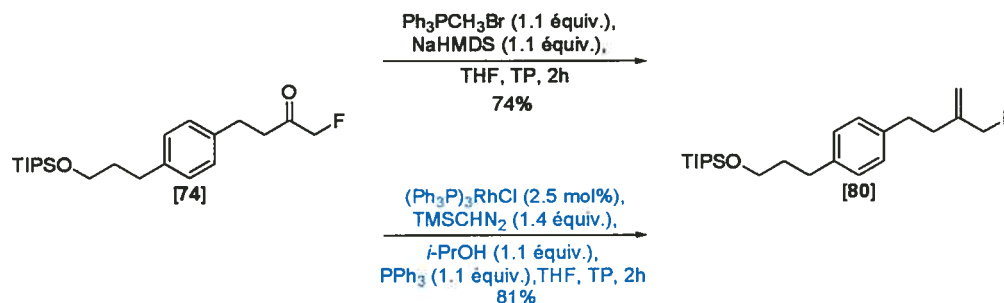
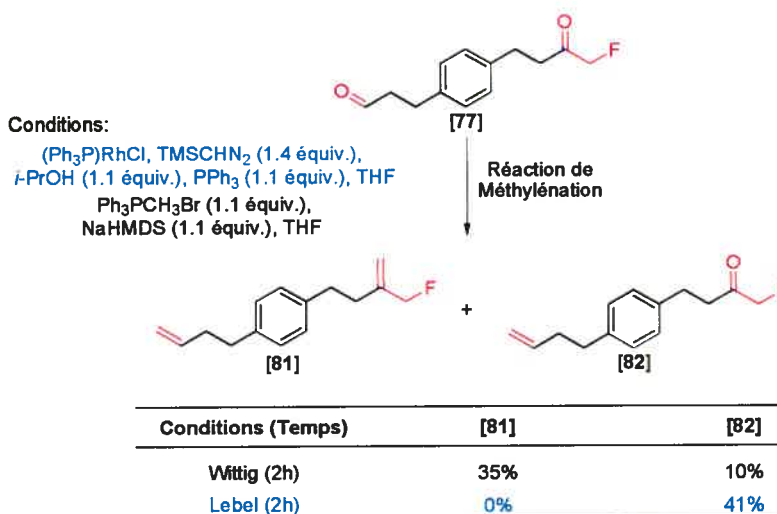
Schéma 33 : Méthylénation de l' α -fluorométhylcétone 74

Tableau 25 : Résultats de méthylation du composé 77



La réaction chimiosélective du substrat 77 donne des résultats très différents en fonction des conditions utilisées (Tableau 25). Ainsi, aucune chimiosélectivité n'est observée lorsque la réaction est réalisée avec le sel de phosphonium et une base, donnant majoritairement le diène 81. En contrepartie, dans les conditions de la méthylation catalysée par le rhodium, on constate que l'aldéhyde est plus réactif que la monofluorométhylcétone et le produit de monométhylation 82 a été isolé avec un rendement de 41%. Malheureusement ce rendement n'a pu être augmenté et la réaction n'est jamais complète dans ces conditions. Une augmentation du temps de réaction permet de pousser la réaction jusqu'à complétion mais avec une perte significative de la chimiosélectivité.

3.14 Conclusion

En conclusion, nous avons réalisé la synthèse d'un substrat contenant un aldéhyde et une monofluorométhylcétone. L'étude de la chimiosélectivité de la réaction de méthylation sur ce substrat a montré que l'aldéhyde était plus réactif que la monofluorométhylcétone lorsque la réaction était réalisée dans les conditions développées par notre groupe de recherche. Finalement, nous avons tenté la synthèse d'un substrat contenant une méthylcétone et une monofluorométhylcétone, mais celle-ci n'a pu être complétée.

Chapitre 4

Conclusion

Nous avons donc réalisé une étude systématique sur la chimiosélectivité des réactions de méthylation de composés carbonylés, mettant en lumière la différence de réactivité du méthylènetriphénylphosphorane, généré dans les conditions classiques de Wittig, soit avec une base en présence d'un sel de phosphonium, et celles à partir du triméthylsilyldiazométhane, de la triphénylphosphine et de l'isopropanol en présence du catalyseur de Wilkinson. Ces travaux nous ont amené à développer une voie de synthèse efficace pour la génération de composés dicarbonylés dérivés du 1,4-dibromostyrène. Cette stratégie est basée sur une double réaction de Heck, suivie d'une désymétrisation de la molécule par fonctionnalisation de chacune des chaînes carbonées.

De façon générale, nous avons pu constater qu'il est possible de réaliser une réaction de méthylation sur un carbonyle activé, tel qu'un aldéhyde, une trifluorométhylcétone ou une alcoxyméthylcétone, en présence d'une cétone aliphatique. Dans la plupart des cas, la réaction catalysée au rhodium permet d'obtenir de meilleurs rendements, bien que la chimiosélectivité de la réaction réalisée dans les conditions classiques de Wittig soit également très bonne. Toutefois, en présence de triméthylsilyldiazométhane, de la triphénylphosphine, de l'isopropanol et du catalyseur de Wilkinson, il est également possible de réaliser la méthylation chimiosélective d'un aldéhyde en présence d'une alcoxyméthylcétone, ce qui n'est pas possible dans les conditions de Wittig classiques (Équation 59).

Par ailleurs, nous avons pu établir que les trifluorométhylcétones et les difluorométhylcétones sont plus réactives que les aldéhydes, mais sans en tirer une méthodologie pratique. De plus, les aldéhydes sont un peu plus réactifs que les monofluorométhylcétones, mais la différence n'est pas très importante.

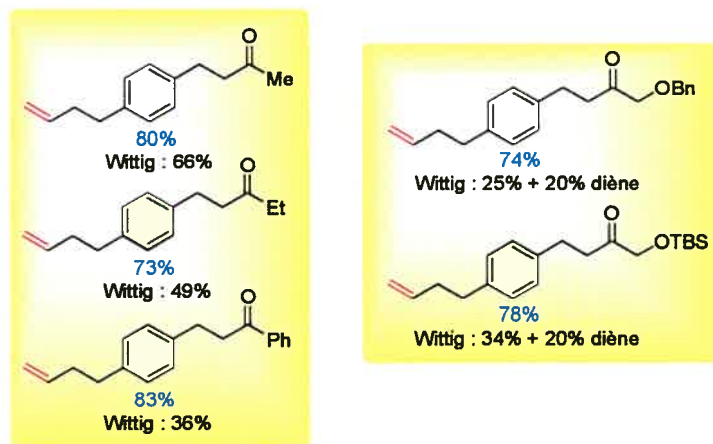
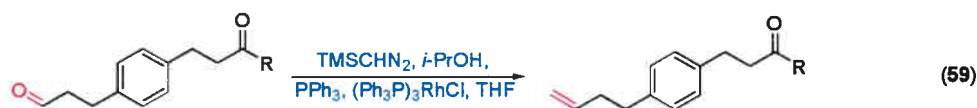


Tableau 26 : Résultats de la méthylation sur les trifluorométhylcétone



R	Rendement
H	39% [†] (20%) [†]
Me	79% (63%)
Et	85% (46%)
Ph	75% (70%)

[†]Isolation du diène uniquement

Wittig : Ph₃PCH₂Br (1.1 équiv.), NaHMDS (1.1 équiv.), THF, TP (2h)

Label : (Ph₃P)₃RhCl, (2.5 mol%), TMSCHN₂ (1.4 équiv.),

i-PrOH (1.1 équiv.), PPh₃, (1.1 équiv.), THF, TP (2h)

Finalement, par manque de temps, nous n'avons pu compléter les synthèses des substrats afin de comparer la réactivité des difluorométhylcétone et des monofluorométhylcétone par rapport aux cétones aliphatiques. Ceux-ci feront l'objet du travail d'un autre étudiant de notre groupe de recherche.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Notes générales

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère d'argon, dans de la verrerie séchée, au moins, 8 heures à l'étuve à 110 °C ou à la flamme et refroidie sous courant d'argon en utilisant les techniques standards.¹⁹⁶ Tous les solvants usuels sont de qualité ACS et proviennent de chez VWR. Les solvants anhydres ont été séchés et déoxygénés sur une colonne de type GlassContour (Irvine CA).

Tous les produits chimiques utilisés lors de cette étude proviennent des compagnies suivantes : Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals Inc., Fluka and Riedel-de Haën et Matrix Scientific et sont de qualité «*Reagent*». Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à moins d'avis contraire. Le carbonate de potassium et le fluorure de césium ont été asséchés en les chauffant sous vide et entreposés dans la boîte à gant. Le TBAF utilisé pour la réaction de trifluorométhylation a été asséché en bullant de l'argon dans un ballon contenant la solution de TBAF dans le THF et du tamis moléculaire activé (>4 heures) pour nous donner un solide blanc.¹⁹⁷

Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, réfèrent aux produits purs isolés après distillation, chromatographie sur gel de silice ou recristallisation. Dans le cas où des ratios par GC/MS ont été rapportées, le pourcentage obtenu est basé sur le ratio obtenu de l'aire sous le pic du composé recherché sur la sommation des aires sous la courbe de tous les pics d'intérêt ou à moins d'avis contraire.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées à l'aide de plaque de gel de silice (EMD Silica Gel 60 F₂₅₄, 250 µm d'épaisseur) imprégnées d'un indicateur fluorescent sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des

révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse acide de molybdate d'ammonium $[(\text{NH}_4)_8\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ et de sulfate de césium $[\text{Cs}(\text{SO}_4)_2]$ ¹⁹⁸ et une solution aqueuse de permanganate de potassium $[\text{KMnO}_4]$. Les chromatographies éclairées sur silice (*Flash Chromatography* ou *FC*) sont faites selon la procédure de Still¹⁹⁹ et utilisent un gel de silice de la compagnie Silicycle, caractéristique : taille des particules 40-63 μm ou 230-400 mesh, diamètre des pores de 60 Å, et aire spécifique de 500 m^2/g . L'hexane et l'acétate d'éthyle utilisé comme gradient lors des chromatographies éclairées, proviennent de chez EMD Chemicals Inc. et sont de qualité *OmniSolv*.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , ^{13}C , et ^{19}F ont été enregistrés sur les appareils Bruker AMX-300 (300 MHz, 75 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz, 100 MHz), Bruker AV-300 (300 MHz et 75 MHz) et AV-400 (400 MHz, 100 MHz) avec un découplage proton complet dans le cas du ^{13}C . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré pour les spectres ^1H et ^{13}C . L'acide trifluoroacétique (-78.5 ppm) sert de référence pour les spectres de ^{19}F . L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet et br = large), de la constante de couplage ou des constantes de couplage en hertz (Hz), de l'intégration et de l'assignation. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des différents systèmes est appuyée par des expériences de type COSY, DEPT et HMQC.

Les chromatographies analytiques en phase gazeuse à haute performance couplée avec spectrométrie de masse (GC/MS) sont effectuées à l'aide d'un Hewlett Packard 6890 *Series GC System*, équipé d'un injecteur automatique HP 7683 *Series Injector* et d'un détecteur de masse HP 5973 *Mass Selective Detector* à ionisation EI (Electron Impact). Les produits ont été injectés sur une colonne capillaire HP 5-MS; la température des injecteurs et des détecteurs étaient à 250 °C et le débit total d'hydrogène est ajusté à 2 mL/min.

Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR, Perkin-Elmer Spectrum One équipé d'un ATR Golden Gate Diamond. Seulement les bandes d'absorption caractéristiques à des fonctionnalités chimiques sont rapportées et exprimées en cm^{-1} . Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal. Les spectres de masse de haute résolution sont obtenus sur un LC/MSD TOF Time-of-Flight Mass Spectrometer System d'Agilent Technologies avec une ESI (*Electron Spray Ionization*) comme source d'ionisation. L'échantillon est amené à la chambre d'ionisation *via* un gradient de solvants, d'une composition d'acétonitrile:eau:acide formique (50:50:0.1%).

PROCÉDURES DE MÉTHYLÉNATION

Toutes les réactions de méthylation ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée 8 heures à l'étuve à 100-120 °C. Le tétrahydrofuran a été séché et dégazé sur une colonne de type GlassContour (Irvine CA). L'isopropanol a été distillé sur de l'hydruure de calcium (CaH_2) et entreposé dans une bouteille ambrée contenant du tamis moléculaire en bille activé.

Le triméthylsilyldiazométhane (TMSDM) a été préparé selon le protocole de Mori.²⁰⁰ Le catalyseur de Wilkinson [$\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3$] a été synthétisé à partir du $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ selon la procédure de Komiya.²⁰¹ La triphénylphosphine a été asséchée 24 heures sous vide à température ambiante et entreposée dans la boîte à gant.

Le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (NaHMDS) et le bromure de méthyltriphénylphosphonium ($\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$) proviennent de Sigma-Aldrich Chemical Company et ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire.

La réaction de Wittig est effectuée sous les conditions «*Salt free*» pour générer le même ylure de phosphore dans les deux réactions de méthylation.²⁰² Le ratio des réactifs à employer pour cette étude, est fixé à 1.1 équivalents de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium et bromure de méthyltriphénylphosphonium pour être en accord avec la quantité de triphénylphosphine utilisée dans la réaction de méthylation catalysée au rhodium. Une période d'une heure est allouée à la formation de l'ylure de phosphore généré *in situ* avec l'action de la base sur le sel de phosphonium. Et finalement, la température de réaction a été fixée à 23 °C ou température pièce. Dans les deux réactions, une période de deux heures est aussi allouée avant que le parachèvement n'ait lieu. Le parachèvement en général, dans les deux cas consiste à faire une adsorption sur silice avant d'effectuer la chromatographie éclairée.

Procédure typique pour la méthylation de composé carbonyle

Méthylation catalysée au rhodium :

À une solution de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (23 mg, 0.025 mmol) et de triphénylphosphine (290 mg, 1.10 mmol) dans le THF (10 mL) à 25 °C, est ajouté le 2-propanol (80.0 µL, 1.00 mmol) suivi de la cétone (1.00 mmol). Au mélange rouge résultant, est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (350 µL, 1.40 mmol). Une évolution de gaz est observée et le mélange orange résultant est agité à température de la pièce. Après deux heures d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'alcène est purifié par chromatographie éclairée avec une pré-absorption sur la silice.

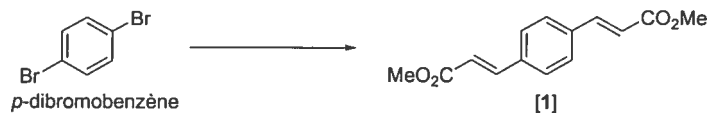
Parachèvement à l'Oxone[®]/NaHCO₃

Au mélange réactionnel résultant, est ajouté le bicarbonate de soude (92 mg, 1.10 mmol) et l'Oxone[®] (676 mg, 1.10 mmol) et le mélange est chauffé à 60 °C pour une période de deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et l'alcène est purifié par chromatographie éclairée avec une pré-absorption sur la silice.

Méthylation de Wittig :

Un mélange de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (202 mg, 1.10 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphonium (393 mg, 1.10 mmol) dans l'éther (10 mL) à température de la pièce est agité pour une période d'une heure. Au mélange jaune résultant, est ajoutée la solution du carbonyle (1.00 mmol). Après deux heures d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'alcène est purifié par chromatographie éclairée sur gel de silice avec une pré-absorption sur la silice.

CARACTÉRISATION



3-[4-(2-Méthoxycarbonylviny)phényl]acrylate de méthyle (1)²⁰³

Une solution d'acétate de palladium (II) (670 mg, 3.00 mmol), de IMes·HCl (1.97 g, 5.80 mmol) et de carbonate de potassium (40.6 g, 294 mmol) dans le DMF (75 mL) est agitée à température ambiante pendant 15 minutes. À cette solution, on ajoute une solution de *p*-dibromobenzène (17.3 g, 73.4 mmol) dans le DMF (75 mL) suivi par de l'acrylate de méthyle (21.5 mL, 239 mmol). Le mélange résultant est agité et chauffé à 120 °C. Après 4 heures, on laisse le mélange revenir à la température ambiante, avant de le verser dans un mélange d'eau (150 mL). On extrait le produit avec du dichlorométhane (3 X 150 mL), puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaHCO₃ (200 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (100% CH₂Cl₂). Le solide obtenu est lavé sur une verre fritté avec de l'éther (3 X 50 mL) pour donner un solide blanc (15,4 g, 85% rend.). *R_f*: 0,45 (25% EtOAc/hexane); IR: 1724, 1433, 1166, 943, 842, 638 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 16 Hz, 2H, -CHC₆H₄CH-), 7.54 (s, 4H, -C₆H₄-), 6.48 (d, *J* = 16 Hz, 2H, -CHCO₂Me), 3.82 (s, 6H, -CO₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 144.1, 136.6, 128.9, 119.3, 52.2; Analyse élémentaire: Calculé pour C₁₄H₁₄O₄ : C, 68.28; H, 5.73; Obtenu : C, 67.45; H, 5.38.



3-[4-(2-Méthoxycarbonyléthyl)phényl]propionate de méthyle (4)

À un ballon contenant le produit **1** (15.0 g, 60.8 mmol) et le palladium sur charbon (3.36 g, 3.20 mmol) on ajoute le méthanol (600 mL). Le mélange résultant est ensuite agité sous atmosphère d'hydrogène. Après 6 heures d'agitation, le mélange est filtré sur Celite[®] et lavé avec du CH₂Cl₂ (2 L). Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide blanc (15.2 g, 100% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0,35 (25% EtOAc/hexane); IR: 2956, 1727, 1433, 1301, 1178, 1148, 836 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 4H, -C₆H₄-), 3.68 (s, 6H, -CO₂CH₃), 2.93 (t, J = 8 Hz, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 2.62 (t, J = 8 Hz, 4H, -CH₂CO₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 138.8, 128,8, 52.0, 35.8, 30.9; Analyse élémentaire: Calculé pour C₁₄H₁₈O₄: C, 67.18; H, 7.25; Obtenu : C, 67.54; H, 7.13.



3-[4-(3-Hydroxypropyl)phényl]propan-1-ol (**3**)

À une solution de **4** (11.0 g, 44.0 mmol) dans l'éther à 0 °C, on ajoute le LiAlH₄ (8.87 g, 222 mmol) en quatre portions. Le mélange est ensuite agité pendant 12 heures à température ambiante, puis est versé dans un mélange contenant une solution saturée en sel de Rochelle (200 mL), du CH₂Cl₂ (150 mL) et de la glace (~200 g). Le tout est agité jusqu'à ce que les phases soient devenues blanchâtres. Les phases sont séparées, et on extrait la phase aqueuse avec du CH₂Cl₂ (3 X 100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite lavées avec une solution de 1N HCl (200 mL), de l'eau (200 mL), NaHCO₃ (200 mL) et en NaCl (200 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner un solide blanc (8.29 g, 97% rend.) ne nécessitant aucune purification : R_f : 0,20 (50% EtOAc/Hexane); IR: 3330, 3247, 2927, 2874, 1433, 1059, 1032, 907, 835 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 4H, -C₆H₄-), 3.68 (t, J = 6 Hz, 4H, -CH₂CH₂OH), 2.68 (t, J = 8 Hz, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 1.94-1.84 (m, 4H, -CH₂CH₂OH), 1.54-1.48 (m, 2H, -CH₂OH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.7,

128.9, 62.7, 34.7, 32.0. Analyse élémentaire : Calculé pour $C_{12}H_{18}O_2$: C, 74.19; H, 9.34; Obtenu : C, 73.94; H, 9.66.



3-[4-(3-Triisopropylsilyloxypropyl)phényl]propan-1-ol (5)

À une solution d'hydruure de sodium (NaH) (1.12 g, 46.6 mmol), préalablement lavé avec de l'hexane et du pentane, dans le THF (40 mL), on ajoute une solution de **3** (9.05 g, 46.6 mmol) dans le THF (60 mL). Le mélange résultant est agité pendant 30 minutes. On ajoute ensuite le chlorure de triisopropylsilyle (10.2 mL, 46.7 mmol) au mélange réactionnel. Le tout est agité vigoureusement (≥ 1000 rpm) pour une période de 15 minutes. Le mélange est transvidé dans une solution aqueuse 10% de carbonate de potassium (200 mL). Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec du CH_2Cl_2 (3 X 60 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaCl (200 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un gradient de solvant (10% EtOAc\Hexane, 25% EtOAc\Hexane et 8:1:1 CH_2Cl_2 /EtOAc/MeOH) pour donner une huile limpide (7.34 g, 40 % rend.) Les deux autres fractions sont le produit di-protégé et le diol de départ. R_f : 0,30 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2941, 2865, 1464, 1105, 883 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (s, 4H, $-C_6H_4-$), 3.74-3.66 (m, 4H, $-CH_2(CH_2)_2C_6H_4(CH_2)_2CH_2-$), 2.71-2.67 (m, 4H, $-CH_2C_6H_4CH_2-$), 1.93-1.81 (m, 4H, $-CH_2CH_2C_6H_4CH_2CH_2-$), 1.46 (br s, 1H, $-CH_2OH$), 1.16-1.08 (m, 21H, $((CH_3)_2CH)_3SiOCH_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.3, 139.5, 129.9, 128.8, 63.1, 62.8, 35.2, 34.7, 32.09, 32.06, 18.5, 12.5; HRMS-CI : Calculé pour $[M+H]^+$ $C_{21}H_{39}O_2Si$: 351.27138; Obtenu : 351.27037.



1,4-Bis-(3-triisopropylsilyloxypropyl)benzène (6)

R_f : 0,90 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2941, 2865, 1743, 1463, 1239, 1102, 679 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.72 (t, $J = 6$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$), 2.68 (t, $J = 8$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 1.85 (tt, $J = 8$, 6 Hz, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.11-1.05 (m, 42H, $-\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 140.0, 129.0, 128.8, 63.0, 35.2, 32.1, 18.4, 12.4; Analyse élémentaire: Calculé pour $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{O}_2\text{Si}_2$: C, 71.08; H, 11.53; Obtenu : C, 71.37; H, 11.74.



3-[4-(3-Triisopropylsilyloxypropyl)phényl]propional (7)

À une solution de 5 (7.78 g, 22.2 mmol) dans du CH_2Cl_2 (60 mL) à 0 °C, on ajoute le TEMPO (38 mg, 0.25 mmol) puis une solution de KBr (270 mg, 2.20 mmol) dans l'eau (2 mL). Le mélange résultant est agité à 0 °C pour une période de 20 minutes. On ajoute ensuite une solution d'eau de Javel (37.5 mL, 28.0 mmol) tamponnée à pH ~9 avec une solution saturée en NaHCO_3 . Le tout est agité vigoureusement (≥ 1000 rpm) pour une période d'environ de deux heures à 0 °C. Le mélange est transvidé dans un mélange d'eau (50 mL) et de CH_2Cl_2 (50 mL). Les phases sont ensuite séparées, et on extrait le produit avec de l'éther (3 X 60 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaCl (200 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (10% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (6.96 g, 90 % rend.). R_f : 0,55 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2943, 2866, 1713, 1464, 1104, 883, 680 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CHO}$), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7.14 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$),

3.72 (t, $J = 6$ Hz, 2H, TIPS OCH_2 -), 2.94 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 2.78 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CHO}$), 2.68 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -), 1.88-1.82 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -), 1.16-1.08 (m, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2$ -); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 202.1, 140.8, 138.0, 129.2, 128.6, 63.0, 45.8, 35.2, 32.1, 28.2, 18.5, 12.4; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{Si}$: 349.25573; Obtenu : 349.25624.



4-[4-(3-Triisopropylsilyloxypropyl)phényl]butan-2-ol (8)

À une solution de 7 (9.96 g, 28.6 mmol) dans l'éther (300 mL) à -78 °C, on ajoute l'iodure de méthylmagnésium (12.4 mL, 34.8 mmol) goutte-à-goutte sans que la température interne du mélange réactionnel ne varie de plus de 5 °C. Le mélange résultant est réchauffé à 0 °C, puis agité pour une heure. On ajoute ensuite une solution saturée de NH_4Cl (50 mL) au mélange réactionnel à 0 °C. Les phases sont séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 60 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (100 mL), 10% HCl (100 mL), une solution saturée en NaHCO_3 (100 mL) et NaCl (100 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (10% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (8.12 g, 78 % rend.). R_f : 0,30 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3360, 2941, 2865, 1463, 1102, 882, 678 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4$ -), 3.86-3.82 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$), 3.72 (t, $J = 6$ Hz, 2H, TIPS OCH_2 -), 2.72-2.62 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 1.89-1.82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -), 1.80-1.74 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$), 1.37 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$), 1.24 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$), 1.11-1.05 (m, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2$ -); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 139.6, 128.9, 128.7, 68.0, 63.0, 41.3, 35.1, 32.12, 32.09, 24.0, 18.4, 12.4; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{Si}$: 365.28703; Obtenu : 365.28626.



1-[4-(3-Triisopropylsilyloxypropyl)phényl]pentan-3-ol (9)

À une solution de l'aldéhyde **7** (2.10 g, 8.54 mmol) dans l'éther (90 mL) à -78 °C, on ajoute l'iodure d'éthylmagnésium (3.50 mL, 9.28 mmol) goutte-à-goutte sans que la température interne du mélange réactionnel ne varie de plus de 5 °C. Le mélange résultant est réchauffé à 0 °C et puis agité pendant une heure. On ajoute ensuite une solution saturée de NH₄Cl (20 mL) au mélange réactionnel à 0 °C. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (50 mL), 10% HCl (50 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (50 mL) et NaCl (50 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (15% EtOAc\Hexane) pour donner une huile incolore (2.78 g, 86% rend.). *R_f* : 0,45 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3328, 2940, 2865, 1463, 1106, 882, 681 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (s, 4H, -C₆H₄-), 3.76 (t, *J* = 6 Hz, 2H, (TIPSOCH₂-), 3.65-3.55 (m, 1H, -CH₂CH(OH)Et), 2.84-2.65 (m, 2H, -C₆H₄CH₂-), 2.72 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-), 2.09-1.86 (m, 2H, TIPSOCH₂CH₂-), 1.84-1.71 (m, 2H, -CH₂CH(OH)Et), 1.56-1.48 (m, 2H, -CH(OH)CH₂CH₃), 1.32 (br s, 1H, -CH₂CH(OH)Et), 1.16-1.09 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-), 0.99 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -CH(OH)CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 140.2, 139.8, 128.9, 128.7, 73.1, 63.1, 39.1, 35.2, 32.10, 32.08, 30.7, 18.5, 12.5, 10.3; HRMS-CI : Calculé pour [M+H]⁺ C₂₃H₄₃O₂Si : 379.30268; Obtenu : 379.30331.



1-Phényl-3-[4-(3-triisopropylsilyloxypropyl)phényl]propan-1-ol (10)

À une solution de l'aldéhyde **7** (2.08 g, 6.00 mmol) dans l'éther (60 mL) à -78 °C, on ajoute le bromure de phénylmagnésium (4.60 mL, 6.10 mmol), goutte-à-goutte sans que la température interne du mélange réactionnel ne varie de plus de 5 °C. Le mélange résultant est réchauffé à 0 °C, puis agité pour une heure. On ajoute ensuite une solution saturée de NH₄Cl (30 mL) au mélange réactionnel à 0 °C. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'EtOAc (3 X 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (40 mL), une solution de 10% HCl (40 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (40 mL) et NaCl (40 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (10% EtOAc\Hexane) pour donner une huile incolore (1.94 g, 76% rend.). *R_f*: 0.45 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2942, 2865, 1463, 1104, 1064, 883 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.38 (m, 4H, -CH(OH)C₆H₅), 7.3-7.33 (m, 1H, -CH(OH)C₆H₅), 7.16 ppm (s, 4H, -C₆H₄-), 4.72 (br s, 1H, -CH(OH)Ph), 3.76 (t, *J* = 6 Hz, 2H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-), 2.80-2.65 (m, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 2.21-2.06 (m, 2H, -CH₂CH(OH)Ph), 2.02 (br s, 1H, -CH(OH)Ph), 1.88-1.92 (m, 2H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂CH₂-), 1.16-1.08 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 145.1, 140.3, 139.4, 128.9, 128.8, 128.0, 126.4, 74.3, 63.1, 41.0, 35.2, 32.13, 32.07, 18.5, 12.5; HRMS-CI : Calculé pour [M+Na]⁺ C₂₇H₄₂NaO₂Si : 449.28463; Obtenu : 449.28504.



4-[4-(3-Triisopropylsilyloxypropyl)phényl]butan-2-one (**11**)

À une suspension de [Pd(*i*Pr)(OAc)₂•(H₂O)] (449 mg, 0.71 mmol), de TBAOAc (412 mg, 1.37 mmol) et de tamis moléculaire 3Å en poudre activé (~150 mg/mmol), on ajoute une solution de l'alcool **7** (10.4 g, 28.6 mmol) dans le toluène (300 mL). Après avoir surmonté le ballon d'un réfrigérant, on fixe deux ballons d'oxygène, puis on agite

vigoureusement le milieu réactionnel à 60 °C. Après 24 heures, on laisse le mélange réactionnel refroidir à la température ambiante, avant de le filtrer sur gel de silice, en lavant d'abord avec du pentane (3 X 70 mL) (pour éluier le toluène), puis avec de l'éther (3 X 100 mL), de façon à récupérer la cétone désirée. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile légèrement jaune (10.2 g, 98% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0,65 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2944, 2866, 1720, 1105 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, J = 8 Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7.12 (d, J = 8 Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.75 (t, J = 6 Hz, 2H, TIPSOCH_2-), 2.93-2.87 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.81-2.75 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.74-2.69 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.17 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.92-1.83 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 1.13-1.10 (m, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 208.5, 140.6, 138.6, 129.0, 128.6, 63.0, 45.7, 35.1, 32.1, 30.5, 29.8, 18.4, 12.4; Analyse élémentaire: Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 69.42; H, 10.59; Obtenu : C, 69.13; H, 10.79.



1-[4-(3-Triisopropylsilyloxypropyl)phényl]pentan-3-one (12)

À une suspension de $[\text{Pd}(\text{I}i\text{Pr})(\text{OAc})_2\cdot(\text{H}_2\text{O})]$ (100 mg, 0.16 mmol), de TBAOAc (103 mg, 0.34 mmol) et de tamis moléculaire 3Å en poudre activé (~150 mg/mmol), on ajoute une solution de l'alcool **9** (2.33 g, 6.16 mmol) dans le toluène (65 mL). Après avoir surmonté le ballon d'un réfrigérant, on fixe deux ballons d'oxygène, puis on agite vigoureusement le milieu réactionnel à 60 °C. Après 24 heures, on laisse le mélange réactionnel refroidir à la température ambiante, avant de le filtrer sur gel de silice, en lavant d'abord avec du pentane (3 X 30 mL) (pour éluier le toluène), puis avec de l'éther (3 X 40 mL), de façon à récupérer la cétone désirée. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile limpide jaune (2.29 g, 99% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0,65 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2941, 2865, 1716, 1462, 1103, 882

cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7.13 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.75 (t, $J = 6$ Hz, 2H, (TIPSOCH_2-)), 2.91 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Et}$), 2.78-2.69 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.44 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.92-1.83 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 1.16-1.06 (m, 24H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211.1, 140.5, 138.8, 129.0, 128.6, 63.0, 44.4, 36.5, 35.2, 32.1, 29.9, 18.5, 12.5, 8.20; HRMS-Cl: Calculé pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NaO}_2\text{Si}$: 399.26898; Obtenu : 399.26964.



1-Phényl-3-[4-(3-triisopropylsilyloxypropyl)phényl]-propan-1-one (13)

À une suspension de $[\text{Pd}(\text{I}i\text{Pr})(\text{OAc})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})]$ (58 mg, 0.092 mmol), de TBAOAc (75 mg, 0.070 mmol) et de tamis moléculaire 3Å en poudre activé (~150 mg/mmol), on ajoute une solution de l'alcool **10** (1.50 g, 3.52 mmol) dans le toluène (35 mL). Après avoir surmonté le ballon d'un réfrigérant, on fixe deux ballons d'oxygène, puis on agite vigoureusement le milieu réactionnel à 60 °C. Après 24 heures, on laisse le mélange réactionnel refroidir à la température ambiante, avant de le filtrer sur gel de silice, en lavant d'abord avec du pentane (3 X 30 mL) (pour éluer le toluène), puis avec de l'éther (3 X 30 mL), de façon à récupérer la cétone désirée. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile limpide (1.47 g, 98% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0.40 (25% EtOAc/Hexane); IR: 2941, 2864, 1687, 1463, 1449, 1097, 882 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.99 (m, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$), 7.62-7.54 (m, 1H, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$), 7.49-7.46 (m, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7.17 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.76 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2-$), 3.31 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{COPh}$), 3.08 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.73 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 1.86 (tt, $J = 12, 6$ Hz, 2H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2-$), 1.16-1.08 (m, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 199.8, 140.6, 138.9, 137.3, 133.5,

129.1, 129.0, 128.8, 128.5, 63.0, 41.0, 35.2, 32.1, 30.2, 18.5, 12.5; HRMS-Cl : Calculé pour $[M+H]^+$ $C_{27}H_{41}O_2Si$: 425.28703; Obtenu : 425.28705.



4-[4-(3-Hydroxypropyl)phényl]butan-2-one (14)

À une solution de **11** (4.16 g, 11.5 mmol) dans le THF (120 mL), on ajoute une solution de TBAF (1.0M dans le THF) (12.0 mL, 12.0 mmol). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (30 minutes), on ajoute une solution de 10% HCl (15 mL) au mélange réactionnel. Les phases sont séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (75 mL), une solution saturée en $NaHCO_3$ (75 mL) et NaCl (75 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (20% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (2.13 g, 90 % rend.). R_f : 0,10 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3387, 2935, 2864, 1710, 1515, 1363, 1055 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (s, 4H, $-C_6H_4-$), 3.65 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $HOCH_2-$), 2.85 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-C_6H_4CH_2-$), 2.74 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-CH_2C(O)CH_3$), 2.66 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-CH_2C_6H_4-$), 2.13 (s, 3H, $-CH_2C(O)CH_3$), 1.89-1.82 (m, 3H, $HOCH_2CH_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 208.1, 139.5, 138.3, 128.4, 128.2, 62.1, 45.1, 34.1, 31.5, 29.9, 29.2; HRMS-Cl : Calculé pour $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}O_2$: 207.13796; Obtenu : 207.13714.



1-[4-(3-Hydroxypropyl)phényl]pentan-3-one (15)

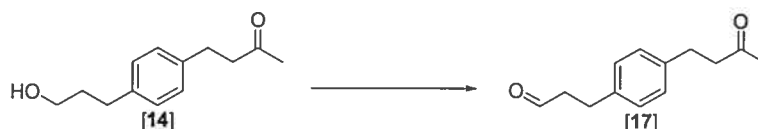
À une solution de **12** (2.29 g, 6.09 mmol) dans le THF (65 mL), on ajoute une solution de TBAF (1.0M dans le THF) (6.1 mL, 6.1 mmol). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (45 minutes), on ajoute une solution de 10% HCl (10 mL) au mélange réactionnel. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec l'eau (60 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (60 mL) et NaCl (60 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (20% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide légèrement jaune (1.16 g, 87 % rend.). R_f: 0,10 (25% EtOAc\hexane); IR: 3387, 2937, 1708, 1412, 1375, 1112, 1057 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 4H, -C₆H₄-), 3.69 (t, *J* = 6 Hz, 2H, HOCH₂-), 2.88 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -CH₂C(O)Et), 2.76-2.67 (m, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 2.43 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -C(O)CH₂CH₃), 1.94-1.85 (m, 2H, -CH₂CH₂C₆H₄-), 1.70 (br s, 1H, HOCH₂-), 1.06 (t, *J* = 7 Hz, 3H, -C(O)CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 211.4, 140.0, 139.0, 129.0, 128.8, 62.7, 44.4, 36.5, 34.7, 32.1, 29.8, 8.21; HRMS-CI : Calculé pour [M+H]⁺ C₁₄H₂₁O₂ : 221.15361; Obtenu : 221.15320.



3-[4-(3-Hydroxypropyl)phényl]-1-phénylpropan-1-one (**16**)

À une solution du composé **13** (1.47 g, 3.45 mmol) dans le THF (35 mL), on ajoute la solution de TBAF (1.0M dans le THF) (3.50 mL, 3.50 mmol). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (45 minutes), on ajoute une solution de 10% HCl (5 mL) au mélange réactionnel. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'EtOAc (3 X 25 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec l'eau (30 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (30 mL) et NaCl (30 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (30% EtOAc\Hexane) pour donner une huile brune (588 mg, 63% rend.). R_f: 0.10 (25%

EtOAc\Hexane); IR: 3378, 2941, 2864, 1684, 1449, 1056, 882, 837, 676 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.97 (m, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$), 7.58 (tt, $J = 7, 1$ Hz, 1H, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$), 7.51-7.45 (m, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7.13 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.71 (t, $J = 6$ Hz, 2H, HOCH_2-), 3.35-3.30 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{COPh}$), 3.07 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.72 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 1.96-1.87 (m, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$), 1.68 (br s, 1H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 200.0, 140.1, 139.2, 137.3, 133.5, 129.05, 129.03, 128.9, 128.5, 62.7, 41.0, 34.7, 32.1, 30.1; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$: 291.13555; Obtenu : 291.13591.



3-[4-(3-Oxobutyl)phényl]propanal (17)

À une solution de DMP (2.00 g, 4.70 mmol) dans le CH_2Cl_2 (25 mL), on ajoute la solution de l'alcool 14 (925 mg, 4.48 mmol) dans le CH_2Cl_2 (20 mL). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), une solution de [10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3:\text{NaHCO}_3$ sat.] (1:1) (40 mL) est ajouté. Le mélange est agité jusqu'à ce que les deux phases redeviennent claires. Les phases sont séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 25 mL). Les phases organiques combinées, sont lavées avec de l'eau (40 mL) et une solution saturée en NaCl (40 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile limpide (888 mg, 97% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0,25 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2924, 1714, 1516, 1361, 1161 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81, (s, 1H, OHCCH_2-), 7.11 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.93 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.86 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.78-2.73 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.14 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 209.0, 202.1, 139.4, 138.5, 128.9, 128.8, 45.7, 45.6, 30.5, 29.6, 28.1; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}-\text{H}] \text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2$: 203.10775; Obtenu : 203.10750.



3-[4-(3-Oxopentyl)phényl]propanal (18)

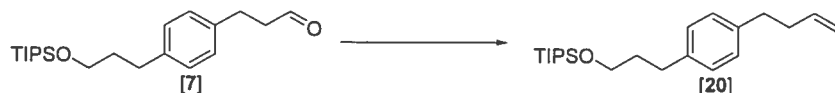
À une solution de DMP (2.01 g, 4.74 mmol) dans le CH_2Cl_2 (30 mL), on ajoute la solution de l'alcool **15** (1.04 g, 4.70 mmol) dans le CH_2Cl_2 (20 mL). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), une solution de [10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3:\text{NaHCO}_3$ sat.] (1:1) (50 mL) est ajouté au milieu. On agite le milieu réactionnel jusqu'à ce que les deux phases redeviennent claires. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 25 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (40 mL) et une solution saturée en NaCl (40 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile limpide (934 mg, 91% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0,30 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2938, 1710, 1518, 1412, 1372, 1113, 823 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H, OHCCH_2-), 7.10 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.92-2.83 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.76-2.69 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.40 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.06 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211.2, 202.2, 139.5, 138.4, 128.9, 128.8, 45.6, 44.2, 36.4, 29.7, 28.1, 8.16; HRMS-Cl: Calculé pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$: 235.13287; Obtenu : 235.13275.



3-[4-(3-Oxo-3-phénylpropyl)phényl]propanal (19)

À une solution de DMP (996 mg, 2.30 mmol) dans le CH_2Cl_2 (10 mL), on ajoute la solution de l'alcool **16** (588 mg, 2.20 mmol) dans le CH_2Cl_2 (15 mL). Lorsque la réaction

est terminée par analyse sur CCM (une heure), une solution de [10% Na₂S₂O₃:NaHCO₃ sat.] (1:1) (25 mL) est ajouté. Le mélange est ensuite agité jusqu'à ce que les deux phases redeviennent claires. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (40 mL) et une solution saturée en NaCl (40 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile ambrée (510 mg, 87% rend.) ne nécessitant aucune purification. *R_f*: 0.25 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2926, 1720, 1682, 1448, 1203, 909, 730 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.84 (d, *J* = 1 Hz, 1H, OHCCCH₂-), 8.01 7.97 (m, 2H, -C(O)C₆H₅), 7.59 (tt, *J* = 7, 1 Hz, 1H, -C(O)C₆H₅), 7.51-7.46 (m, 2H, -C(O)C₆H₅), 7.22 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 3.34-3.29 (m, 2H, OHCCCH₂-), 3.07 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -CH₂COPh), 2.96 (t, *J* = 7 Hz, 2H, -C₆H₄CH₂-), 2.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 202.2, 199.7, 139.7, 138.5, 137.2, 133.5, 129.11, 129.06, 128.9, 128.5, 45.7, 40.9, 30.1, 28.1; HRMS-Cl : Calculé pour [M+H]⁺ C₁₈H₁₉O₂ : 267.13796; Obtenu : 267.13804.



[3-(4-But-3-ènyl-phényl)propoxy]triisopropylsilane (20)

Un mélange de NaHMDS (4.96 g, 25.7 mmol) et de Ph₃PCH₃Br (9.55 g, 26.2 mmol) dans le THF (150 mL) est agité à la température ambiante pendant une heure. Ensuite, le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Le mélange est alors refroidi à la température ambiante et on ajoute la solution de l'aldéhyde 7 (7.03 g, 20.3 mmol) dans le THF (50 mL). Le tout est ensuite agité pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (2% EtOAc\Hexane) pour donner une huile incolore (5.24 g, 75% rend.); *R_f*: 0.75 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2942, 2866, 1464, 1106, 882, 681 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.18 (m, 4H, -C₆H₄-), 5.96 (ddt, *J* = 17, 10, 7, 1H, -CH₂CH=CH₂), 5.19-5.06 (m, 2H, -CH₂CH=CH₂), 3.82 (t, *J* = 6 Hz, 2H, -TIPSOCH₂-), 2.79 (t, *J* = 8 Hz, 4H,

-CH₂C₆H₄CH₂-), 2.50-2.43 (m, 2H, -CH₂CH=CH₂), 2.00-1.91 (m, 2H, TIPSOCH₂CH₂-), 1.23-1.18 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.6, 139.0, 138.1, 128.3, 128.2, 114.7, 62.5, 35.5, 34.9, 34.7, 31.6, 17.9, 11.9; HRMS-CI : Calculé pour [M+H]⁺ C₂₂H₃₉OSi : 347.27647; Obtenu : 347.27658.



4-[4-(3-Triisopropylsilyloxypropyl)phényl]butane-1,2-diol (21)

À une solution de l'alcène **20** (8.14 g, 23.5 mmol) dans un mélange de (4:1) acétone:eau (220 mL), on ajoute le NMO (7.50 mL, 36.2 mmol) et la solution de OsO₄ (4% *wt* dans l'eau) (7.3 mL, 0.051 mmol) au mélange. Le mélange résultant est scellé avec un bouchon en PVC puis agité pendant 24 heures. On ajoute ensuite une solution de Na₂SO₃ saturée (75 mL). Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 60 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (60 mL), 10% HCl (60 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (60 mL) et NaCl (60 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (45% EtOAc\Hexane) pour donner une huile (8.85 g, 99% rend.). R_f : 0.30 (50% EtOAc\Hexane); IR: 3326, 2942, 2865, 1734, 1463, 1103, 909, 735 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 4H, -C₆H₄-), 3.75-3.72 (m, 3H, -CH(OH)CH₂OH), 3.64-3.60 (m, 3H, TIPSOCH₂-,-CH(OH)CH₂OH), 3.48-3.44 (m, 1H, -CH(OH)CH₂OH), 2.82-2.62 (m, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 1.89-1.82 (m, 2H, TIPSOCH₂CH₂-), 1.77-1.70 (m, 2H, -CH₂CH(OH)CH₂OH), 1.15-1.03 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.8, 138.8, 128.4, 128.1, 71.5, 66.6, 62.5, 34.61, 34.58, 31.6, 31.3, 17.9, 11.9; HRMS-CI : Calculé pour [M+H]⁺ C₂₂H₄₁O₃Si : 381.28195; Obtenu : 381.28247.



1-Hydroxy-4-[4-(3-triisopropylsilyloxypropyl)phényl]butan-2-one (22)

À une solution de peroxotungstophosphate (PCWP) (2.36 mg, 1.14 mmol) dans le CHCl_3 (50 mL) on ajoute une solution de 30% H_2O_2 (12.0 mL, 153 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 15 min. On ajoute ensuite la solution du diol **21** (8.17 g, 21.4 mmol) dans le CHCl_3 (70 mL). On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 16 heures avant de refroidir à la température ambiante. On ajoute ensuite une solution saturée de NaHSO_3 (40 mL). Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec du CHCl_3 (3 X 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (40 mL), une solution saturée en NaHCO_3 (40 mL) et NaCl (40 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (25% EtOAc \Hexane) pour donner une huile jaune (4.72 g, 58% rend.). R_f : 0.30 (25% EtOAc \Hexane); IR: 3442, 2941, 2865, 1720, 1563, 1102, 1067, 882, 679 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 4.19 (d, $J = 4$ Hz, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$), 3.73 (t, $J = 6$ Hz, 2H, TIPSOCH_2-), 3.17 (t, $J = 4$ Hz, 1H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$), 2.95 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.72 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.70 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 1.85 (tt, $J = 8, 6$ Hz, 2H, $\text{TIPSOCH}_2\text{CH}_2-$), 1.11-1.08 (m, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 209.4, 140.9, 137.8, 129.2, 128.5, 68.8, 63.0, 40.4, 35.1, 32.1, 29.6, 18.5, 12.4; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}$: 379.26630; Obtenu : 379.26576.



1-Benzyloxy-4-[4-(3-triisopropylsilyloxypropyl)phényl]butan-2-one (23)

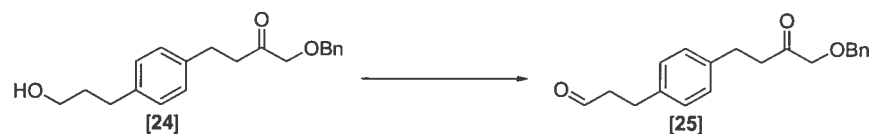
À un mélange de **22** (4.48 g, 11.8 mmol) dans un mélange de cyclohexane:CH₂Cl₂ (2:1) (30 mL) on ajoute le trichloroacétimidate de benzyle (2.80 mL, 15.0 mmol)²⁰⁴ puis le TfOH (200 µL, 2.26 mmol).²⁰⁵ Le tout est agité pour une période de 30 min. Le mélange est alors filtré sur un verre fritté et le filtrat est extrait avec de l'EtOAc (3 X 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaHCO₃ (50 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (8% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (1.69 g, 30% rend.). *R_f*: 0.50 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2941, 2864, 1721, 1463, 1101, 910, 882, 734 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.36 (m, 5H, -OCH₂C₆H₅), 7.17 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.13 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 4.61 (s, 2H, -OCH₂C₆H₅), 4.08 (s, 2H, -CH₂OBn), 3.78 (t, *J* = 6 Hz, 2H, TIPSOCH₂-), 2.95 (t, *J* = 7 Hz, 2H, -C₆H₄CH₂-), 2.84 (t, *J* = 7 Hz, 2H, -C₆H₄CH₂CH₂-), 2.74 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-), 1.90 (tt, *J* = 8, 6 Hz, 2H, TIPSOCH₂CH₂-), 1.18-1.11 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 208.5, 140.7, 138.5, 137.7, 129.1, 129.0, 128.7, 128.4, 128.3, 75.6, 73.8, 63.0, 41.1, 35.2, 32.1, 29.4, 18.5, 12.5; HRMS-Cl : Calculé pour [M+H]⁺ C₂₉H₄₅O₃Si : 469.31325; Obtenu : 469.31399.



1-[Benzyloxy]-4-(4-(3-hydroxypropyl)phényl)butan-2-one (**24**)

À une solution de **23** (2.62 g, 5.58 mmol) dans le MeCN (55 mL), on ajoute la solution de HF (48% *wt* dans H₂O) (2.00 mL, 55.6 mmol). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), on ajoute ensuite une solution de NaHCO₃ saturée (60 mL) et le tout est agité pendant 30 minutes. Les phases sont ensuite séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 35 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (35 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (35 mL) et NaCl (35 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié

par chromatographie flash (20% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide légèrement jaune (1.40 g, 81% rend.). R_f : 0.35 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3423, 2930, 2862, 1721, 1454, 1075, 738, 699 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.27 (m, 5H, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.12 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 4.56 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.04 (s, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OBn}$), 3.67 (t, $J = 6$ Hz, 2H, HOCH_2-), 2.90 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.80 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.68 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 1.92-1.84 (m, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$), 1.52 (br s, 1H, HOCH_2-); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 208.5, 140.1, 138.7, 137.6, 129.0, 128.9, 128.8, 128.4, 128.3, 75.6, 73.8, 62.7, 41.1, 34.6, 32.0, 29.3; HRMS-Cl: Calculé pour $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$: 335.16177; Obtenu : 335.16112.



3-[4-(4-(Benzyloxy)-3-oxobutyl)phényl]propanal (25)

À une solution de DMP (601 mg, 1.42 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL), on ajoute la solution de l'alcool **24** (429 mg, 1.37 mmol) dans le CH_2Cl_2 (10 mL). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), une solution de (1:1) [10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3:\text{NaHCO}_3$ (sat.)] (20 mL) est ajouté au mélange. Le tout est agité jusqu'à ce que les deux phases soient claires. Les phases sont ensuite séparées, et on extrait le produit avec de l'éther (3 X 20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (20 mL), une solution saturée en NaHCO_3 (20 mL) et NaCl (20 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile (405 mg, 95% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0.20 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2922, 2856, 1718, 1454, 1076, 739, 700 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (s, 1H, OHCCH_2-), 7.38-7.35 (m, 5H, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.13 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 4.58 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.06 (s, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OBn}$), 2.97-2.89 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.83-2.76 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 208.4, 202.1, 139.2, 138.6,

137.5, 129.01, 128.96, 128.9, 128.5, 128.3, 75.5, 73.8, 45.7, 41.0, 29.2, 28.1; HRMS-Cl :
Calculé pour $[M+Na]^+$ $C_{20}H_{22}NaO_3$: 333.14612; Obtenu : 333.14711.



3-(4-But-3-énylphényl)propan-1-ol (26)

À une solution de l'alcène **20** (8.11 g, 23.4 mmol) dans le THF (250 mL), on ajoute le TBAF (24.0 mL, 24.0 mL). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), on ajoute une solution de 10% HCl (30 mL) et le milieu est agité pendant 20 min. Les phases sont ensuite séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'EtOAc (3 X 75 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (80 mL), une solution saturée en $NaHCO_3$ (80 mL) et NaCl (80 mL) puis séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (25% EtOAc\Hexane) pour donner une huile incolore (4.10 g, 92% rend.). R_f : 0.25 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3325, 2927, 2857, 1514, 1438, 1042, 910, 845 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (s, 4H, $-C_6H_4-$), 5.95 (ddt, $J = 17, 10, 7$, 1H, $-CH_2CH=CH_2$), 5.17-5.06 (m, 2H, $-CH_2CH=CH_2$), 3.72 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $HOCH_2-$), 2.80-2.72 (m, 4H, $-CH_2C_6H_4CH_2-$), 2.64 (br s, 1H, $HOCH_2-$), 2.49-2.41 (m, 2H, $-CH_2CH=CH_2$), 2.00-1.90 (m, 2H, $HOCH_2CH_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 139.8, 139.7, 138.7, 128.9, 128.8, 115.3, 62.6, 36.1, 35.4, 34.7, 32.1; HRMS-Cl : Calculé pour $[M+H]^+$ $C_{13}H_{19}O$: 191.1425; Obtenu : 191.1430.



1-[(3-(4-(But-3-ényl)phényl)propoxy)méthyl]benzène (27)

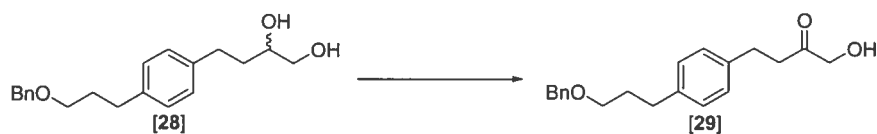
À une solution de NaH (589 mg, 24.5 mmol), exempt d'huile, dans le THF (50 mL), on ajoute la solution de l'alcool **26** (4.02 g, 21.1 mmol) dans le THF (170 mL), le bromure de benzyle (3.60 mL, 29.7 mmol) et le TBAI (215 mg, 0.57 mmol) au mélange réactionnel. Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (45 min.), on ajoute une solution aqueuse de 10% K₂CO₃ (50 mL) au milieu. Les phases sont ensuite séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'EtOAc (3 X 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (60 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (60 mL) et NaCl (60 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile jaune (5.69 g, 96% rend.). *R_f*: 0.75 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2925, 2854, 1453, 1100, 910, 734, 695 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.33 (m, 5H, C₆H₅CH₂O-), 7.14 (s, 4H, -C₆H₄-), 5.91 (ddt, *J* = 17, 10, 7, 1H, -CH₂CH=CH₂), 5.13-5.00 (m, 2H, -CH₂CH=CH₂), 4.55 (s, 2H, PhCH₂O-), 3.54 (t, *J* = 6 Hz, 2H, BnOCH₂-), 2.76-2.70 (m, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 2.44-2.40 (m, 2H, -CH₂CH=CH₂), 2.02-1.92 (m, 2H, BnOCH₂CH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.8, 139.7, 139.0, 138.7, 128.85, 128.82, 128.80, 128.1, 128.0, 115.3, 73.4, 70.0, 36.0, 35.4, 32.4, 31.9; HRMS-Cl : Calculé pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₅O : 281.18999; Obtenu : 281.18921.



4-[4-(3-(Benzyloxy)propyl)phényl]butane-1,2-diol (**28**)

À une solution de l'alcène **27** (6.60 g, 23.5 mmol) dans un mélange d'acétone:eau (4:1) (250 mL), on ajoute le NMO (7.50 mL, 36.2 mmol) et la solution de OsO₄ (4% *wt* dans l'eau) (7.50 mL, 1.23 mmol) au mélange réactionnel. Le mélange résultant est agité pendant 12 heures. On ajoute une solution saturée de Na₂SO₃ (80 mL) et le tout est agité pendant 30 min. Les phases sont ensuite séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'EtOAc (3 X 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (50

mL), une solution saturée en NaHCO₃ (50 mL) et NaCl (50 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile (6.51 g, 98% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f: 0.20 (50% EtOAc\Hexane); IR: 3367, 2929, 2859, 1454, 1098, 908, 730 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.37 (m, 4H, C₆H₅CH₂O-), 7.35-7.30 (m, 1H, C₆H₅CH₂O-), 7.12 (s, 4H, -C₆H₄-), 4.53 (s, 2H, PhCH₂O-), 3.74-3.70 (m, 1H, -CH(OH)CH₂OH), 3.63 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1H, -CH(OH)CH₂OH), 3.51 (t, *J* = 6 Hz, 2H, BnOCH₂-), 3.45 (dd, *J* = 11, 8 Hz, 1H, -CH(OH)CH₂OH), 3.29 (br s, 2H, -CH(OH)CH₂OH), 2.82-2.62 (m, 2H, -C₆H₄CH₂-), 2.72 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-), 1.99-1.92 (m, 2H, BnOCH₂CH₂-), 1.80-1.73 (m, 2H, -CH₂CH(OH)CH₂OH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.4, 139.0, 138.4, 128.4, 128.25, 128.22, 127.6, 127.4, 72.8, 71.5, 69.5, 66.6, 34.6, 31.8, 31.3 (2C); HRMS-Cl : Calculé pour [M+Na]⁺ C₂₀H₂₆NaO₃: 337.17742; Obtenu : 337.17677.



4-[4-(3-(Benzyloxy)propyl)phényl]-1-hydroxybutan-2-one (29)

À une solution de peroxotungstophosphate (PCWP) (820 mg, 0.40 mmol) dans le CHCl₃ (25 mL) on ajoute une solution de 30% H₂O₂ (9 mL, 115 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 15 min. On ajoute la solution du diol **28** (5.84 g, 18.6 mmol) dans le CHCl₃ (70 mL). On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 16 heures avant de le refroidir à la température ambiante. On ajoute ensuite une solution saturée de NaHSO₃ (50 mL). Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec du CHCl₃ (3 X 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (50 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (50 mL) et NaCl (50 mL) puis séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (20% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (2.27 g, 39% rend.). R_f : 0.10 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3424, 2928, 2856, 1717, 1453, 1364, 1099, 1068, 737, 698 cm⁻¹;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.38 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ -), 7.37-7.31 (m, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ -), 7.17 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4$ -), 7.13 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4$ -), 4.55 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$), 4.21 (s, 2H, PhCH_2O -), 3.53 (t, $J = 6$ Hz, 2H, BnOCH_2 -), 3.21 (br s, 1H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$), 2.97 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.73 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -), 1.96 (tt, $J = 8, 6$ Hz, 2H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2$ -); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 209.5, 140.6, 139.0, 137.9, 129.2, 128.8, 128.6, 128.1, 128.0, 73.3, 69.9, 68.8, 40.4, 32.4, 31.8, 29.6; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3$: 313.17982; Obtenu : 313.17901.



4-[4-(3-Benzyloxypropyl)phényl]-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)butan-2-one (30)

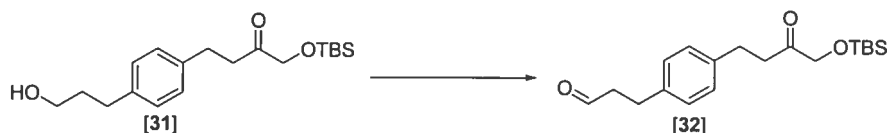
À un mélange d'imidazole (751 mg, 10.9 mmol), de DMAP (57 mg, 0.47 mmol) et de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (1.61 g, 10.4 mmol), on ajoute la solution de **29** (2.27 g, 7.27 mmol) dans le DMF (120 mL). Le tout est agité pendant 2 heures à la température ambiante. On ajoute une solution de NH_4Cl (40 mL). Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (50 mL), une solution saturée en NaHCO_3 (50 mL) et NaCl (50 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile limpide jaune (3.00 g, 97% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0.60 (25% EtOAc/Hexane); IR: 2928, 2856, 1719, 1679, 1253, 1100, 836, 778 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.39 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ -), 7.37-7.31 (m, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ -), 7.15 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4$ -), 4.55 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OTBS}$), 4.20 (s, 2H, PhCH_2O -), 3.54 (t, $J = 6$ Hz, 2H, BnOCH_2 -), 2.96-2.92 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.88-2.84 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 2.73 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ -), 2.00-1.94 (m, 2H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2$ -), 0.97 (s, 9H, $-\text{OSi}(\text{Me})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 6H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 210.6, 140.2, 139.0, 138.8, 129.0, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 73.3,

70.0, 69.9, 40.4, 32.4, 31.8, 29.3, 26.3, 18.8, -5.04; HRMS-Cl : Calculé pour $[M+Na]^+$ $C_{26}H_{38}NaO_3Si$: 449.24824; Obtenu : 449.24781.



1-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-4-[4-(3-hydroxypropyl)phényl]butan-2-one (31)

Au mélange de **30** (257 mg, 0.60 mmol) dans l'EtOAc (10 mL), on ajoute le palladium sur charbon (72 mg, 0,067 mmol). Le mélange résultant est ensuite agité sous atmosphère d'hydrogène. Après une heure d'agitation, le mélange est filtré sur Celite® et lavé avec de l'éther (3 X 20 mL). Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (15% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (174 mg, 86% rend.). R_f : 0.30 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2930,2858, 2252, 1716, 1256, 1105, 907, 839, 731 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-C_6H_4-$), 7.14 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-C_6H_4-$), 4.20 (d, $J = 4$ Hz, 2H, $-CH_2C(O)CH_2OTBS$), 3.66 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $HOCH_2-$), 3.25 (t, $J = 5$ Hz, 1H, $HOCH_2-$), 2.96 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-C_6H_4CH_2-$), 2.73 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-C_6H_4CH_2CH_2-$), 2.67 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-CH_2C_6H_4-$), 1.84 (tt, $J = 8, 6$ Hz, 2H, $HOCH_2CH_2-$), 0.94 (s, 9H, $-OSi(Me)_2C(CH_3)_3$), 0.08 (s, 6H, $-OSi(CH_3)_2t-Bu$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 209.5, 140.8, 137.9, 129.1, 128.6, 68.8, 62.8, 40.4, 34.9, 32.0, 29.6, 26.4, 18.8, -4.83; HRMS-Cl : Calculé pour $[M+H]^+$ $C_{19}H_{33}O_3Si$: 337.21935; Obtenu : 337.21879.



3-{4-[4-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-3-oxobutyl]phényl}propional (32)

À une solution de DMP (138 mg, 0.33 mmol) dans le CH_2Cl_2 (4 mL), on ajoute la solution de l'alcool **31** (109 mg, 0.32 mmol) dans le CH_2Cl_2 (2 mL). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), une solution de (1:1) [10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\cdot\text{NaHCO}_3$ (sat.)] (5 mL) est ajouté au mélange. Le tout est agité jusqu'à ce que les deux phases soient claires. Les phases sont ensuite séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (10 mL), une solution saturée en NaHCO_3 (10 mL) et NaCl (10 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile (84 mg, 78% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0.40 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2928, 2856, 1719, 1258, 1102, 836, 779 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (t, $J = 1$ Hz, 1H, OHCCH_2-), 7.14 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 4.16 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OTBS}$), 2.97-2.88 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.85-2.75 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 0.93 (s, 9H, $-\text{OSi}(\text{Me})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 6H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 210.6, 202.1, 139.4, 138.5, 129.0, 128.8, 69.9, 45.7, 40.2, 29.2, 28.1, 26.2, 18.7, -5.07; Analyse élémentaire: Calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 64.73; H, 9.15; Obtenu : C, 64.58; H, 9.06; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NaO}_3\text{Si}$: 357.18564; Obtenu : 357.18544.



1-(Benzyloxy)-4-[4-(3-hydroxybutyl)phényl]butan-2-one (**33**)

À une solution de **25** (730 mg, 2.35 mmol) dans l'éther (30 mL) à -100 °C, on ajoute l'iodure de méthylmagnésium (900 μL , 2.52 mmol), goutte-à-goutte sans que la température interne du mélange réactionnel ne varie de plus de 5 °C. Le mélange résultant est réchauffé à -78 °C, puis agité pendant 30 minutes. Ensuite, le milieu réactionnel est réchauffé à -20 °C et il est agité de nouveau, pendant 30 minutes. On ajoute une solution saturée de NH_4Cl (10 mL) au mélange réactionnel à -20 °C. Les phases sont séparées et

on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (15 mL), une solution de 1N HCl (15 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (15 mL) et NaCl (15 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (10% EtOAc\Hexane) pour donner une huile (208 mg, 27% rend.). *R_f* : 0.10 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3408, 2925, 2861, 1722, 1514, 1454, 1372, 1077, 739 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.32 (m, 5H, -OCH₂C₆H₅), 7.17 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.13 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 4.58 (s, 2H, -OCH₂Ph), 4.05 (s, 2H, -C(O)CH₂OBn), 3.88-3.80 (m, 1H, H₃CCH(OH)CH₂-), 2.93-2.88 (m, 2H, -C₆H₄CH₂-), 2.84-2.79 (m, 2H, -C₆H₄CH₂CH₂-), 2.77-2.62 (m, 2H, -CH₂C₆H₄-), 1.84-1.70 (m, 2H, H₃CCH(OH)CH₂-), 1.58 (br s, 1H, H₃CCH(OH)CH₂-), 1.25 (d, *J* = 6 Hz, 3H, H₃CCH(OH)CH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 207.8, 139.6, 137.9, 136.8, 128.2 (2C), 128.0, 127.7, 127.6, 74.8, 73.0, 67.1, 40.5, 40.3, 31.3, 28.5, 23.3; HRMS-Cl : Calculé pour [M+Na]⁺ C₂₁H₂₆NaO₃: 349.1779; Obtenu : 349.1774.



1-Benzyloxy-4-[4-(3-oxobutyl)phényl]butan-2-one (34)

À une solution de DMP (405 mg, 0.960 mmol) dans le CH₂Cl₂ (7 mL), on ajoute la solution de l'alcool 33 (208 mg, 0.640 mmol) dans le CH₂Cl₂ (3 mL). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (deux heures), une solution de (1:1) [10% Na₂S₂O₃:NaHCO₃ (sat.)] (5 mL) est ajoutée au mélange. Le tout est agité jusqu'à ce que les deux phases soient claires. Les phases sont ensuite séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (10 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (10 mL) et NaCl (10 mL) puis séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile (200 mg, 96% rend.) ne nécessitant aucune purification. *R_f* : 0.20 (25% EtOAc\Hexane); IR:

2923, 1715, 1516, 1366, 1159, 1077, 740, 699 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.32 (m, 5H, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.11 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 4.58 (s, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.05 (s, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OBn}$), 2.92-2.86 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.82-2.74 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.25 (s, 3H, $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{CH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 207.7 (2C), 138.4, 138.2, 136.7, 128.2, 128.12, 128.07, 127.7, 127.6, 74.8, 73.0, 44.8, 40.3, 29.7, 28.9, 28.4; HRMS-Cl: Calculé pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$: 347.1616; Obtenu : 347.1617.



[3-(4-(3-((Benzyloxy)méthyl)but-3-ènyl)phényl)propoxy]triisopropylsilane (35)

Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (49 mg, 0.27 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphonium (95 mg, 0.26 mmol) dans le THF (2 mL) est agité une heure, sous argon. Ensuite, on ajoute la solution de **23** (110 mg, 0.235 mmol) dans le THF (2 mL). Le tout est agité pendant deux heures de plus. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (70 mg, 64% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (6 mg, 0.07 mmol) et de triphénylphosphine (76 mg, 0.29 mmol), on ajoute la solution de **23** (115 mg, 0.240 mmol) dans le THF (4 mL) et l'isopropanol (190 μL , 2.48 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (70 μL , 0.39 mmol). Le tout est agité deux heures, à la température ambiante. On ajoute l'Oxone[®] (178 mg) et le NaHCO_3 (24 mg) et on chauffe le milieu à 60 $^\circ\text{C}$ pendant une heure. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (85 mg, 74 % rend.). R_f : 0.30 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2941, 2864, 1454, 1099, 1070, 882, 732, 680 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.39

(m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.38-7.31 (m, 1H, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.16 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.13 (s, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{OBn}$), 5.03 (s, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{OBn}$), 4.54 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}-$), 4.03 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{OBn}$), 3.76 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{TIPSOCH}_2\text{CH}_2-$), 2.80 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.72 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.44 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.89 (tt, $J = 8, 6$ Hz, 2H, $\text{TIPSOCH}_2\text{CH}_2-$), 1.14-1.11 (br s, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 146.1, 140.2, 139.6, 138.8, 128.9, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 112.6, 73.7, 72.4, 63.1, 35.4, 35.2, 34.2, 32.1, 18.5, 12.5; HRMS-CI : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{Si}$: 467.33398; Obtenu : 467.33420.



[4-(4-(3-(Benzyloxy)propyl)phényl)-2-méthylènebutoxy](*tert*-butyl)diméthylsilane
(36)

Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (59 mg, 0.31 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphonium (112 mg, 0.311 mmol) dans le THF (2 mL) est agité une heure, sous argon. Ensuite, on ajoute la solution de **30** (120 mg, 0.281 mmol) dans le THF (2 mL). Le tout est agité pendant deux heures de plus. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (2% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (74 mg, 62% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (8 mg, 0.008 mmol) et de triphénylphosphine (83 mg, 0.32 mmol), on ajoute la solution de **30** (116 mg, 0.270 mmol) dans le THF (5 mL) et l'isopropanol (210 μL , 2.74 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (80 μL , 0.45 mmol). Le tout est agité deux heures à la température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (2% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (86 mg, 75 % rend.). R_f

: 0.30 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2928, 2856, 1454, 1252, 1100, 908, 835, 775, 731 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.40 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ -), 7.38-7.31 (m, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ -), 7.15 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.12 (br s, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{OTBS}$), 4.92 (br s, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{OTBS}$), 4.56 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OTBS}$), 4.14 (s, 2H, PhCH_2O -), 3.55 (t, $J = 6$ Hz, 2H, BnOCH_2-), 2.82-2.72 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.37 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.02-1.95 (m, 2H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2-$), 0.98 (s, 9H, $-\text{OSi}(\text{Me})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.13 (s, 6H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148.7, 139.9, 139.8, 139.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 109.4, 73.3, 70.0, 66.5, 35.0, 34.5, 32.4, 31.9, 26.4, 18.8, -4.90; HRMS-Cl: Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{Si}$: 425.28703; Obtenu : 425.28789.



4-[4-(But-3-ényl)phényl]butan-2-one (37)

Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (105 mg, 0.580 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphonium (211 mg, 0.590 mmol) dans le THF (3 mL) est agité une heure sous argon. Ensuite, on ajoute la solution de l'aldéhyde 17 (108 mg, 0.530 mmol) dans le THF (2 mL) et le tout est agité pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (71 mg, 66 % rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (13 mg, 0.014 mmol) et de triphénylphosphine (177 mg, 0.670 mmol), on ajoute la solution de 17 (113 mg, 0.559 mmol) dans le THF (6 mL) et l'isopropanol (50 μL , 0.61 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (186 μL , 0.782 mmol). Le mélange est agité deux heures à température ambiante sous argon. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash

avec un dépôt solide (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (86 mg, 80 % rend.). R_f : 0,50 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2925, 1716, 1515, 1364, 160 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.86 (ddt, $J = 17, 10, 7, 1\text{H}$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 5.05 (d, $J = 17, 1\text{H}$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 4.98 (d, $J = 10, 1\text{H}$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 2.90-2.86 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.78-2.74 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.71-2.67 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.40-2.33 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 2.15 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 207.9, 139.5, 138.2, 138.0, 128.4, 128.0, 114.7, 45.1, 35.4, 34.8, 29.9, 29.2; HRMS-CI : Calculé pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NaO}$: 225.1251; Obtenu : 225.1249.



1-[4-(But-3-ènyl)phényl]pentan-3-one (38)

Une solution de NaHMDS (103 mg, 0.55 mmol) et de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (198 mg, 0.54 mmol) dans le THF (5 mL) est agité une heure sous argon. On ajoute la solution de **18** (109 mg, 0.499 mmol). Le tout est agité pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (2.5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (53 mg, 49% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (15 mg, 0.016 mmol) et de triphénylphosphine (177 mg, 0.670 mmol), on ajoute la solution de **18** (127 mg, 0.580 mmol) dans le THF (5 mL) et l'isopropanol (50 μL , 0.65 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (145 μL , 0.820 mmol). Le mélange est agité deux heures à température ambiante sous argon. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (2.5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (92 mg, 73 % rend.). R_f : 0.30 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2938, 1710, 1518, 1412, 1372, 1113, 823 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.88 (ddt, $J = 17, 10, 7, 1\text{H}$,

$H_2C=CHCH_2-$), 5.10-4.99 (m, 2H, $H_2C=CHCH_2-$), 2.93-2.88 (m, 2H, $-C_6H_4CH_2-$), 2.77-2.68 (m, 4H, $-CH_2C_6H_4-$, $-CH_2C(O)Et$), 2.47-2.35 (m, 4H, $-C(O)CH_2CH_3$, $H_2C=CHCH_2-$), 1.08 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $-C(O)CH_2CH_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 211.2, 140.0, 139.0, 138.6, 129.0, 128.7, 115.3, 44.4, 36.6, 36.0, 35.4, 29.8, 8.21; HRMS (MAB) : Calculé pour $[M]^+$ $C_{15}H_{20}O$: 216.151415; Obtenu : 216.151367.

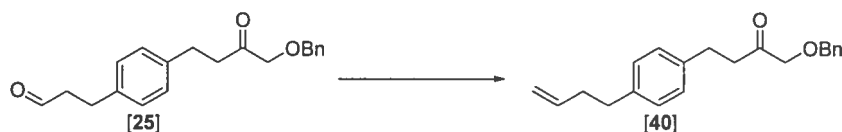


3-(4-But-3-ènylphényl)-1-phénylpropan-1-one (39)

Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (91 mg, 0.50 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphonium (178 mg, 0.499 mmol) dans le THF (3 mL) est agité une heure, sous argon. Ensuite, on ajoute la solution de **19** (120 mg, 0.451 mmol) dans le THF (2 mL). Le tout est agité pendant deux heures de plus. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (43 mg, 36% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (14 mg, 0.015 mmol) et de triphénylphosphine (147 mg, 0.560 mmol), on ajoute la solution de **19** (134 mg, 0.500 mmol) dans le THF (5 mL) et l'isopropanol (45 μ L, 0.59 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (125 μ L, 0.700 mmol). Le tout est agité pendant deux heures. On ajoute de l'Oxone[®] (344 mg) et du $NaHCO_3$ (47 mg) et on chauffe le mélange résultant à 60 °C pour deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (110 mg, 83 % rend.). R_f : 0.35 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2924, 2854, 1684, 1448, 1202, 975, 911, 724, 690 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.97 (m, 2H, $-C(O)C_6H_5$), 7.59 (tt, $J = 7$, 1.3 Hz, 1H, $-C(O)C_6H_5$), 7.51-7.45 (m, 2H, $-C(O)C_6H_5$), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, H, $-C_6H_4-$),

7.15 (d, $J = 8$ Hz, H, $-C_6H_4-$), 5.89 (ddt, $J = 17, 10, 7$ Hz, 1H, $CH_2=CHCH_2-$), 5.11-4.98 (m, 2H, $CH_2=CHCH_2-$), 3.35-3.30 (m, 2H, $-CH_2C(O)Ph$), 3.09-3.0 (m, 2H, $-C_6H_4CH_2-$), 2.74-2.69 (m, 2H, $-CH_2C_6H_4-$), 2.42-2.35 (m, 2H, $CH_2=CHCH_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 199.8, 140.1, 139.1, 138.6, 137.3, 133.5, 129.03, 129.01, 128.8, 128.5, 115.3, 41.0, 36.0, 35.4, 30.2; HRMS-Cl : Calculé pour $[M+H]^+$ $C_{19}H_{21}O$: 265.15869; Obtenu : 265.15858.



1-[Benzyloxy]-4-(4-(but-3-ènyl)phényl)butan-2-one (40)

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (8 mg, 0.09 mmol) et de triphénylphosphine (96 mg, 0.37 mmol), on ajoute la solution de **25** (103 mg, 0.330 mmol) dans le THF (4 mL) et l'isopropanol (30 μ L, 0.39 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (85 μ L, 0.48 mmol). Le tout est agité deux heures, à la température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (71 mg, 70 % rend.). R_f : 0.35 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2925, 2856, 1723, 1437, 1102, 913 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.34 (m, 5H, $-OCH_2C_6H_5$), 7.14 (s, 4H, $-C_6H_4-$), 5.89 (ddt, $J = 17, 10, 7$ Hz, 1H, $H_2C=CHCH_2-$), 5.11-5.00 (m, 2H, $H_2C=CHCH_2-$), 4.59 (s, 2H, $-OCH_2C_6H_5$), 4.06 (s, 2H, $-C(O)CH_2OBn$), 2.96-2.90 (m, 2H, $-C_6H_4CH_2CH_2-$), 2.85-2.76 (m, 2H, $-C_6H_4CH_2CH_2-$), 2.74-2.69 (m, 2H, $-CH_2CH_2C_6H_4-$), 2.43-2.35 (m, 2H, $H_2C=CHCH_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 208.5, 140.2, 138.64, 138.56, 137.6, 129.0 (2C), 128.7, 128.5, 128.4, 115.3, 75.6, 73.8, 41.1, 36.0, 35.4, 29.3; HRMS-Cl : Calculé pour $[M+Na]^+$ $C_{21}H_{24}NaO_2$: 331.16685; Obtenu : 331.16794.



1-[(4-(4-(But-3-ényl)phényl)-2-méthylènebutoxy)méthyl]benzène (41)

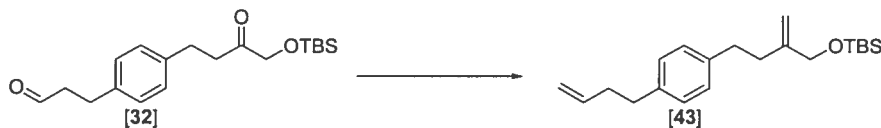
Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (63 mg, 0.33 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphonium (119 mg, 0.320 mmol) dans le THF (2 mL) est agité une heure, sous argon. On ajoute ensuite une solution de l'aldéhyde **25** (87 mg, 0.28 mmol) dans le THF (2 mL) puis on agite le mélange réactionnel pendant deux heures de plus. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile (39 mg, 45% rend.). R_f : 0.60 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2926, 2854, 1640, 1514, 1453, 1095, 907, 735 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.36 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.35-7.28 (m, 1H, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.13 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.88 (ddt, $J = 17, 10, 7$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 5.11-4.98 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{OBn}$), 4.51 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.00 (s, 2H, $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{OBn}$), 2.80-2.76 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.72-2.68 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.44-2.35 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 145.5, 139.24, 139.18, 138.2, 138.1 (2C), 128.2, 128.1, 127.6, 127.4, 114.7, 112.0, 73.1, 71.8, 35.4, 34.8 (2C), 33.6; HRMS-CI : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}$: 307.20564; Obtenu : 307.20519.



1-(*tert*-Butyldiméthylsilyl)-4-[4-(but-3-ényl)phényl]butan-2-one (42)

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (8 mg, 0.008 mmol) et de triphénylphosphine (90 mg, 0.34 mmol), on ajoute la solution de **32** (103 mg, 0.210 mmol) dans le THF (5 mL) et l'isopropanol (26 μL , 0.34 mmol). À la solution rouge

résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (76 μL , 0.43 mmol). Le tout est agité deux heures, sous argon à la température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (2% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (80 mg, 78 % rend.). R_f : 0.40 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2929, 2856, 1718, 1252, 1154, 1101, 845, 777 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.89 (ddt, $J = 17, 10, 7, 1\text{H}$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 5.10-4.99 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 4.17 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OTBS}$), 2.95-2.89 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.86-2.81 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.73-2.68 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.42-2.35 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 0.94 (s, 9H, $-\text{OSi}(\text{Me})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 6H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 210.7, 140.1, 138.8, 138.6, 129.0, 128.7, 115.3, 69.9, 40.4, 36.0, 35.4, 29.3, 26.2, 18.7, -5.07; HRMS-CI : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$: 357.18564; Obtenu : 357.18544.



***tert*-Butyl[4-(4-(but-3-ène)phényl)-2-méthylènebutyl]diméthylsilane (43)**

Un mélange de NaHMDS (64 mg, 0.33 mmol) et de $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (122 mg, 0.33 mmol) dans le THF (3 mL) est agité à la température ambiante pendant une heure. On ajoute la solution de 32 (96 mg, 0.29 mmol) dans le THF (2 mL) et le tout est agité pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% EtOAc\Hexane) pour donner une huile (19 mg, 20% rend.). R_f : 0.80 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2928, 2856, 1641, 1515, 1463, 1252, 1106, 837 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.90 (ddt, $J = 17, 10, 7, 1\text{H}$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 5.10-4.99 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{OTBS}$), 4.12 (s, 2H, $-\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{OTBS}$), 2.80-2.68 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.43-2.32 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 0.95 (s, 9H, $-\text{OSi}(\text{Me})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 6H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{t-Bu}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148.7, 140.0, 139.7, 138.7, 128.8, 128.7, 115.2, 109.4,

66.4, 36.0, 35.4, 35.0, 34.4, 26.4, 18.8, -4.92; HRMS-Cl: Calculé pour $[M+H]^+$ $C_{21}H_{35}OSi$: 331.24517; Obtenu : 331.24449.



4-[4-(3-((Benzyloxy)méthyl)but-3-ényl)phényl]butan-2-one (44)

Un mélange de NaHMDS (65 mg, 0.34 mmol) et de Ph_3PCH_3Br (114 mg, 0.31 mmol) dans le THF (3 mL) est agité à température ambiante pendant une heure. On ajoute la solution de **34** (92 mg, 0.28 mmol) dans le THF (2 mL) et le tout est agité de nouveau pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile (60 mg, 66% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (7 mg, 0.008 mmol) et de triphénylphosphine (86 mg, 0.33 mmol), on ajoute la solution de **34** (96 mg, 0.296 mmol) dans le THF (4 mL) et l'isopropanol (25 μ L, 0.33 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (95 μ L, 0.414 mmol). Le tout est agité pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (79 mg, 83 % rend.). R_f : 0.10 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2923, 2856, 1715, 1453, 1364, 1095, 738, 698 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.37 (m, 4H, $-OCH_2C_6H_5$), 7.34-7.29 (m, 1H, $-OCH_2C_6H_5$), 7.12 (s, 4H, $-C_6H_4-$), 5.11 (s, 1H, $-C(=CH_2)CH_2OBn$), 5.00 (s, 1H, $-C(=CH_2)CH_2OBn$), 4.52 (s, 2H, $-OCH_2Ph$), 4.01 (s, 2H, $-C(=CH_2)CH_2OBn$), 2.91-2.87 (m, 2H, $-CH_2C_6H_4-$), 2.79-2.75 (m, 4H, $-CH_2CH_2C_6H_4CH_2-$), 2.39-2.43 (m, 2H, $-C_6H_4CH_2CH_2-$), 2.16 (s, 3H, $H_3CC(O)CH_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 207.8, 145.2, 139.4, 138.03, 137.99, 128.1, 128.0, 127.9,

127.3, 127.2, 111.9, 72.8, 71.6, 44.9, 34.5, 33.3, 29.7, 29.0; HRMS-Cl : Calculé pour $[M+Na]^+$ $C_{22}H_{26}NaO_2$: 345.1827; Obtenu : 345.1825.



1,1,1-Trifluoro-4-[4-(3-triisopropylsilyloxypropyl)phényl]butan-2-ol (45)

À une solution de 7 (2.11 g, 6,00 mmol) dans le DME (6 mL), on ajoute le fluorure de césium (28 mg, 0,28 mmol), préalablement activé et le $TMSCF_3$ (970 μ L, 6,60 mmol). Le mélange résultant est agité pendant quatre heures. On ajoute une solution de 2N HCl (3 mL) au milieu réactionnel et il est agité une heure de plus. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaCl (20 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (20% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (1.74 g, 69% rend.). R_f : 0,10 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3290, 2943, 2867, 1464, 1277, 1166, 1131, 883 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $-C_6H_4-$), 7.16 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $-C_6H_4-$), 4.00-3.86 (m, 1H, $-CH(OH)CF_3$), 3.75 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $TIPSOCH_2-$), 2.96-2.89 (m, 1H, $-C_6H_4CH_2-$), 2.80-2.70 (m, 1H, $-C_6H_4CH_2-$), 2.73 (t, 2H, $J = 9$ Hz, $-CH_2C_6H_4-$), 2.24 (br s, 1H, $-CH(OH)CF_3$), 2.11-1.85 (m, 4H, $TIPSOCH_2CH_2-$), 1.18-1.05 (m, 21H, $((CH_3)_2CH)_3SiOCH_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.9, 138.0, 129.2, 128.8, 125.6 (q, $J = 282$ Hz), 69.9 (q, $J = 31$ Hz), 63.0, 35.1, 32.1, 31.4, 30.8, 18.4, 12.4; RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ -80.3 (d, $J = 7$ Hz); HRMS-Cl : Calculé pour $[M-H]^-$ $C_{22}H_{36}F_3O_2Si$: 417.24422; Obtenu : 417.24375.



1,1,1-Trifluoro-4-[4-(3-triisopropylsilanyloxypropyl)phényl]butan-2-one (46)

À une solution de DMP (560 mg, 2.00 mmol) dans du DCM (15 mL), on ajoute la solution de **45** (276 mg, 0.660 mmol) dans du DCM (5 mL), et le mélange résultant est agité deux heures. On ajoute l'autre portion du réactif de DMP (560 mg, 2.00 mmol) au mélange réactionnel et il est agité pendant deux heures. Une solution de (1:1) [10% Na₂S₂O₃:NaHCO₃ (sat.)] (20 mL) est ajouté au mélange et on agite jusqu'à ce que les deux phases soient claires. Les phases sont ensuite séparées et on extrait le produit avec de l'éther (3 X 15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (20 mL) puis une solution saturée en NaCl (20 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (20% EtOAc\Hexane) pour donner une huile (250 mg, 91% rend.). *R_f*: 0.40 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2943, 2866, 1764, 1463, 1206, 1138, 1103, 1057, 993, 882, 734 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.19 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 3.82 (t, *J* = 6 Hz, 2H, TIPSOCH₂-), 3.10 (t, *J* = 7 Hz, 2H, -C₆H₄CH₂-), 3.03 (t, *J* = 7 Hz, 2H, -CH₂C(O)CF₃), 2.80 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-), 1.99-1.92 (m, 2H, TIPSOCH₂CH₂-), 1.24-1.02 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191.0 (q, *J* = 35 Hz), 141.2, 137.0, 129.3, 128.6, 116.0 (q, *J* = 292 Hz), 62.9, 38.6, 35.2, 32.1, 28.4, 18.4, 12.5; RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -79.7. HRMS-CI : Calculé pour [M+H]⁺ C₂₂H₃₆F₃O₂Si : 417.24312; Obtenu : 417.24201.



1,1,1-Trifluoro-4-[4-(3-hydroxypropyl)phényl]butan-2-one (47)

À une solution du composé **46** (130 mg, 0.31 mmol) dans le MeCN (5 mL), on ajoute la solution de HF (48% wt dans H₂O) (125 μL, 3.48 mmol). Lorsque la réaction est

terminée par analyse sur CCM (une heures), le mélange réactionnel est versé dans une solution saturée de NaHCO_3 (20 mL). Le tout est agité pendant 30 min. Les phases sont ensuite séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (20 mL) puis une solution saturée en NaHCO_3 (20 mL) et en NaCl (20 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (20% EtOAc\Hexane) pour donner une huile (77 mg, 95% rend.). R_f : 0.10 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3306, 2940, 1762, 1168, 1138, 1056, 838 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.13 (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.70 (t, $J = 6$ Hz, 2H, HOCH_2-), 3.06 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.98 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$), 2.71 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 1.78-1.98 (m, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$), 1.54 (br s, 1H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 190.4 (t, $J = 35$ Hz), 139.8, 136.3, 128.4, 127.9, 115.1 (q, $J = 292$ Hz), 61.9, 37.8, 33.8, 31.2, 27.5; RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -79.6; HRMS-CI : Calculé pour $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}$: 243.0987; Obtenu : 243.0991.



3-[4-(4,4,4-Trifluoro-3-oxobutyl)phényl]propanal (48)

À une solution de DMP (322 mg, 0.760 mmol) dans le CH_2Cl_2 (7 mL) on ajoute la solution de 47 (182 mg, 0.700 mmol) dans le CH_2Cl_2 (3 mL) et on agite pendant une heure. Une solution de (1:1) [10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$: NaHCO_3 (sat.)] (15 mL) est ajouté au mélange. Le tout est agité jusqu'à ce que les deux phases soient claires. Les phases sont ensuite séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (20 mL) puis une solution saturée en NaCl (20 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile jaune (160 mg, 89% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0.20 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2931, 1762, 1722, 1206, 1169, 1138, 1059 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (t, $J = 1$ Hz, 1H, OHCCH_2-), 7.16 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.10-

3.04 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.01-2.94 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$), 2.82-2.77 (m, 2H, OHCCH_2-); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 202.0, 191.1(q, $J = 35$ Hz), 139.2, 137.7, 129.1, 128.9, 115.9 (q, $J = 292$ Hz), 45.6, 38.5, 28.2, 28.1; RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -79.7; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}-\text{H}]^- \text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{O}_2$: 257.07949; Obtenu : 257.07976.



1,1,1-Trifluoro-4-[4-(3-oxobutyl)phényl]butan-2-one (49)

À une solution de l'aldéhyde **17** (682 mg, 3.34 mmol) dans le THF (20 mL), on ajoute en deux temps (à une heure d'intervalle), le TMSCF_3 (510 μL , 3.35 mmol) et le TBAF, préalablement asséché (15 mg, 0.057 mmol). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), on ajoute une solution de 10% HCl (2 mL) au mélange réactionnel et on agite 30 min. Les phases sont séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec l'eau (10 mL), une solution saturée en NaHCO_3 (10 mL) et NaCl (10 mL) et séchées sur du MgSO_4 .

À une solution de DMP (4.72 g, 11.1 mmol) dans le CH_2Cl_2 (20 mL), on ajoute le mélange brut dans le CH_2Cl_2 (10 mL). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), on ajoute une solution de [10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$: NaHCO_3 sat.] (1:1) (20 mL) au milieu réactionnel. On agite le mélange jusqu'à ce que les deux phases redeviennent claires. Les phases sont séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l' Et_2O (3 X 25 mL). Les phases organiques combinées, sont lavées avec de l'eau (30 mL) et une solution saturée en NaCl (30 mL) et séchées sur du MgSO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (20% EtOAc \Hexane) pour donner une huile limpide (405 mg, 47 % rend.). R_f : 0,15 (10% EtOAc \Hexane); IR: 3387, 2832, 1705, 1362, 1166, 1053 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.04 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.96 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H,

-C₆H₄CH₂CH₂-), 2.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, -CH₂CH₂C₆H₄-), 2.15 (s, 3H, -CH₂C(O)CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 208.5, 191.5 (q, $J = 35$ Hz), 139.8, 137.4, 129.0, 128.8, 116.1 (q, $J = 292$ Hz), 45.5, 38.5, 30.4, 29.7, 28.3; RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -72.6; HRMS-Cl : Calculé pour [M+H]⁺ C₁₄H₁₆F₃O₂ : 273.10969; Obtenu : 273.11023.



1-[4-(4,4,4-Trifluoro-3-oxobutyl)phényl]pentan-3-one (50)

À une solution de **18** (502 mg, 2.30 mmol) dans le THF (25 mL) à 0 °C, on ajoute du TMSF₃ (410 μ L, 2.70 mmol), puis la solution de TBAF (1.0M dans le THF) (230 μ L, 0.230 mmol). Le mélange résultant est réchauffé à température ambiante, puis agité pendant une heure. On effectue de nouveau une deuxième addition de TMSF₃ (110 μ L, 0.65 mmol) et de la solution de TBAF (45 μ L, 0.045 mmol). Le mélange est agité une heure de plus. Une solution de 2N HCl (3 mL) est ajoutée au mélange résultant, puis le milieu est agité pour 30 minutes. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (10 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (10 mL) et NaCl (10 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

À une solution de DMP (2.83 g, 6.67 mmol) dans le CH₂Cl₂ (15 mL), on ajoute le mélange brut dans le CH₂Cl₂ (10 mL). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), une solution de [10% Na₂S₂O₃:NaHCO₃ sat.] (1:1) (20 mL) est ajoutée au mélange réactionnel. Ce dernier est agité jusqu'à ce que les deux phases redeviennent claires. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (40 mL) et une solution saturée en NaCl (40 mL) et séchées sur du MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile limpide (586 mg, 89% rend.) ne nécessitant aucune

purification. R_f : 0,25 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3421, 2940, 1762, 1711, 1169, 1137, 1055, 819 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.05 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.97 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.90 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.74 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{F}_3\text{CC}(\text{O})\text{CH}_2-$), 2.43 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.07 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211.4, 191.1 (q, $J = 35$ Hz), 140.0, 137.4, 129.1, 128.8, 115.9 (q, $J = 292$ Hz), 44.2, 38.5, 36.5, 29.8, 28.2, 8.14; RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -79.7; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}_2$: 287.12534; Obtenu : 287.12542.



1,1,1-Trifluoro-4-[4-(3-oxo-3-phénylpropyl)phényl]butan-2-one (51)

À une solution de l'aldéhyde 19 (346 mg, 1.30 mmol) dans le THF (5 mL), on ajoute en deux temps (à une heure d'intervalle) le TMSCF_3 (200 μL , 1.31 mmol), puis le TBAF, préalablement asséché, (46 mg, 0.17 mmol). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heures), on ajoute une solution de 10% HCl (1 mL) au mélange réactionnel et on agite pendant 30 min. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec l'eau (10 mL), une solution saturée en NaHCO_3 (10 mL) et NaCl (10 mL) et séchées sur du MgSO_4 .

À une solution de DMP (1.49 g, 3.93 mmol) dans le CH_2Cl_2 (10 mL), on ajoute le mélange brut dans le CH_2Cl_2 (10 mL). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (deux heures), on ajoute une solution de [10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$: NaHCO_3 sat.] (1:1) (15 mL) au milieu réactionnel. On agite le mélange jusqu'à ce que les deux phases redeviennent claires. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec du Et_2O (3 X 15 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (15 mL) et une

solution saturée en NaCl (15 mL) et séchées sur du MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (10% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (132 mg, 45 % rend.). R_f: 0.30 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3425, 2928, 1762, 1682, 1204, 1171, 1139, 977, 691 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.97 (m, 2H, -C(O)C₆H₅), 7.59 (tt, *J* = 7, 1 Hz, 1H, -C(O)C₆H₅), 7.52-7.46 (m, 2H, -C(O)C₆H₅), 7.23 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 3.35-3.30 (m, 2H, -CH₂COPh), 3.10-3.05 (m, 4H, F₃CC(O)CH₂CH₂-), 2.96-3.1 (m, 2H, -C₆H₄CH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 199.7, 191.2 (q, *J* = 35 Hz), 140.1, 137.4, 137.2, 133.6, 129.2, 129.1, 128.9, 128.5, 115.9 (q, *J* = 292 Hz), 40.8, 38.5, 30.1, 28.3; RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -79.6; HRMS-CI: Calculé pour [M+H]⁺ C₁₉H₁₈F₃O₂: 335.12534; Obtenu : 335.12538.



[3-(4-(3-(Trifluorométhyl)but-3-ènyl)phényl)propoxy]triisopropylsilane (52)

Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (51 mg, 0.28 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphonium (101 mg, 0.282 mmol) dans le THF (2 mL) est agité une heure, sous argon. Ensuite, on ajoute la solution de **46** (105 mg, 0.252 mmol) dans le THF (2 mL). Le tout est agité pendant deux heures de plus. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (80 mg, 77% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (7 mg, 0.08 mmol) et de triphénylphosphine (79 mg, 0.30 mmol), on ajoute la solution de **46** (113 mg, 0.270 mmol) dans le THF (4 mL) et l'isopropanol (25 µL, 0.33 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (70 µL, 0.38 mmol). On agite le milieu réactionnel pendant deux heures. On ajoute de l'Oxone[®]

(185 mg) et du NaHCO₃ (25 mg) et on chauffe le mélange résultant à 60 °C pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (0.5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (94 mg, 83 % rend.). *R_f*: 0.70 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2942, 2866, 1463, 1166, 1120, 882 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.13 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 5.72 (s, 1H, -CH₂C(=CH₂)CF₃), 5.34 (s, 1H, -CH₂C(=CH₂)CF₃), 3.76 (t, *J* = 6 Hz, 2H, TIPSOCH₂-), 2.85 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄CH₂-), 2.73 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-), 2.54 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -CH₂C(=CH₂)CF₃), 1.93-1.86 (m, 2H, TIPSOCH₂CH₂-), 1.15-1.09 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.9, 137.3 (t, *J* = 15 Hz), 128.2, 127.9, 123.5 (q, *J* = 274 Hz), 117.7 (q, *J* = 6 Hz), 62.2, 34.3, 33.0, 31.3, 30.9, 29.9, 17.7, 11.6; RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -68.9. HRMS-CI : Calculé pour [M+H]⁺ C₂₃H₃₈F₃OSi : 415.26385; Obtenu : 415.26370.



1-(But-3-ènyl)-4-[3-(trifluorométhyl)but-3-ènyl]benzène (53)

Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (88 mg, 0.46 mmol) et de bromure de méthyltriphenylphosphonium (196 mg, 0.440 mmol) dans le THF (2 mL) est agité une heure, sous argon. Ensuite, on ajoute la solution de l'aldéhyde **48** (102 mg, 0.390 mmol) dans le THF (2 mL). Le tout est agité pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% EtOAc\Hexane) pour donner une huile incolore (20 mg, 20% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (9 mg, 0.01 mmol) et de triphénylphosphine (108 mg, 0.406 mmol), on ajoute la solution de **48** (95 mg, 0.368 mmol) dans le THF (4 mL) et l'isopropanol (35 µL, 0.41 mmol). À la solution rouge

résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (120 μL , 0.515 mmol). Le tout est agité pendant deux heures. On ajoute de l'Oxone[®] (265 mg) et du NaHCO_3 (36 mg) et on chauffe le mélange résultant à 60 °C pour deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (36 mg, 39 % rend.). R_f : 0.75 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2919, 2850, 1164, 1118, 842, 645 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (br s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.89 (ddt, $J = 17, 10, 7$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 5.71 (br s, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CF}_3$), 5.33-5.32 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CF}_3$), 5.10-5.05 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 5.03-4.99 (m, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 2.86-2.81 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.74-2.70 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.55-2.51 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CF}_3$), 2.47-2.37 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 138.6, 138.4, 138.2 (q, $J = 29$ Hz), 129.0, 128.7, 120.6 (q, $J = 274$ Hz), 118.5 (q, $J = 6$ Hz), 115.3, 36.0, 35.4, 33.8, 31.7; RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -68.9; Calculé pour $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{AgF}_3$: 361.0327; Obtenu : 361.0327.



3-[4-(3-(Trifluorométhyl)but-3-ènyl)phényl]propan-1-ol (55)

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (10 mg, 0.011 mmol) et de triphénylphosphine (102 mg, 0.390 mmol), on ajoute la solution de **48** (101 mg, 0.39 mmol) dans le THF (5 mL) et l'isopropanol (30 μL , 0.39 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (70 μL , 0.39 mmol). Le tout est agité une heure, à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

À une solution de NaBH_4 (10 mg, 0.26 mmol) dans le MeOH (2 mL), on ajoute la solution du mélange du brut dans le MeOH (2 mL). Le mélange résultant est agité

pendant deux heures. On ajoute ensuite de l'eau (5 mL) puis les phases sont ensuite séparées. On extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 10 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (25 mL) et une solution saturée en NaCl (25 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (20% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (10 mg, 10% rend.). R_f : 0.05 (10% EtOAc\Hexane); IR: 3313, 2933, 2863, 1333, 1165, 1120 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.13 (m, 4H, -C₆H₄-), 5.70 (br s, 1H -CH₂C(=CH₂)CF₃), 5.33-5.32 (m, 1H, -CH₂C(=CH₂)CF₃), 3.70 (t, J = 6 Hz, 2H, HOCH₂CH₂-), 2.83 (t, J = 8 Hz, 2H, -C₆H₄CH₂-), 2.71 (t, J = 8 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-), 2.52 (t, J = 8 Hz, 2H, -CH₂C(=CH₂)CF₃), 1.95-1.88 (m, 2H, HOCH₂CH₂-), 1.48 (br s, 1H, HOCH₂CH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.3, 137.7, 137.4 (q, J = 29 Hz), 128.2, 128.0, 123.4 (q, J = 274 Hz), 117.7 (q, J = 6 Hz), 61.9, 33.9, 33.0, 31.3, 30.9; RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -68.9; Calculé pour [M-H]⁻ C₁₄H₁₆F₃O : 259.1310; Obtenu : 259.1304.



4-[4-(3-Trifluorométhylbut-3-ènyl)phényl]butan-2-one (56)

Une solution de NaHMDS (79 mg, 0.43 mmol) et de Ph₃PCH₃Br (155 mg, 0.44 mmol) dans le THF (4 mL) est agité une heure sous argon. On ajoute la solution de **49** (106 mg, 0.390 mmol). Le tout est agité pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (3% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (66 mg, 63% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (10 mg, 0.010 mmol) et de triphénylphosphine (119 mg, 0.448 mmol), on ajoute la solution de **49** (111 mg, 0.408 mmol) dans le THF (4 mL) et l'isopropanol (35 µL, 0.45 mmol). À la solution rouge

résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (140 μL , 0.571 mmol). Le mélange est agité deux heures à température ambiante sous argon. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (3% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (87 mg, 79 % rend.). R_f : 0,10 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2932, 1717, 1362, 1165, 1124 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.70 (br s, 1H, $\text{F}_3\text{CC}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$), 5.32 (br s, 1H, $\text{F}_3\text{CC}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$), 2.92-2.88 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.84-2.76 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.52 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{F}_3\text{CC}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$), 2.17 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 207.7, 138.5, 138.0, 137.3 (q, $J = 29$ Hz), 128.1, 128.0, 123.4 (q, $J = 274$ Hz), 117.8 (q, $J = 6$ Hz), 44.8, 32.9, 30.8, 29.7, 28.9; RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -68.9; HRMS-CI : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}$: 271.13043; Obtenu : 271.13063.



1-[4-(3-(Trifluorométhyl)but-3-ènyl)phényl]pentan-3-one (57)

Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (61 mg, 0.32 mmol) et de bromure de méthyltriphenylphosphonium (111 mg, 0.300 mmol) dans le THF (3 mL) est agité une heure, sous argon. Ensuite, on ajoute la solution de **50** (79 mg, 0.28 mmol) dans le THF (2 mL). Le tout est agité pendant deux heures de plus. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (36 mg, 46% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (8 mg, 0.009 mmol) et de triphénylphosphine (86 mg, 0.326 mmol), on ajoute la solution de **50** (85 mg, 0.297 mmol) dans le THF (4 mL) et l'isopropanol (25 μL , 0.33 mmol). À la solution rouge

résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (100 μL , 0.418 mmol). Le mélange est agité deux heures à température ambiante sous argon. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (2.5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (72 mg, 85 % rend.). R_f : 0,25 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2935, 1714, 1416, 1164, 1115, 943 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.70 (s, 1H, $\text{F}_3\text{CC}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$), 5.32 (s, 1H, $\text{F}_3\text{CC}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$), 2.90 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.82 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.74 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{F}_3\text{CC}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.51 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{F}_3\text{CC}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$), 2.43 (q, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.07 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 210.5, 138.9, 138.2, 137.6 (q, $J = 29$ Hz), 129.3, 128.3, 123.6 (q, $J = 274$ Hz), 118.0 (q, $J = 6$ Hz), 43.7, 36.0, 33.2, 31.0, 29.3, 7.59; RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -68.9; HRMS-Cl: Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}$: 285.14608; Obtenu: 285.14594.



3-[4-(3-(trifluorométhyl)but-3-ènyl)phényl]-1-phénylpropan-1-one (58)

Un mélange de NaHMDS (68 mg, 0.35 mmol) et de $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ (125 mg, 0.340) dans le THF (3 mL) est agité une heure. On ajoute la solution de **51** (103 mg, 0.310 mmol) dans le THF (2 mL). Le tout est agité deux heures de plus. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (72 mg, 70% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (8 mg, 0.009 mmol) et de triphénylphosphine (99 mg, 0.38 mmol), on ajoute la solution de **51** (114 mg, 0.341 mmol) dans le THF (4 mL) et l'isopropanol (30 μL , 0.38 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (110 μL ,

0.480 mmol). Le tout est agité pendant deux heures. On ajoute de l'Oxone[®] (245 mg) et du NaHCO₃ (35 mg) et on chauffe le mélange résultant à 60 °C pour deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (85 mg, 75 % rend.). *R_f*: 0.30 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2928, 1686, 1449, 1167, 1124, 735 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.98 (m, 2H, -C(O)C₆H₅), 7.59 (tt, *J* = 7, 1 Hz, 1H, -C(O)C₆H₅), 7.52-7.46 (m, 2H, -C(O)C₆H₅), 7.23 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 5.71 (br s, 1H, F₃CC(=CH₂)CH₂-), 5.33-5.32 (m, 1H, F₃CC(=CH₂)CH₂-), 3.35-3.30 (m, 2H, -C₆H₄CH₂-), 3.08 (t, *J* = 7 Hz, 2H, -CH₂C(O)Ph), 2.86-2.81 (m, 2H, -CH₂C₆H₄-), 2.52 (t, *J* = 8 Hz, 2H, F₃CC(=CH₂)CH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 199.1, 139.0, 138.2, 137.6 (q, *J* = 28 Hz), 136.7, 132.9, 128.45, 128.39, 128.39, 127.9, 123.2 (q, *J* = 274 Hz), 118.0 (q, *J* = 6 Hz), 40.3, 33.2, 31.1, 29.5; RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -68.9; HRMS-Cl: Calculé pour [M+H]⁺ C₂₀H₂₀F₃O : 333.14608; Obtenu : 333.14596.



[3-(4-(3-Bromopropyl)phényl)propoxy]triisopropylsilane (59)

À une solution de DDQ (4.42 g, 19.5 mmol) et de PPh₃ (5.10 g, 19.4 mmol) dans le CH₂Cl₂ (120 mL), on ajoute le TBABr (6.26 g, 19.4 mmol) au mélange réactionnel. Le tout est agité pendant 15 minutes. La solution de **5** (5.67 g, 16.2 mmol) dans le CH₂Cl₂ (40 mL) est ajouté au milieu réactionnel et elle est agitée 15 minutes de plus. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (10% EtOAc\Hexane) pour donner une huile (4.94 g, 74% rend.). *R_f*: 0,40 (5% EtOAc\Hexane); IR: 2941, 2864, 1462, 1103, 882 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.11 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 3.72 (t, *J* = 6 Hz, 2H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-), 3.40 (t, *J* = 7 Hz, 2H, -CH₂CH₂Br), 2.75 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-), 2.69 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄CH₂-), 2.20-2.13 (m, 2H, -CH₂CH₂Br), 1.89-

1.82 (m, 2H, TIPS OCH_2CH_2 -), 1.10-1.07 (m, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2$ -); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 140.3, 139.5, 129.0, 128.8, 63.0, 35.1, 34.7, 34.0, 33.6, 32.1, 18.4, 12.4; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{BrOSi}$: 413.18698; Obtenu : 413.18723.



2,2-Difluoro-*N*-méthoxy-*N*-méthylacétamide (61)

À un mélange de difluoroacétate d'éthyle (500 μL , 4.76 mmol) et de chlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine (801 mg, 8.04 mmol) dans le THF (35 mL) à -78°C , on ajoute le chlorure d'isopropylmagnésium (5 mL, 13.8 mmol) goutte-à-goutte sans que la température interne du mélange réactionnel ne varie de plus de 5°C . Le mélange résultant est réchauffé à 0°C , puis agité pendant une heure. On ajoute ensuite une solution saturée de NH_4Cl (25 mL) au mélange réactionnel à 0°C . Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 25 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (30 mL), 10% HCl (30 mL), une solution saturée en NaHCO_3 (30 mL) et NaCl (30 mL) puis séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile incolore (298 mg, 45% rend.). R_f : 0.20 (25% EtOAc\Hexane); IR: 1694, 1464, 1340, 1150, 1058, 982, 933 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.28 (t, $J = 54$ Hz, 1H, $\text{F}_2\text{CHC}(\text{O})$ -), 3.76 (s, 3H, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$), 3.26 (s, 3H, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 162.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 27$ Hz), 106.7 (t, $J_{\text{C-F}} = 245$ Hz), 62.6, 32.6; RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -127.4 (d, 54 Hz); HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_4\text{H}_8\text{F}_2\text{NO}_2$: 140.0516; Obtenu : 140.0517.



[3-(4-(3-Iodopropyl)phényl)propoxy]triisopropylsilane (62)

Au mélange du bromoalcane **59** (4.94 g, 12.0 mmol) dans l'acétonitrile (120 mL), on ajoute l'iodure de sodium (9.83 g, 65.6 mmol) et le 15-Crown-5 (50 μL , 0.25 mmol). Le tout est surmonté d'un réfrigérant et chauffé à reflux pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur un verre fritté en lavant avec de l'éther (3 X 30 mL). Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (3% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide incolore (4.78 g, 87 % rend.). R_f : 0,60 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2940, 2864, 1462, 1102, 1066, 882, 680 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7.14 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.75 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2-$), 3.20 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 2.75-2.70 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.15 (qn, 2H, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$), 1.92-1.85 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 1.13-1.09 (m, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 139.9, 137.2, 128.3, 128.1, 62.2, 35.4, 34.6, 34.4, 31.3, 17.7, 11.7, 6.16; HRMS-CI : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{IOSi}$: 461.17311; Obtenu : 461.17357.



1,1-Difluoro-5-[4-(3-triisopropylsilyloxypropyl)phényl]pentan-2-one (60)

À un mélange de l'iodoalcane **62** dans un mélange [3:2] (*n*-Pentane:Éther) (60 mL) à -78 °C, on ajoute le *t*-BuLi (18.0 mL, 15.3 mmol) goutte-à-goutte sans que la température interne du mélange réactionnel ne varie de plus de 5 °C. Le tout est agité 5 min. à -78 °C. Le mélange résultant est réchauffé à la température ambiante, puis agité pendant une heure. Le mélange réactionnel est ramené à -78 °C et on ajoute la solution de 2,2-difluoro-*N*-méthoxy-*N*-méthylacétamide X (975 mg, 7.01 mmol) dans un mélange [3:2] (*n*-Pentane:Éther) (15 mL), goutte-à-goutte sans que la température interne du mélange réactionnel ne varie de plus de 5 °C. Le tout est agité pour 5 min à -78 °C. Le mélange

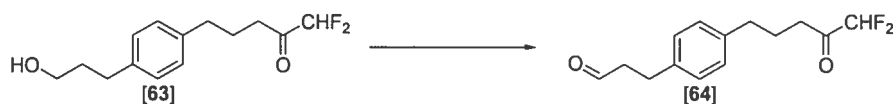
résultant est réchauffé à 0 °C puis agité pour 30 minutes. On ajoute ensuite une solution saturée de NH₄Cl (65 mL) au mélange réactionnel à 0 °C. Le milieu est réchauffé à la température ambiante. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'EtOAc (3 X 40 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de 1N HCl (40 mL), de l'eau (40 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (40 mL) et NaCl (40 mL) et séchées sur du MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile incolore (2.36 g, 78% rend.). *R_f*: 0,30 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2942, 2865, 1728, 1463, 1103, 1064, 882, 687 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.12 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 5.68 (t, *J* = 54 Hz, 1H, -C(O)CHF₂), 3.76 (t, *J* = 6 Hz, 2H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-), 2.75-2.65 (m, 6H, -CH₂C₆H₄CH₂CH₂CH₂C(O)CHF₂), 2.04-1.97 (m, 2H, -C₆H₄CH₂CH₂-), 1.92-1.86 (m, 2H, TIPSOCH₂CH₂-), 1.14-1.10 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 199.3 (t, *J* = 26 Hz), 139.8, 137.8, 128.3, 128.0, 109.5 (t, *J* = 253 Hz), 62.2, 34.9, 34.4, 34.0, 31.3, 23.6, 17.7, 11.7; RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -127.4 (d, 46 Hz); HRMS-Cl: Calculé pour [M+H]⁺ C₂₃H₃₉F₂O₂Si: 413.26819; Obtenu: 413.26804.



1,1-Difluoro-5-[4-(3-hydroxypropyl)phényl]pentan-2-one (63)

À une solution de **60** (2.21 g, 5.36 mmol) dans le MeCN (55 mL), on ajoute la solution de HF (48% *wt* dans H₂O) (2.00 mL, 55.6 mmol). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heures), le mélange réactionnel est transvidé dans une solution saturée de NaHCO₃ (60 mL). Le tout est agité pendant 30 minutes. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 45 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (40 mL), puis une solution saturée en NaHCO₃ (40 mL) et NaCl (40 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (25% EtOAc\Hexane)

pour donner une huile (1.03 g, 75% rend.). R_f : 0,15 (25% EtOAc\Hexane); IR: 3388, 2934, 2864, 1726, 1515, 1396, 1253, 1048, 911, 730 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.70 (t, $J = 54$ Hz, 1H, $-\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$), 3.69 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2-)$), 2.73-2.63 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$), 2.04-1.86 (m, 5H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 200.2 (t, $J = 26$ Hz), 140.1, 138.9, 129.0, 128.9, 110.2 (t, $J = 253$ Hz), 62.6, 35.8, 34.8, 34.6, 32.1, 24.3; RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -127.5 (d, 54 Hz); HRMS-Cl: Calculé pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NaO}_2$: 279.11671; Obtenu : 279.11653.



3-[4-(5,5-Difluoro-4-oxopentyl)phényl]propanal (64)

À une solution de DMP (1.61 g, 3.80 mmol) dans le CH_2Cl_2 (30 mL), on ajoute la solution de l'alcool **63** (943 mg, 3.68 mmol) dans le CH_2Cl_2 (10 mL). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heures), une solution de (1:1) [10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3:\text{NaHCO}_3$ (sat.)] (50 mL) est ajouté au mélange. Le tout est agité jusqu'à ce que les deux phases soient claires. Les phases sont ensuite séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaHCO_3 (30 mL) et NaCl (30 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile limpide (851 mg, 91% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0,30 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2933, 1743, 1720, 1515, 1404, 1060, 1019 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (s, 1H, OHCCH_2-), 7.15 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.68 (t, $J = 54$ Hz, 1H, $-\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$), 2.96 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.79 (t, $J = 8$ Hz, 2H, OHCCH_2-), 2.69 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.65 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CHF}_2$), 2.02-1.94 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 202.2, 200.0 (t, $J = 26$ Hz), 139.4, 138.6, 129.1, 128.8, 110.2 (t, $J = 253$ Hz), 45.7, 35.7, 34.7, 28.1, 24.2; RMN ^{19}F

(282 MHz, CDCl₃) δ -127.5 (d, 54 Hz); HRMS-Cl: Calculé pour [M+Na]⁺ C₁₄H₁₆F₂NaO₂: 277.10106; Obtenu : 277.10153.



[3-(4-(2-(2-Méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)éthyl)phényl)propoxy]triisopropylsilane (65)

Au mélange de la cétone **11** (4.33 g, 12.0 mmol) dans le toluène (120 mL), on ajoute l'éthylène glycol (1.35 mL, 24.2 mmol) et le *p*-TsOH (52 mg, 0.27 mmol). On surmonte le ballon avec un réfrigérant et un collecteur d'eau Dean-Stark. On chauffe à reflux pendant 12 heures. Le mélange résultant est refroidi à la température ambiante. On ajoute de l'eau (60 mL). Les phases sont ensuite séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (70 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (70 mL) et NaCl (70 mL) et séchées sur du MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile jaunâtre (4.23 g, 87 % rend.). R_f : 0,60 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2943, 2866, 1514, 1463, 1378, 1106, 1059 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (s, 4H, -C₆H₄-), 4.07-3.97 (m, 4H, -CH₂C(-OCH₂CH₂O-)CH₃), 3.76 (t, J = 6 Hz, 2H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-), 2.77-2.70 (m, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 2.03-1.98 (m, 2H, -C₆H₄CH₂CH₂-), 1.94-1.84 (m, 2H, -CH₂CH₂C₆H₄-), 1.42 (s, 3H, -CH₂C(-OCH₂CH₂O-)CH₃), 1.15-1.09- (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 140.2, 139.8, 128.9, 128.6, 110.2, 65.2, 63.1, 41.6, 35.2, 32.1, 30.3, 24.4, 18.5, 12.5; Analyse élémentaire: Calculé pour C₂₄H₄₂O₃Si: C, 70.88; H, 10.41; Obtenu : C, 70.89; H, 10.91.



3-[4-(2-(2-Méthyl-1,3-dioxolan-2-yl)éthyl)phényl]propan-1-ol (66)

À une solution de l'acétal **65** (3.48 g, 8.56 mmol) dans le THF (90 mL), on ajoute la solution de TBAF (1.0M dans le THF) (8.6 mL, 8.60 mmol). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), on ajoute une solution de 10% HCl (12 mL) et le tout est agité pendant 30 minutes. Les phases sont séparées, puis on extrait le produit avec de l'éther (3 X 45 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (50 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (50 mL) et NaCl (50 mL) puis séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (20% EtOAc/Hexane) pour donner une huile jaune (1.33 g, 62% rend.). *R_f*: 0,15 (25% EtOAc/Hexane); IR: 3387, 2936, 2879, 1515, 1377, 1218, 1056, 754 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (s, 4H, -C₆H₄-), 4.05-3.96 (m, 4H, -CH₂C(-OCH₂CH₂O-)CH₃), 3.69 (t, *J* = 6 Hz, 2H, HOCH₂-), 2.74-2.67 (m, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 2.01-1.95 (m, 2H, -C₆H₄CH₂CH₂-), 1.93-1.85 (m, 2H, -CH₂CH₂C₆H₄-), 1.70 (br s, 1H, HOCH₂-), 1.40 (s, 3H, -CH₂C(-OCH₂CH₂O-)CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 140.0, 139.6, 128.9, 128.8, 110.2, 65.2, 62.7, 41.5, 34.7, 32.1, 30.2, 24.4; HRMS-CI : Calculé pour [M+H]⁺ C₁₅H₂₃O₃ : 251.16417; Obtenu : 251.16344.



2-[4-(3-Bromopropyl)phénéthyl]-2-méthyl-1,3-dioxolane (67)

À un mélange de DDQ (1.27 g, 5.49 mmol) et de PPh₃ (1.31 g, 4.95 mmol) dans le CH₂Cl₂ (35 mL) on ajoute le TBABr (1.64 g, 5.09 mmol) au mélange réactionnel et le

tout est agité pendant 15 minutes. On ajoute la solution de l'alcool primaire **66** (976 mg, 3.90 mmol) dans le CH_2Cl_2 (5 mL) au mélange réactionnel et le tout est agité pendant 15 minutes de plus. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide incolore (1.18 g, 97% rend.). R_f : 0,20 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2981, 2934, 2878, 1515, 1375, 1242, 1219, 1135, 1054, 861 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.13 (m, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 4.06-3.97 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-)\text{CH}_3$), 3.42 (t, $J = 6$ Hz, 2H, BrCH_2-), 2.80-2.70 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.23-2.14 (m, 2H, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2-$), 2.02-1.97 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.42 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-)\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 140.4, 138.3, 129.0, 128.9, 110.1, 65.2, 41.5, 34.7, 34.0, 33.7, 30.3, 24.5; Analyse élémentaire : Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrO}_2$: C, 57.52; H, 6.76; Obtenu : C, 57.69; H, 6.75; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrO}_2$: 313.07977; Obtenu : 313.08013.



4-[4-(3-Bromopropyl)phényl]butan-2-one (**68**)

À un mélange de DDQ (2.68 g, 11.8 mmol) et de PPh_3 (3.22 g, 12.3 mmol) dans le CH_2Cl_2 (75 mL), on ajoute le TBABr (3.68 g, 11.4 mmol) au mélange réactionnel et le tout est agité pendant 15 minutes. Ensuite, on ajoute la solution de l'alcool primaire **14** (1.90 g, 9.22 mmol) dans le CH_2Cl_2 (15 mL) au milieu réactionnel. Le mélange est agité pendant 15 minutes. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (1.79 g, 72% rend.). R_f : 0,35 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2930, 1713, 1515, 1428, 1354, 1159, 805 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.41 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2-$), 2.89 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.79-2.74 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.20-2.13 (m, 2H, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2-$), 2.17 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); RMN

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 207.6, 138.4, 137.9, 128.3, 128.1, 44.8, 33.8, 33.2, 32.8, 29.7, 28.9; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrO}$: 269.05355; Obtenu : 269.05354.



4-[4-(3-Iodopropyl)phényl]butan-2-one (69)

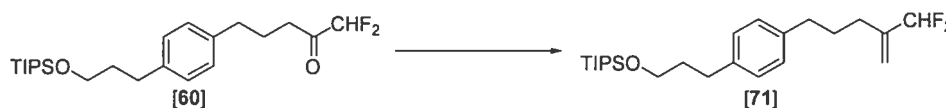
Au mélange du bromoalcane **68** (1.69 g, 6.29 mmol) dans l'acétonitrile (65 mL), on ajoute de l'iodure de sodium (5.24 g, 34.9 mmol) et du 15-Crown-5 (30 μL , 0.15 mmol). On surmonte le montage d'un réfrigérant et on chauffe à reflux pendant 12 heures. Le mélange est filtré sur un verre fritté en lavant avec de l'éther (3 X 30 mL). Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (10% EtOAc\Hexane) pour donner une huile jaunâtre (1.74 g, 88 % rend.). R_f : 0,40 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2928, 1715, 1515, 1422, 1364, 1214, 1161 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 3.18 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.91-2.87 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.79-2.75 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.71 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.17 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.07-2.15 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 207.6, 138.4, 137.8, 128.3, 128.1, 44.8, 35.4, 34.5, 29.7, 28.9, 6.1; HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{IO}$: 317.03968; Obtenu : 317.03968.



2-[4-(3-Iodopropyl)phénéthyl]-2-méthyl-1,3-dioxolane (70)

Au mélange de l'iodoalcane **69** (1.74 g, 5.51 mmol) dans le benzène (55 mL), on ajoute l'éthylène glycol (629 μL , 11.1 mmol) et le *p*-TsOH (44 mg, 0.23 mmol). On surmonte le

montage avec un réfrigérant et un collecteur d'eau Dean-Stark. On chauffe à reflux pendant 12 heures. Le mélange résultant est refroidi à la température ambiante. On ajoute ensuite de l'eau (40 mL). Les phases sont ensuite séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (40 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (40 mL) et NaCl (40 mL) et séchées sur du MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile légèrement jaune (1.89 g, 95% rend.) ne nécessitant aucune purification. *R_f*: 0,50 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2932, 2876, 1514, 1375, 1213, 1055, 862 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 4.05-3.97 (m, 4H, -CH₂C(-OCH₂CH₂O-)CH₃), 3.19 (t, *J* = 7 Hz, 2H, ICH₂CH₂-), 2.74-2.70 (m, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 2.18-2.10 (m, 2H, ICH₂CH₂-), 2.01-1.96 (m, 2H, -CH₂C(-OCH₂CH₂O-)CH₃), 1.47 (s, 3H, -CH₂C(-OCH₂CH₂O-)CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139.7, 137.4, 128.2, 128.1, 109.3, 64.4, 40.7, 35.4, 34.6, 29.5, 23.7, 6.22; HRMS-CI : Calculé pour [M+H]⁺ C₁₅H₂₂IO₂ : 361.06590; Obtenu : 361.06611.



[3-(4-(4-(Difluorométhyl)pent-4-ènyle)phényl)propoxy]triisopropylsilane (71)

Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (69 mg, 0.36 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphonium (132 mg, 0.360 mmol) dans le THF (2 mL) est agité pendant une heure. Ensuite, on ajoute la solution de **60** (130 mg, 0.32 mmol) dans le THF (3 mL). Le tout est agité pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (0.5% Et₂O\Hexane) pour donner une huile incolore (116 mg, 90% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (8 mg, 0.009 mmol) et de triphénylphosphine (95 mg, 0.36 mmol), on ajoute la solution de **60** (134 mg, 0.325 mmol) dans le THF (4 mL) et l'isopropanol (30 μL, 0.36 mmol). À la solution rouge

résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (105 μL , 0.456 mmol). Le tout est agité pendant deux heures. On ajoute de l'Oxone[®] (240 mg) et du NaHCO_3 (33 mg) et on chauffe le mélange résultant à 60 °C pour deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (0.5% $\text{Et}_2\text{O}\backslash\text{Hexane}$) pour donner une huile limpide (112 mg, 84 % rend.). R_f : 0,60 (10% $\text{EtOAc}\backslash\text{Hexane}$); IR: 2924, 2865, 1462, 1098, 1026, 882, 680 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 6.07 (t, $J = 56$ Hz, 1H, $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CHF}_2$), 5.42 (s, 1H, $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CHF}_2$), 5.27 (s, 1H, $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CHF}_2$), 3.78 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2-$), 2.78-2.67 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.28 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CHF}_2$), 1.97-1.85 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.17-1.12 (m, 21H, $((\text{CH}_3)_2\text{CH})_3\text{SiOCH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 143.0 (t, $J = 21$ Hz), 140.3, 139.6, 129.0, 128.8, 117.4 (t, $J = 10$ Hz), 116.9 (t, $J = 238$ Hz), 63.1, 35.5, 35.2, 32.2, 29.7, 28.6, 18.5, 12.5; RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -116.0 (d, 56 Hz); HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{OSi}$: 411.28893; Obtenu : 411.28823.



1-(But-3-ènyl)-4-[4-(difluorométhyl)pent-4-ènyl]benzène (72)

Un mélange de NaHMDS (76 mg, 0.40 mmol) et de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (139 mg, 0.380 mmol) dans le THF (3 mL) et agité à la température ambiante pendant une heure. On ajoute la solution de l'aldéhyde **64** (88 mg, 0.34 mmol) dans le THF (2 mL) et le tout est agité pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (0.5% $\text{Et}_2\text{O}\backslash\text{Hexane}$) pour donner une huile (48 mg, 55% rend.). R_f : 0,60 (10% $\text{EtOAc}\backslash\text{Hexane}$); IR: 2931, 1515, 1420, 1096, 1021, 912 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 6.03 (t, $J = 56$ Hz, 1H, $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CHF}_2$), 5.89 (ddt, $J = 17, 10, 7$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 5.38 (s, 1H, $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CHF}_2$), 5.24 (s, 1H, $-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CHF}_2$), 5.10-4.99 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 2.73-

2.64 (m, 4H, $-CH_2C_6H_4CH_2-$), 2.42-2.37 (m, 2H, $H_2C=CHCH_2-$), 2.24 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-CH_2C(=CH_2)CHF_2$), 1.90-1.82 (m, 2H, $-C_6H_4CH_2CH_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.0 (t, $J = 20$ Hz), 139.8, 139.7, 138.6, 128.8, 128.7, 117.4 (t, $J = 10$ Hz), 116.8 (t, $J = 238$ Hz), 115.3, 36.0, 35.46, 35.37, 29.7, 28.5; RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ -116.0 (d, 56 Hz); HRMS-CI : Calculé pour $[M+Ag]^+ C_{16}H_{20}AgF_2$: 357.0581; Obtenu : 357.0578.



3-[4-(4-(Difluorométhyl)pent-4-ènyl)phényl]propanal (73)

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (10 mg, 0.011 mmol) et de triphénylphosphine (109 mg, 0.420 mmol), on ajoute la solution de **64** (99 mg, 0.39 mmol) dans le THF (5 mL) et l'isopropanol (35 μ L, 0.46 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (100 μ L, 0.560 mmol). Le tout est agité deux heures, sous argon à la température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (0.5% Et_2O /Hexane) pour donner une huile limpide (35 mg, 35 % rend.). R_f : 0,15 (10% $EtOAc$ /Hexane); IR: 2931, 1724, 1516, 1355, 1095, 1018 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H, $OHCCH_2-$), 7.14 (s, 4H, $-C_6H_4-$), 6.03 (t, $J = 56$ Hz, 1H, $-C(=CH_2)CHF_2$), 5.38 (s, 1H, $-C(=CH_2)CHF_2$), 5.29 (br s, 1H, $-C(=CH_2)CHF_2$), 2.96 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-CH_2C_6H_4-$), 2.82-2.78 (m, 2H, $OHCCH_2-$), 2.65 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-C_6H_4CH_2-$), 2.23 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-CH_2C(=CH_2)CHF_2$), 1.89-1.81 (m, 2H, $-C_6H_4CH_2CH_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 201.4, 142.1 (t, $J = 21$ Hz), 139.6, 137.4, 128.3, 127.9, 116.8 (t, $J = 10$ Hz), 116.1 (t, $J = 238$ Hz), 45.0, 34.6, 28.8, 27.7, 27.3; RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ -116.0 (d, 56 Hz); HRMS-CI : Calculé pour $[M+Ag]^+ C_{15}H_{18}AgF_2O$: 359.0380; Obtenu : 359.0382.



1-Bromo-4-[4-(3-triisopropylsilyloxypropyl)phényl]butan-2-one (75)

À un mélange de diisopropylamine (3.10 mL, 22.1 mmol) dans le THF (120 mL) à -78 °C, on ajoute le *n*-BuLi (9.00 mL, 22.5 mmol) goutte-à-goutte sans que la température interne du mélange réactionnel ne varie de plus de 5 °C. Le mélange résultant est agité pendant 5 min. à -78 °C. Le milieu réactionnel est réchauffé à 0 °C et agité pendant 30 minutes. Le mélange résultant est ramené à -78 °C et on ajoute la méthylcétone **11** (6.37 g, 17.6 mmol) dans le THF (30 mL), goutte-à-goutte sans que la température interne du mélange réactionnel ne varie de plus de 5 °C. Le tout est agité pendant 30 min. à -45 °C. De nouveau, le mélange réactionnel est ramené à -78 °C et on ajoute le TMSCl (2.80 mL, 22.1 mmol). Le milieu est réchauffé à température ambiante et il est agité pendant 2 heures. On ajoute de l'eau (50 mL) au milieu résultant. Les phases sont ensuite séparées, et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaCl (50 mL) et séchées sur du MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite.

Au mélange d'éther énol silylé brut dans le THF (130 mL) à 0 °C, on ajoute le NBS (3.89 g, 21.9 mmol). Le mélange résultant est agité pendant 30 min. puis réchauffé à la température ambiante. On agite 30 minutes de plus. Les phases sont ensuite séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaHCO₃ (60 mL) et NaCl (60 mL) et séchées sur du MgSO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile jaune (4.93 g, 64% rend.). R_f : 0,60 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2941, 2864, 1717, 1463, 1104, 1068, 882 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.13 (d, $J = 8$ Hz, 2H, -C₆H₄-), 3.87 (s, 2H, -C(O)CH₂Br), 3.74 (t, $J = 6$ Hz, 2H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-), 2.91-3.03 (m, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 2.70 (t, $J = 8$ Hz, 2H, -C₆H₄CH₂CH₂-), 1.91-1.82 (m, 2H,

$-CH_2CH_2C_6H_4-$), 1.10-1.05 (m, 21H, $((CH_3)_2CH)_3SiOCH_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 201.0, 140.1, 137.1, 128.4, 127.8, 62.6, 41.2, 34.3, 34.0, 31.3, 29.2, 17.7, 11.6; HRMS-Cl : Calculé pour $[M+Na]^+$ $C_{22}H_{37}BrNaO_2Si$: 463.16384; Obtenu : 463.16429.



1-Fluoro-4-[4-(3-triisopropylsilyloxypropyl)phényl]butan-2-one (74)

À un mélange de la bromométhylcétone **75** (4.93 g, 11.2 mmol) dans l'acétonitrile (125 mL), on ajoute le fluorure de potassium (6.69 g, 115 mmol) et le 18-Crown-6 (99 mg, 0.37 mmol). On surmonte le montage d'un réfrigérant et on chauffe à reflux pendant 12 heures. Ensuite, le mélange est filtré sur un verre fritté en lavant avec de l'éther (3 X 40 mL). Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile (3.52 g, 83% rend.). R_f : 0,55 (25% EtOAc\Hexane); IR: 2941, 2865, 1728, 1462, 1104, 964, 882, 682 cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-C_6H_4-$), 7.12 (d, $J = 8$ Hz, 2H, $-C_6H_4-$), 4.78 (d, $J = 48$ Hz, 2H, $-CH_2C(O)CH_2F$), 3.74 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $((CH_3)_2CH)_3SiOCH_2-$), 2.96-2.86 (m, 4H, $-CH_2C_6H_4CH_2-$), 2.70 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $-C_6H_4CH_2CH_2-$), 2.15-1.83 (m, 2H, $-CH_2CH_2C_6H_4-$), 1.04-1.14 (m, 21H, $((CH_3)_2CH)_3SiOCH_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 206.6 (d, $J = 19$ Hz), 140.8, 138.0, 129.1, 128.6, 85.4 (d, $J = 185$ Hz), 63.0, 40.4, 35.1, 32.1, 28.7, 18.5, 12.4; RMN ^{19}F (282 MHz, $CDCl_3$) δ -116.1 (t, 48 Hz); HRMS-Cl : Calculé pour $[M+H]^+$ $C_{22}H_{38}FO_2Si$: 381.26196; Obtenu : 381.26225.



1-Fluoro-4-[4-(3-hydroxypropyl)phényl]butan-2-one (76)

À une solution de **74** (2.50 g, 6.57 mmol) dans le MeCN (70 mL), on ajoute la solution de HF (48% *wt* dans H₂O) (2.40 mL, 66.8 mmol). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), on ajoute ensuite une solution de NaHCO₃ saturée (40 mL) et le tout est agité pendant 30 minutes. Les phases sont ensuite séparées et on extrait la phase organique avec de l'éther (3 X 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (50 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (50 mL) et NaCl (50 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (30% EtOAc\Hexane) pour donner une huile jaune limpide (1.22 g, 83% rend.). *R_f*: 0,20 (30% EtOAc\Hexane); IR: 3388, 2934, 2864, 1726, 1396, 1253, 1152, 1047, 730 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 4H, -C₆H₄-), 4.77 (d, *J* = 48 Hz, 2H, -CH₂C(O)CH₂F), 3.66 (t, *J* = 6 Hz, 2H, HOCH₂-), 2.94-2.90 (m, 2H, -C₆H₄CH₂-), 2.88-2.83 (m, 2H, -CH₂C₆H₄-), 2.70-2.66 (m, 2H, -CH₂C(O)CH₂F), 2.03 (s, 1H, HOCH₂-), 1.91-1.84 (m, 2 H, HOCH₂CH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 205.9 (d, *J* = 19 Hz), 139.5, 137.4, 128.3, 128.0, 84.6 (d, *J* = 185 Hz), 61.7, 39.6, 33.9, 31.3, 27.9 (d, *J* = 2 Hz); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -228.0 (tt, *J* = 48, 2 Hz); HRMS-Cl : Calculé pour [M-H]⁻ C₁₃H₁₆FO₂ : 223.11398; Obtenu : 223.11455.



3-[4-(4-Fluoro-3-oxobutyl)phényl]propanal (77)

À une solution de DMP (2.67 g, 6.30 mmol) dans le CH₂Cl₂ (35 mL), on ajoute la solution de l'alcool **76** (1.21 g, 5.41 mmol) dans le CH₂Cl₂ (20 mL). Lorsque la réaction est terminée par analyse sur CCM (une heure), une solution de (1:1) [10% Na₂S₂O₃:NaHCO₃ (sat.)] (50 mL) est ajouté au mélange. Le tout est agité jusqu'à ce que les deux phases soient claires. Les phases sont ensuite séparées, et on extrait le produit avec de l'éther (3 X 30 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une

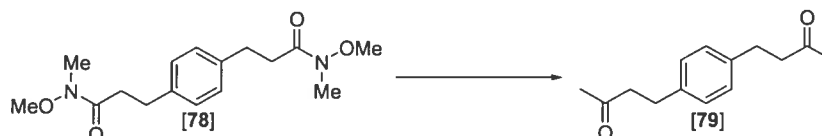
solution saturée en NaHCO_3 (30 mL) et NaCl (30 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile légèrement jaune (1.11 g, 91% rend.) ne nécessitant aucune purification. R_f : 0,20 (25% $\text{EtOAc}\backslash\text{Hexane}$); IR: 2929, 1721, 1516, 1404, 1052, 983, 820 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H, OHCCH_2 -), 7.13 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4$ -), 4.78 (d, $J = 48$ Hz, 2H, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$), 2.95-2.90 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), 2.87-2.83 (m, 2H, OHCCH_2 -), 2.79-2.75 (m, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2$ -); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 205.7 (d, $J = 19$ Hz), 201.3, 138.02, 137.98, 128.2, 128.1, 84.6 (d, $J = 185$ Hz), 44.9, 39.5, 27.8 (d, $J = 2$ Hz), 27.3; RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -228.1 (tt, $J = 48$, 2 Hz); HRMS-Cl : Calculé pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FNaO}_2$: 245.09483; Obtenu : 245.09463.



***N*-Méthoxy-3-{4-[2-(méthoxyméthylcarbamoyl)éthyl]phényl}-*N*-méthylpropionamide (78)**

À un mélange du diester **4** (2.72 g, 10.8 mmol) et de chlorure de *N,O*-diméthylhydroxylamine (4.57 g, 45.9 mmol) dans le THF (100 mL) à -78 °C, on ajoute le chlorure d'isopropylmagnésium (30.0 mL, 75.0 mmol) goutte-à-goutte sans que la température interne du mélange réactionnel ne varie de plus de 5 °C. Le mélange résultant est réchauffé à 0 °C, puis agitée pendant une heure. On ajoute ensuite une solution saturée de NH_4Cl (60 mL) au mélange réactionnel à 0 °C. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 60 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (60 mL), 10% HCl (60 mL), une solution saturée en NaHCO_3 (60 mL) et NaCl (60 mL) et séchées sur du Na_2SO_4 . Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (50% $\text{EtOAc}\backslash\text{Hexane}$) pour donner un solide blanc (2.46 g, 74% rend.). R_f : 0,45 (10% $\text{MeOH}\backslash\text{CH}_2\text{Cl}_2$); IR: 2937, 1658, 1417, 1385, 1179, 990 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4$ -), 3.61 (s,

6H, -CH₂C(O)N(CH₃)OCH₃), 3.16 (s, 6H, -CH₂C(O)N(CH₃)OCH₃), 2.94-2.90 (m, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 2.71 (br t, *J* = 8 Hz, 4H, -CH₂C(O)N(CH₃)OCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 138.9, 128,3, 61.0, 33.6, 32.0, 30.1; Analyse élémentaire: Calculé pour C₁₆H₂₄N₂O₄ : C, 62.32; H, 7.84; N, 9,08; Obtenu : C, 62.37; H, 8.07; N, 9.06.



4-[4-(3-Oxobutyl)phényl]butan-2-one (79)

À une solution de **78** (2.35 g, 7.63 mmol) dans le THF (75 mL) à -78 °C, on ajoute le l'iodure de méthylmagnésium (7.5 mL, 20.6 mmol), goutte-à-goutte sans que la température interne du mélange réactionnel ne varie de plus que ±5 °C. Le mélange résultant est réchauffé à 0 °C, puis agitée pour une heure. On ajoute ensuite une solution saturée de NH₄Cl (55 mL) au mélange réactionnel à 0 °C. Les phases sont séparées et on extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 X 50 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau (50 mL), 10% HCl (50 mL), une solution saturée en NaHCO₃ (50 mL) et NaCl (50 mL) et séchées sur du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash (40% EtOAc\Hexane) pour donner un solide blanc (1.16 g, 70% rend.). *R_f*: 0,45 (10% MeOH\CH₂Cl₂); IR: 2917, 2850, 1713, 1516, 1421, 1365, 1161 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (s, 4H, -C₆H₄-), 2.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, -CH₂C₆H₄CH₂-), 2.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, -CH₂C(O)CH₃), 2.11 (s, 6H, -CH₂C(O)CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 208.4, 139.1, 128,8, 45.5, 30.4, 29.7; HRMS-Cl : Calculé pour [M+H]⁺ C₁₄H₁₉O₂ : 219.13796; Obtenu : 219.13788.



[3-(4-(3-(Fluorométhyl)but-3-ènyl)phényl)propoxy]triisopropylsilane (80)

Une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium (84 mg, 0.43 mmol) et de bromure de méthyltriphénylphosphonium (157 mg, 0.440 mmol) dans le THF (3 mL) est agité une heure. Ensuite, on ajoute la de **74** (147 mg, 0.390 mmol) dans le THF (2 mL) et on agite le mélange réactionnel pendant deux heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (2% EtOAc\Hexane) pour donner une huile (108 mg, 74% rend.).

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (10 mg, 0.011 mmol) et de triphénylphosphine (115 mg, 0.438 mmol), on ajoute la solution de **74** (151 mg, 0.397 mmol) dans le THF (4 mL) et l'isopropanol (35 μ L, 0.44 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (130 μ L, 0.555 mmol). Le tout est agité pendant deux heures. On ajoute de l'Oxone[®] (300 mg) et du NaHCO₃ (40 mg) et on chauffe le mélange résultant à 60 °C pour une heure. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% EtOAc\Hexane) pour donner une huile limpide (137 mg, 81 % rend.). R_f : 0,90 (30% EtOAc\Hexane); IR: 2941, 2865, 1463, 1102, 1066, 995, 882, 816, 680 cm^{-1} ; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (d, J = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 7.13 (d, J = 8 Hz, 2H, -C₆H₄-), 5.16 (br s, 1H, -C(=CH₂)CHF₂), 5.06 (s, 1H, -C(=CH₂)CHF₂), 4.84 (d, J = 47 Hz, 2H, -C(=CH₂)CH₂F), 3.76 (t, J = 6 Hz, 2H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-), 2.84-2.80 (m, 2H, -C₆H₄CH₂-), 2.75-2.71 (m, 2H, -CH₂C₆H₄-), 2.44 (t, J = 8 Hz, 2H, -CH₂C(=CH₂)CHF₂), 1.93-1.85 (m, 2H, -CH₂CH₂C₆H₄-), 1.14-1.10 (m, 21H, ((CH₃)₂CH)₃SiOCH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (d, J = 14 Hz), 139.6, 138.4, 128.2, 127.9, 112.8 (d, J = 10 Hz), 85.1 (d, J = 167 Hz), 62.3, 34.4, 33.7 (d, J = 2 Hz), 33.3, 31.3, 17.7, 11.7; RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -215.8 (td, J = 47, 3 Hz); HRMS-CI : Calculé pour [M+H]⁺ C₂₃H₄₀FOSi : 379.2830; Obtenu : 379.2818.



1-(But-3-ényl)-4-[3-(fluorométhyl)but-3-ényl]benzène (81)

Une solution de NaHMDS (90 mg, 0.46 mmol) et de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (168 mg, 0.46 mmol) dans le THF (3 mL) est agité à la température ambiante pendant une heure. On ajoute la solution de l'aldéhyde **77** (92 mg, 0.41 mmol) dans le THF (2 mL) et le mélange est agité deux heures de plus. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (0.5% EtOAc\Hexane) pour donner une huile (32 mg, 35% rend.). R_f : 0,60 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2926, 2857, 1640, 1515, 1441, 994, 910, 818, 632 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 5.89 (ddt, $J = 17, 10, 7$ Hz, 1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 5.15 (br s, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{F}$), 5.05 (br s, 1H, $-\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{F}$), 5.16-5.10 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$), 4.83 (d, $J = 78$ Hz, 2H, $-\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2\text{F}$), 2.81 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 2.72 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$), 2.46-2.37 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2-$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 144.6 (d, $J = 14$ Hz), 139.9, 139.4, 138.6, 128.8, 128.6, 115.3, 113.5 (d, $J = 10$ Hz), 85.9 (d, $J = 167$ Hz), 36.0, 35.4, 34.1 (d, $J = 2$ Hz), 34.0; RMN ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ -215.8 (td, $J = 47, 3$ Hz); HRMS-CI : Calculé pour $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{AgF}$: 325.0510; Obtenu : 325.0516.



4-[4-(But-3-ényl)phényl]-1-fluorobutan-2-one (82)

À un mélange de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (12 mg, 0.014 mmol) et de triphénylphosphine (146 mg, 0.560 mmol), on ajoute la solution de **77** (111 mg, 0.500 mmol) dans le THF (5 mL) et l'isopropanol (45 μL , 0.59 mmol). À la solution rouge résultante est ajoutée une solution de triméthylsilyldiazométhane dans l'éther (125 μL ,

0.700 mmol). Le tout est agité deux heures, à la température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit purifié par chromatographie flash avec un dépôt solide (1% Et₂O\Hexane) pour donner une huile limpide (46 mg, 41% rend.). R_f: 0,20 (10% EtOAc\Hexane); IR: 2927, 1740, 1727, 1516, 1438, 1053, 995, 913, 718 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (s, 4H, -C₆H₄-), 5.88 (ddt, *J* = 17, 10, 6 Hz, 1H, H₂C=CHCH₂-), 5.10-4.99 (m, 2H, H₂C=CHCH₂-), 4.80 (d, *J* = 48 Hz, 2H, -C(O)CH₂F), 2.98-2.88 (m, 4H, -C₆H₄CH₂CH₂-), 2.71 (t, *J* = 8 Hz, 2H, -CH₂C₆H₄-), 2.45-2.35 (m, 2H, H₂C=CHCH₂-); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 206.7 (d, *J* = 20 Hz), 140.3, 138.5, 138.2, 129.1, 128.7, 115.4, 85.5 (d, *J* = 185 Hz), 40.4, 35.9, 35.3, 28.7 (d, *J* = 2 Hz); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) δ -228.0 (tt, *J* = 48, 2 Hz); HRMS-CI : Calculé pour [M-H]⁻ C₁₄H₁₆FO : 219.11907; Obtenu : 219.11908.

Références

-
- ¹ Pour la synthèse totale; (a) (-)-Periplanone B : Kuwahara, S.; Mori, K. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8057-8082. (b) 3-méthyl- α -Himachalene : Takuya, T.; Masahiko, B.; Mori, K. *Synthesis* **2000**, 1852-1862. (c) (-)-Grandisol : Meyers, A. I.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 306-307. (d) Acétate de 3-méthyl-6-(prop-1-èn-2-yl)-déca-3,9-diènyle : Baudouy, R.; Prince, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2067-2074.
- ² Synthèse totale de la Forskolin, voir : Nicolaou, K. C.; Kubota, S.; Li, W. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 512.
- ³ (a) Kelly, S. E. dans *Alkene Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. I, p. 729. (b) Williams, J. M. J. dans *Preparation of Alkenes: A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, U.K., **1996**.
- ⁴ (a) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57. (b) Wittig, G. Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330.
- ⁵ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- ⁶ (a) Présentation des différents mécanismes de la réaction de Wittig, voir : (a) Johnson, A. W. dans *Ylides and Imines of Phosphorus*, John Wiley & Sons, Weinheim, Germany, **1993**. (b) Kolodiazhnyi, O. J. dans *Phosphorus Ylides : Chemistry and Applications in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **1999**.

- 7 Bétaïne est le nom donné à un acide aminé, de structure chimique :
(CH₃)₃N⁺CH₂CO₂⁻, que l'on trouve dans le sucre de betterave (*beta*, latin,
betterave) et qui existe sous forme d'un zwitterion.
- 8 Schlosser, M. *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 1-30.
- 9 Pour un exemple, voir : Neumann, R. A.; Berger, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**,
1085-1087.
- 10 (a) Vedejs, E.; Meier, G. P.; Snoble, K. A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2823-
2831. (b) Vedejs, E.; Snoble, K. A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5778-5779.
- 11 (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**,
107, 217-226. (b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.;
Almond, H. R. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1068-1070. (c) Maryanoff, B. E.;
Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*
1986, *108*, 7664-7678.
- 12 Pour l'isolation des 1,2-oxaphosphétanes pentacoordinés, voir : Kawashima, T.;
Okazaki, R. *Synlett* **1996**, 600-608 et les références qui y sont citées.
- 13 Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3948-3958.
- 14 N.d.tr. de l'allemand "zwitterion" signifie littéralement "ion double", espèce
ionique qui porte simultanément une charge positive et une charge négative.
- 15 Pour une discussion mécanistique détaillée, voir : Vedejs, E.; Peterson, M. J.
Topics in Stereochemistry **1994**, *21*, 1-157.
- 16 Voir la référence 15.

-
- ¹⁷ Étude sur l'effet du contre-ion lithium, voir : Schröder, U.; Berger, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2601-2604.
- ¹⁸ Reitz, A. B.; Nortey, S. O.; Jordan, A. D.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3302-3308.
- ¹⁹ (a) Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784. (b) Pour une revue, voir : Barrett, A. G. M.; Hill, J. M.; Wallace, E. M.; Flygare, J. A. *Synlett* **1991**, 764-770.
- ²⁰ Pour une revue des conditions réactionnelles, voir : Anger, D. J. *Org. React.* **1990**, *38*, 1-219.
- ²¹ Pour la synthèse stéréocontrôlée de l'isomère *E* ou *Z*, voir : Anger, D. J. *Synthesis* **1984**, 384-398.
- ²² Van Staden, F. L.; Gravestock, D.; Anger, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200.
- ²³ Jonhson, C. R.; Tait, B. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 281-283.
- ²⁴ (a) Kocieński, P. J. dans *Reductive Elimination, Vicinal Deoxygenation and Vicinal Desilylation*; Trost, B. M., Fleming, I., *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. VI, p. 975-1010. (b) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.
- ²⁵ (a) Gueyrard, D.; Haddoub, R.; Salem, A.; Bacar, N. S.; Goekjian, P. G. *Synlett* **2005**, *3*, 520-522. (b) Pour un autre exemple, voir : Sowerby, R. L.; Coates, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4758-4759.

-
- ²⁶ Johnson, C. R.; Shanklin, J. R.; Kirchhoff, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6462-6463.
- ²⁷ Johnson, C. R.; Kirchhoff, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3602-3607.
- ²⁸ Pour un exemple de résolution utilisant la méthylation de Johnson, voir : Johnson, C. R.; Meanwell, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7667-7669.
- ²⁹ Pour des exemples d'oléfination utilisant le bore, voir : (a) Pelter, A.; Buss, D.; Colclough, E.; Singaram, B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7077-7103. (b) Pelter, A.; Smith, K.; Elgendy, S. M. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7119-7132.
- ³⁰ Pour des exemples d'oléfination utilisant le molybdène, voir : Kauffmann, T; Ennen, B.; Sander, J.; Wieschollek, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 244-245.
- ³¹ Pour des exemples d'oléfination utilisant le zirconium, voir : Clift, S. M.; Schartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8300-8301.
- ³² Pour des exemples d'oléfination utilisant le tungstène, voir : (a) Agüero, A.; Kress, J.; Osborn, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 531. (b) Freudenberger, J. H.; Shrock, R. R. *Organometallics* **1986**, *5*, 398-400.
- ³³ Pour des exemples d'oléfination utilisant le tellurium, voir : Osuka, A.; Mori, Y.; Shimizu, H.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2599-2602.
- ³⁴ (a) Takeda, T. dans *Modern Carbonyl Olefination; Methods and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2004**. (b) Revue sur les composés *gem*-organodiméalliques, voir : Marek, I.; Normant, J.-F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3241-3267.

- ³⁵ (a) Réaction de $\text{CH}_2\text{I}_2\text{-Zn/Cu}$, voir : Turnbull, P.; Syoro, K.; Fried, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4764-4766. (b) La réaction peut amener à la synthèse du réactif de Simmons-Smith, voir : Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324.
- ³⁶ (a) Nysted, L. N. (Searle G. D. and Co.) U.S. Patent No. 3, 865 848 (1975). *Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 10406q. (b) Le réactif de Nysted est préparé à partir de CH_2Br_2 et du couple Zn/Pb.
- ³⁷ Matsubara, S.; Sugihara, M.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 313-315.
- ³⁸ Fürstner, A.; Aïssa, C.; Riveiros, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4763-4766. Pour d'autres exemples, voir (a) Tochtermann, W.; Bruhn, S.; Meints, M.; Wolff, C.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1623-1630. (b) Bisacchi, G. S.; Chao, S. T.; Bachard, C.; Daris, J. P.; Innaimo, S.; Jacobs, G. A.; Kocy, O.; Lapointe, P.; Martel, A.; Merchant, Z.; Slusarchyk, W. A.; Sundeen, J. E.; Young, M. G.; Colonno, R.; Zahler, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 127-132.
- ³⁹ Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417-2420.
- ⁴⁰ Hibino, J.-I.; Okazoe, T.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *26*, 5579-5580.
- ⁴¹ Système $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]\text{-Zn-CH}_2\text{I}_2\text{-THF}$, voir : (a) Hartman, M.; Zibral, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2875-2878. (b) Pour une application synthétique, voir : Evans, D. A.; Rajapakse, H. A.; Chiu, A.; Stenkamp, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4573-4576.

-
- 42 Lombardo, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4293-4296.
- 43 Pour une procédure expérimentale, voir : Lombardo, L. *Org. Synth.* **1987**, 65, 81-89.
- 44 Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2668-2670.
- 45 (a) Takai, K.; Kataoka, Y.; Miyai, J.; Okazoe, T.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Org. Synth.* **1996**, 73, 73-84. (b) Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4410-4412.
- 46 Pour des applications en synthèse des carbènes métalliques, voir : (a) Dörwald, F. Z. dans *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **1999**. (b) Dötz, K. H. dans *Topics in Organometallic Chemistry*, Vol. 13, *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Springer, Germany, **2004**.
- 47 Revue sur l'application des carbènes de titane en chimie organique, voir : Marek, I. dans *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2002**. Chap. 14, *Titanium-Based Olefin Metathesis and Related Reaction* par Takeda, T.
- 48 Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611-3613.
- 49 (a) Préparation *in situ* du réactif de Tebbe, voir : Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2386-2387. (b) Pine, S. H.; Kim, G.; Lee, V. *Org. Synth.* **1990**, 69, 72-79.

-
- 50 Eisch, J. J.; Piotrowski, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2043-2046.
- 51 Clawson, L.; Buchwald, S. L.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5733-5736.
- 52 Ukai, J.; Ikeda, Y.; Ikeda, N.; Yamamoto, U. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4029-4032.
- 53 (a) Pine, S. H.; Pettit, R. J.; Geib, G. D.; Cruz, S. G.; Gallego, C. H.; Tijerina, T.; Pine, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212-1216.
- 54 Pine, S. H.; Zahler, R.; Evans, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270-3272.
- 55 Rajanbabu, T. V.; Reddy, G. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458-5461.
- 56 Pour la méthylation d'amides, voir : (a) Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2316-2323. (b) Siebeneicher, H.; Doye, S. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 102-106.
- 57 Pour la méthylation de thioesters, voir : (a) Tanino, K.; Shoda, H.; Nakamura, T.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1337-1340. (b) Pelloux-Léon, N.; Minassian, F.; Levillain, J.; Ripoll, J.-L.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4813-4816.
- 58 (a) Chamberlain, L. R.; Rothwell, I. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1664-1665. (b) Chou, T.-S.; Huang, S.-B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2169-2170. (c) Hanzawa, Y.; Kowase, N.; Monose, S.-I.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11387-11398.

- ⁵⁹ (a) Brown-Wensley, K. A.; Buchwald, S. L.; Cannizzo, L.; Clawson, L.; Ho, S.; Meinhardt, D.; Stille, J. R.; Straus, R.; Grubbs, R. H. *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1733-1744. (b) Grubbs, R. H.; Tumas, W. *Science* **1989**, *243*, 907.
- ⁶⁰ Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394.
- ⁶¹ Voir la référence 60.
- ⁶² Payack, J. F.; Hughes, D. L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T. R. *Org. Prep. Proc. Intl.* **1995**, *27*, 707-709.
- ⁶³ Pour une procédure expérimentale, voir : Payack, J. F.; Hughes, D. L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T. R. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 19-26.
- ⁶⁴ Étude mécanistique, voir : Hughes, D. L.; Payack, J. F.; Cai, D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 663-667.
- ⁶⁵ (a) Dollinger, L. M.; Howell, A. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7248-7249. (b) Dollinger, L. M.; Ndakala, A. J.; Hashemzadeh, M.; Wang, G.; Wang, Y.; Martinez, I.; Arcari, J. T.; Galluzzo, D. J.; Howell, A. R.; Rheingold, A. L.; Figuero, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7074-7080.
- ⁶⁶ Payack, J. F.; Huffman, M. A.; Cai, D.; Hughes, D. L.; Collins, P. C.; Johnson, B. K.; Cottrell, I. F.; Tuma, L. D. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 256-259.
- ⁶⁷ (a) Hartner, Jr., F. W.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4979-4981. (b) Hartner, F. W. Jr.; Clift, S. M.; Schwartz, J. *Organometallics* **1987**, *6*, 1346-1348.
- ⁶⁸ Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796-6797.

-
- ⁶⁹ Voir la référence 68.
- ⁷⁰ Kauffmann, T.; Fiegenbaum, P.; Wieschollek, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 531-532.
- ⁷¹ Freudenberger, J. H.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1986**, *5*, 398-400.
- ⁷² (a) Hartley, R. C.; McKiernan, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2763-2793. (b) Petasis, N. A.; Lu, S.-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2393-2396. (c) Petasis, N. A.; Lu, S.-P.; Bzowej, E. I.; Fu, D.-K.; Staszewski, J. P.; Akritopoulou-Zanze, I.; Patane, M. A.; Hu, Y.-H. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 667-670. (d) Voir la référence 34 (a). (e) Voir la référence 3 (a).
- ⁷³ Revue sur les derniers développements en oléfination catalytique, voir : Kühn, F. E.; Santos, A. M. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 54-64.
- ⁷⁴ Entrée 1 : (a) Lu, X. Y.; Fang, H.; Ni, Z. J. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *373*, 77-84. Entrée 2 : (b) Herrmann, W. A.; Wang, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1641-1642. Entrée 3 : (c) Carreira, E. M.; Ledford, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8125-8128. Entrée 4 : (d) Zhang, X.; Chen, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1852-1859. Entrée 5 : (e) Santos, A. M.; Romão, C. C.; Kühn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2414-2415. Entrée 6 : (f) Liao, Y.; Huang, Y. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5897-5900. Entrée 7 : (g) Nenajdenko, V. G.; Shastin, A. V.; Korotchenko, V. N.; Varseev, G. N.; Balenkova, E. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 302-308. (h) Shastin, A. V.; Korotchenko, V. N.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6557-6563. (i) Nenajdenko, V. G.; Lenkova, O. N.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **2004**, *4*, 573-577. Entrée 8 : (j) Mirafzal, G. A.; Cheng, G. L.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 176-177. (k) Cheng, G.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 1468-1474. Entrée 9 : (k) Chen, Y.; Huang, L.; Ranade, M. A.; Zhang, X. P. *J. Org.*

Chem. **2003**, *68*, 3714-3717. (l) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5925-5929. (m) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2493-2496. (n) Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vicente, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6034-6035. (o) Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, ASAP. Entrée 10 : (p) Lee, M.-Y.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4905-4909. Entrée 11 : (q) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5925-5929. Entrée 12 : (r) Fujimura, O.; Honma, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 625-626. (s) Kühn, F. E.; Santos, A. M.; Jogalekar, A. A.; Pedro, F. M.; Rigo, P.; Baretta, W. *J. Catalysis*, **2004**, *227*, 253-256.

⁷⁵ Voir la référence 74 (c).

⁷⁶ Voir la référence 74 (r).

⁷⁷ (a) Osborn, J. A.; Wilkinson, G.; Young, J. F. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1965**, 17. (b) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A, Inorg. Phys. Theor.* **1965**, 1711-1732.

⁷⁸ Synthèses et applications des composés diazo, voir : Zollinger, H. dans *Diazo Chemistry II: Aliphatic, Inorganic and Organometallic Compounds*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany, **1995**.

⁷⁹ (a) Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2887-2890. (b) Lebel, H.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1671-1674. (c) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328. (d) Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047-3050.

⁸⁰ Voir la référence 79 (c).

-
- 81 Lebel, H.; Paquet, V. *Organometallics* **2004**, *23*, 1187-1190.
- 82 Otera, J. dans *Modern Carbonyl Chemistry. Carbonyl Recognition* par Saito, S.; Yamamoto, H. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2000**, p. 33-68.
- 83 (a) Maruoka, K.; Saito, S.; Concepcion, A. B.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1183-1184. (b) Asao, N.; Asano, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3206-3208.
- 84 Pine, S. H.; Shen, G. S.; Hoang, H. *Synthesis* **1991**, 165-167.
- 85 Hsu, P. Y.; Lee, Y. C.; Liao, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 659-662.
- 86 Kahnberg, P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5203-5208.
- 87 Okazoe, T.; Hibino, J.; Takai, K. Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5581-5584.
- 88 Cette stratégie a été appliquée à l'addition d'organotitane, voir : Reetz, M. T.; Wenderoth, B.; Peter, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 406.
- 89 Shelly, K. P.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1359-1365.
- 90 Voir la référence 41 (b).
- 91 Jamison, T. F.; Shambayati, S.; Crowe, E. E.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4243-4363.
- 92 Pine, S. H. *Org. React.* **1993**, *43*, 1-91.

-
- ⁹³ Göres, M.; Winterfeldt, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1994**, 3525-3531.
- ⁹⁴ Voir la référence 91.
- ⁹⁵ Kuzmich, D.; Wu, S. C.; Ha, D.-C.; Lee, C.-S.; Ramesh, S.; Atarashi, S.; Choi, J.-K.; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6943-6944.
- ⁹⁶ Dollinger, L. M.; Howell, A. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 977-978.
- ⁹⁷ (a) Loupy, A. dans *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2003**. (b) Kappe, C. O.; Stadler, A.; Mannhold, R.; Kubinyi, H.; Folkers, G. dans *Methods and Principles in Medicinal Chemistry : Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Vol. 25, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2005**.
- ⁹⁸ Cook, M. J.; Fleming, D. W.; Gallagher, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 297-300.
- ⁹⁹ Voir la référence 79 (b).
- ¹⁰⁰ Pour les derniers développements sur la réaction de Heck, voir : Negishi, E.-I. dans *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Tome I, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, New York, USA, **2002**, p.1123.
- ¹⁰¹ Yang, C.; Nolan, S. P. *Synlett* **2000**, 1539-1542.
- ¹⁰² Pour une revue sur l'utilisation de ces ligands en catalyse, voir : (a) Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309. (b) Hillier, A. C.; Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Lee, H. M.; Yang, C.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 69-83.

-
- ¹⁰³ Pour une revue sur les réductions avec les hydrures d'aluminium, voir : (a) Málek, *J. Org. React.* **1985**, *34*, 1-317. (b) Málek, *J. Org. React.* **1987**, *36*, 249-590.
- ¹⁰⁴ (a) McDougal, P. G.; Rico, J. G.; Oh, Y.-I.; Condon, B. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390. (b) Pour une protection avec le TPSCl, voir : Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4281-4285.
- ¹⁰⁵ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, New York, USA, **1999**. (b) Kociński, P. J., dans *Protecting Groups*, Third Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, **2005**. (c) Pearson, A. J.; Roush, W. R., *Handbook of Reagents for Organic Synthesis; Activating Agents and Protective Groups*, Vol. I, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Chichester, UK, **1999**.
- ¹⁰⁶ Bäckvall, J.-E. dans *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2004**.
- ¹⁰⁷ (a) Huang, S.-L.; Omura, K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3320. (b) Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480. (c) Pour une revue sur les dérivés de l'oxydation de Swern, voir : Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185. (d) Tidwell, T. T. *Org. React.* **1990**, *39*, 297-572.
- ¹⁰⁸ (a) Originellement décrit par Coates W. M., Corrigan J. R. *Chem. Ind.* **1969**, *44*, 1594. (b) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399-402. (c) Pour une revue sur l'oxydation au chrome, voir : Cainelli G., Cardillo G., dans *Chromium Oxidations in Organic Chemistry; Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*, Vol. 19, Springer-Verlag, New York, 1984.

- ¹⁰⁹ (a) More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003. (b) Revue sur l'oxydation avec l'iode hypervalent, voir : Tohma, H.; Kita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111-124.
- ¹¹⁰ (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. (b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- ¹¹¹ (a) Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta* **1990**, *23*, 13-19. (b) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666.
- ¹¹² (a) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041-304. (b) Pour une revue sur l'utilisation du TCCA comme source oxydante, voir : Tilstam, U.; Weinmann, H. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 384-393.
- ¹¹³ Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452-7454.
- ¹¹⁴ Bolm, C.; Magnus, A. S.; Hildebrand, J. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1173-1175.
- ¹¹⁵ De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977.
- ¹¹⁶ (a) Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562. (b) Anelli, P. L.; Montanari, F.; Quici, S. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 212-219.
- ¹¹⁷ Pour une oxydation avec le TEMPO en milieu aérobie, voir : Liu, R.; Liang, X.; Dong, C.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4112-4113.
- ¹¹⁸ Pour un compte-rendu sur ce sujet, voir : Nishimura, T.; Uemura, S. *Synlett* **2004**, *2*, 201-216.

- ¹¹⁹ Pour une revue sur la chimie verte, voir : Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686-692.
- ¹²⁰ Certains exemples sélectionnés, voir : (a) Masutani, K.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5119. (b) Lee, M.; Chang, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7507. (c) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; Dijkman, A. *Catal. Today* **2000**, *57*, 157. (d) Matsumoto, M.; Ito, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 907-908. (e) Lenz, R.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 3291-3292. (f) Hinzen, B.; Lenz, R.; Ley, S. V. *Synthesis* **1998**, 977-979. (g) Bleloch, A.; Johnson, B. F. G.; Ley, S. V.; Price, A. J.; Shephard, D. S.; Thomas, A. W. *Chem. Commun.* **1999**, 1907-1909. (h) Dijkman, A.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1591-1592. (i) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chellé-Regnaut, I.; Urch, C. J.; Brown, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12661-12662.
- ¹²¹ Iwahama, T.; Yoshino, Y.; Keitoku, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6502-6505 et les références qui y sont citées.
- ¹²² (a) Markó, I. E.; Gautier, A.; Mutonkole, J. L.; Dumeunier, R.; Ates, A.; Urch, C. J.; Brown, S. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 344-347. (b) Markó, I. E.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Doda, K.; Philippart, F.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1588-1591.
- ¹²³ Schultz, M. J.; Candice, C. P.; Sigman, M. S. *Chem. Commun.* **2002**, 3034-3035.
- ¹²⁴ ten Brink, G.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Science* **2000**, *287*, 1636.
- ¹²⁵ Jensen, D. R.; Schultz, M. J.; Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810-3813.

-
- ¹²⁶ Pour la synthèse du lignad carbénique $\text{LiPr}\cdot\text{HBF}_4$, voir : Böhm, V. P. W.; Gstötmayr, C. W. K.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3387-3389.
- ¹²⁷ Jensen, D. R.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 63-65.
- ¹²⁸ Voir la référence 26.
- ¹²⁹ Rubottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319-4322.
- ¹³⁰ McCormick, J. P.; Tomasik, W.; Johnson, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 607-610.
- ¹³¹ a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Boeckman Jr., R. K.; Ramaiah, M.; Medwick, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4603-4606. b) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1599-1602. c) Rubottom, G. M.; Vazquez, Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319-4322.
- ¹³² Pour des exemples d'applications, voir : (a) Waldermar, A.; Müller, M.; Prechtel, F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2358-2364. (b) Reddy, K. K.; Saady, M.; Falck, J. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3385-3390.
- ¹³³ a) Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. M.; Finn, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241-3243. b) Vishwakarma, L. C.; Stringer, O. D.; Davies, F. A. *Org. Synth.* **1988**, *66*, 203-219. Pour une revue sur les oxaziridines, voir (c) Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5703-5742. (d) Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919-934.

- ¹³⁴ a) Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944-5946. b) Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188-196. c) Vedejs, E.; Larsen, S. *Org. Synth.* **1985**, *64*, 127-137.
- ¹³⁵ (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867. (b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 169. (c) Pour une revue sur les ylures de soufre, voir : Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341 (d) Shea, K. J. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1113.
- ¹³⁶ Pour une revue sur le OsO₄, voir : Schröder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213.
- ¹³⁷ (a) Voir la référence 9 (a). (b) Pour une application synthétique, voir : Song, H. Y.; Joo, J. M.; Kang, J. W.; Kim, D.-S.; Jung, C.-K.; Kwak, H. S.; Park, J. H.; Lee, E.; Hong, C. Y.; Jeong, S.; Jeon, K.; Park, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8080-8087.
- ¹³⁸ Plietker, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7123-7125.
- ¹³⁹ Sakata, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6233-6235.
- ¹⁴⁰ Dakin, L. A.; Langille, N. F.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6812-6815.
- ¹⁴¹ Pour la synthèse du PCWP, voir : (a) Ishii, Y.; Yamawaki, K.; Ura, T.; Yamada, H.; Yoshida, T.; Ogawa, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3587-3593. (b) Ishii, Y.; Yamawaki, K.; Yoshida, T.; Ura, T.; Ogawa, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1868-1870.
- ¹⁴² Procédé d'hydroxylation de UpJohn (dorénavant, Pharmacia, filiale de Pfizer), voir : VanRheene, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973-1976.

-
- ¹⁴³ Voir le mémoire de Danielle Guay[®] 2004, chapitre 2.
- ¹⁴⁴ Widmer, U. *Synthesis* **1987**, 568-570.
- ¹⁴⁵ Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, 1031-1069.
- ¹⁴⁶ (a) Jarowicki, K.; Kocięński, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1589-1615.
(b) Voir la référence 104 (a). (c) Méthode sélective de déprotection de groupements silylés par hydrogénolyse, voir : Kim, S.; Jacobo, S. M.; Chang, C.-T.; Bellone, S.; Powell, W. S.; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1973-1976.
- ¹⁴⁷ Pour un protocole utilisant la méthylation catalytique sur grande échelle, voir : Paquet, V.; Lebel, H. *Synthesis, Pratical Synthetic Procedures*, n°45, **2005**.
- ¹⁴⁸ (a) Pour un article sur l'effet de solvant sur la réaction de Wittig sous les conditions de Boden, voir : Pandolfi, E. M.; López, G. V.; Díaz, E.; Seoane, G. A. *Synt. Commun.* **2003**, *33*, 2187-2196. (b) Effet du LiBr lors de la méthylation de Wittig sur l'aldéhyde de Garner, voir : Oh, J. S.; Kim, B. H.; Kim, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3925-3928.
- ¹⁴⁹ Pour des revues sur ce sujet, voir : (a) Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123-2197. (b) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. dans *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, New York, USA, **1991**. (c) Hiyama, T. dans *Organofluorine Compounds, Chemistry and Applications*, Springer-Verlag, New York, USA, **2000**.
- ¹⁵⁰ Pour des exemples industriels, voir : (a) Banks, R. E. dans *Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications*, Ellis Horwood Limited, London, UK, **1979**. (b) Chambers, R. D. dans *Fluorine in Organic Chemistry*, Blackwell Publishing Ltd, USA, **2004**.

-
- 151 Voir la référence 79 (b).
- 152 (a) Dishart, K. T.; Levine, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2268-2270. (b) McGrath, T. F.; Levine, R. *J. Amer. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3656-3658. (c) Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026-5030.
- 153 TBAF comme agent activateur, voir : Wiedemann, J.; Heiner, T.; Mloston, G.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 820-821.
- 154 (a) Singh, R. P.; Cao, G.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873-2876. (b) Singh, R. P.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1047-1049. (c) Singh, R. P.; Shreeve, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3241-3243.
- 155 (a) Hudlicky, M. dans *Chemistry of Organic Fluorine Compounds: a Laboratory Manual with Comprehensive Literature Coverage*, Ellis Harwood, Ltd., Chichester, UK, p.208-213, **1976**. (b) Imperiali, B.; Abeles, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 135-138.
- 156 (a) Tidwell, T. T. *Synthesis* **1990**, 857-870. (b) Voir la référence 107.
- 157 Pour des exemples précis, voir : (a) Thaisrivongs, S.; Pals, D. T.; Kati, W. M.; Turners, S. R.; Thomasco, L. M.; Watt, W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2080-2087. (b) Yuan, W.; Berman, R. J.; Gelb, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8071-8081. (c) Fearon, K.; Spaltenstein, A.; Hopkins, P. B.; Gelb, M. H. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1617-1622. (d) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Schweizer, S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3173-3176.

- ¹⁵⁸ Méthodologie catalytique pour l'oxydation des trifluorométhylcarbinols, voir : Kesavan, V.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P.; Srikanth, A.; Candrasckaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3327-3330.
- ¹⁵⁹ Pour une revue, voir : (a) Burke, S. D.; Danheiser, R. L., dans *Handbook of Reagents for Organic Synthesis; Oxidizing and Reducing Agents*, Vol. IV, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Chichester, UK, **1999**. (b) Paquette, L. A. dans *Encyclopedia of Reagents in Organic Synthesis*, Vol. V, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, New York, **1995**. (c) Mijs, W. J.; de Jonge, C. R. H. I. dans *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*, Chap. 3, Plenum, USA, **1987**.
- ¹⁶⁰ Pour un exemple d'application, voir : Ducharme, Y.; Blouin, M.; Carrière, M.-C.; Chateauneuf, A.; Côté, B.; Denis D.; Frenette, R.; Greig, G.; Kargman, S.; Lamontagne, S.; Martins, E.; Nantel, F.; O'Neill, G.; Sawyer, N.; Metters, K. M.; Friesen, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1155-1160.
- ¹⁶¹ Oxydation avec le permanganate sur support solide, voir : Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Lumeras, W.; Nesi, M. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2002**, *5*, 197-199 et les références qui y sont citées.
- ¹⁶² (a) Le MnO₂ «activé» est aussi appelé dans certains livres et publications, γ -MnO₂. (b) Fatiadi, A. J.; *Synthesis*, **1976**, 65-104. (c) Fatiadi, A. J.; *Synthesis*, **1976**, 133-167.
- ¹⁶³ Linderman, R. J.; Graves, D. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 661-668.
- ¹⁶⁴ (a) Gelb, M. H.; Svaren, J. P.; Abeles, R. H. *Biochemistry* **1985**, *24*, 1813-1817. (b) Imperiali, B.; Abeles, R. H. *Biochemistry* **1985**, *24*, 3760-3767.

- ¹⁶⁵ Le produit est instable et tend à s'oxyder en acide carboxylique.
- ¹⁶⁶ (a) Yudin, A. K.; Prakash, G. K. S.; Deffieux, D.; Bradley, M.; Bau, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1572-1581. (b) Voir la référence 19.
- ¹⁶⁷ Le TSAF et le TBAT sont une nouvelle génération de réactif servant à la déprotection de groupement silylé, voir : (a) Scheidt, K. A.; Chen, H. C.; Follows, B. C.; Chemler, S. R.; Coffey, D. S.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436-6437. (b) Pilsher, A. S.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6901-6905.
- ¹⁶⁸ Voir la thèse de Valérie Paquet[®] 2004, chapitre 5.
- ¹⁶⁹ La réaction de méthylation catalysée au rhodium ne se fait pas à 0 °C.
- ¹⁷⁰ (a) Kitazume, T.; Yamazaki, T.; dans *Experimental Methods in Organic Fluorine Chemistry*, Gordon and Breach Science Publishers, Tokyo, Japan, **1998**. (b) Hertel, L. W.; Korin, J. S.; Mister, J. W.; Tustin, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2406. (c) Exemple indirect de formation d'une difluorodiméthylcétone, voir : Qin, Z.-M.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3239-3242.
- ¹⁷¹ Pour d'autres méthodologies, voir : (a) Hagiwara, T.; Fuchikami, T. *Synlett* **1995**, 717-718. (b) DeBoos, G. A.; Fullbrook, J. J.; Percy, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *2*, 2859-2861. (c) Higashiya, S.; Chung, W. J.; Lim, D. S.; Ngo, S. C.; Kelly IV, W. H.; Toscano, P. J.; Welch, J. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6323-6328. (d) Piettre, S. R.; Girol, C. G.; Schelcker, C. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4711-4712.
- ¹⁷² (a) Elkik, E.; Assadi-Far, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, *3*, 991-998. (b) Pour une défluorination électroréductrice d'un halodifluorométhylcétone, voir : (i) Uneyama, K.; Maeda, K.; Kato, T.; Katagiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3741-

-
3744. (ii) Uneyama, K.; Mizutani, G.; Maeda, K.; Kato, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6717-6723.
- ¹⁷² Wiley, G. A.; Hershkowitz, R. L.; Rein, B. M.; Chung, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 964-965.
- ¹⁷³ Noller, C. R.; Dinsmore, R. *Org. Syn. Coll.* **1943**, *2*, 358-362.
- ¹⁷⁴ Wiley, G. A.; Hershkowitz, R. L.; Rein, B. M.; Chung, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 964-965.
- ¹⁷⁵ (a) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801-811. (b) Pour des variantes de la réaction d'Appel, voir : (i) Arstad, E.; Barrett, A. G. M.; Hopkins, B. T.; Koebberling, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1975-1977. (ii) Desmaris, L.; Percina, N.; Cottier, L.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7589-7591.
- ¹⁷⁶ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapour, Gh.; Vaez zadeh, A. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8689-8693.
- ¹⁷⁷ Réaction avec des fluoroacétates, voir : Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026-5030.
- ¹⁷⁸ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- ¹⁷⁹ Le composé **61** est volatil d'où la raison pour le faible rendement obtenu lors de sa purification.
- ¹⁸⁰ Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461-5464.

-
- ¹⁸¹ (a) Publication originelle, voir : Finkelstein, H. *Ber.* **1910**, *43*, 1528. (b) Pour un exemple d'application, voir : Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12360-12361.
- ¹⁸² Revue sur la chimie des éthers couronnes, voir : Gokel, G. W. *Synthesis* **1976**, 168-184.
- ¹⁸³ Cette méthodologie (DDQ/PPh₃/TBAI) a été testée sur un autre substrat avec un bon rendement mais qui ne figure pas dans ce mémoire.
- ¹⁸⁴ Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404-5406.
- ¹⁸⁵ La difluorométhylcétaldéhyde est peu stable et s'oxyde en acide carboxylique correspondant.
- ¹⁸⁶ Dixon, D. J.; Scott, M. S.; Luckhurst, C. A. *Synlett* **2003**, 2317-2320.
- ¹⁸⁷ Pour des exemples, voir : (a) Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. dans *Organofluorine Chemistry : Principles and Commercial Applications* (Topics in Applied Chemistry), Plenum Publishing Corporation, New York, **1994**. (b) Sholoshonok, V. A. dans *Enantiocontrolled Synthesis of Organo-Fluorine Compounds : Stereochemical Challenge and Biomedical Targets*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1999**. (c) Togni, A.; Mezzetti, A.; Barthazy, P.; Becker, C.; Devilliers, I.; Frantz, R.; Hintermann, L.; Perseghini, M.; Sanna, M. *Chimica* **2001**, *55*, 801-805. (d) Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1-16.
- ¹⁸⁸ Pour des revues récentes sur ce sujet, voir : (a) Taylor, S. D.; Kotoris, C. C.; Hum, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12431-12477. (b) Lal, G. S.; Pez, P. G.; Syvret, R. G. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1737-1755. (c) Davis, F. A.; Kasu, P. V. N. *Org. Prep. Proc. Intl.* **1999**, *31*, 125-143.

-
- 189 Revue sur les *N*-fluorosulfonimide, voir : (a) Davis, F. A.; Han, W.; Murphy, C. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4730-4737. (b) Revue sur le Selectfluor,[®] voir : Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 31-44.
- 190 Voir la référence 168.
- 191 (a) De Kimpe, N.; Verhé, R.; Patai, S. dans *The Chemistry of α -Haloketones, α -Haloaldehydes, α -Haloimines ; The Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons, Ltd.; Chichester, **1988**, p. 1-223. (b) Erian, A. W.; Sherif, S. M.; Gaber, H. M. *Molecules* **2003**, *8*, 793-865. (c) Kröhnke, F.; Timmler, F. *Chem. Ber.* **1936**, *69*, 615. (d) Stevens, C. L.; Lenk, C. T. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 538-543. (e) Newman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4993-4994.
- 192 Reuss, R. H.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1785-1987.
- 194 Liotta, C. L.; Harris, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2250-2252.
- 195 Utilisation des *N*-méthoxy-*N*-méthylamides en synthèse organique, voir Mentzel, M.; Hoffmann, H. M. R. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 517-524.
- 196 Shriver, D. F.; Drezdon, M. A. dans *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, USA, **1986**.
- 197 Pour d'autres méthodes d'assèchement du TBAF voir : Cox, D. P.; Tripinski, J.; Lawrynowicz, W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216-3219 et les références citées.
- 198 Aussi appelé, solution de CAM (nom trivial).
- 199 Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

-
- 200 (a) Procédure modifiée accordement à la publie de Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 1. (b) HL Synthesis 2005, PSP No. 49.
- 201 Komiya, S. dans *Synthesis of Organometallic Compounds : A Practical Guide*, John Wiley & Sons Inc., Chichester, U.K., **1997**, p.236.
- 202 Voir chapitre 1, section 1.2.1.
- 203 Tao, W.; Nesbitt, S.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 63-69.
- 204 Cramer, F.; Pawelzik, K.; Baldauf, H. *J. Chem. Ber.* **1958**, *5*, 1049-1054.
- 205 Le TfOH a été distillé en présence d'une quantité catalytique de Tf₂O pour la référence, voir : Paquette, L. A., dans *Encyclopedia of Reagents in Organic Synthesis*, Vol.VII, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, New York, **1995**.

