

Université de Montréal

Méthylénation de cétones catalysée par le rhodium

Par
Danielle Guay

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

Août 2004

©Danielle Guay, 2004



QD

3

U54

2005

V. 008

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 :
Méthylénation de cétones catalysée par le rhodium

présenté par :
Danielle Guay

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. André Charette
président-rapporteur

Pr. Hélène Lebel
directrice de recherche

Pr. Yvan Guindon
membre du jury

SOMMAIRE

Récemment, une réaction de méthylation catalysée par le rhodium a été développée dans notre laboratoire. Cette réaction utilise le catalyseur de Wilkinson (2.5 mol%), la triphénylphosphine (1.1 équivalent), l'*iso*-propanol (1.1 équivalent) et le triméthylsilyldiazométhane (1.4 équivalent) dans le THF à la température de la pièce. Cette réaction s'est déjà montrée très efficace pour la méthylation d'aldéhydes et de trifluorométhylcétones.

Nous voulions maintenant étendre l'utilisation de cette méthodologie à une variété de cétones. D'abord, nous avons optimisé les conditions réactionnelles afin de permettre la méthylation de cétones activées, soit les α -alcoxyméthylcétones. Pour y arriver, nous avons dû augmenter la quantité d'*iso*-propanol afin d'inhiber la formation de produits silylés secondaires. Avec ces nouvelles conditions de réaction, nous avons donc effectué efficacement la réaction de méthylation avec des α -alcoxyméthylcétones. Puis, avec des cétones non-activées, telles que des méthyles cétones, nous avons dû employer le 1,4-dioxane à 65 °C pour réaliser la réaction de méthylation avec succès.

Une comparaison avec la réaction de méthylation effectuée sous les conditions de Wittig a aussi été réalisée. Nous avons ainsi montré que la méthylation de Wittig sur des α -alcoxycétones donne des résultats similaires à ceux obtenus avec nos conditions de méthylation. Toutefois, si des cétones non-activées ou encombrées sont utilisées, la réaction de méthylation utilisant le rhodium donne des résultats supérieurs à ceux obtenus avec la réaction de Wittig.

Finalement, une étude utilisant des α -alcoxycétones chirales a été réalisée pour vérifier si l'épimérisation du centre chiral avait lieu sous les nouvelles conditions de méthylation. Nous avons ainsi montré que, tout comme avec les aldéhydes, l'épimérisation de substrats énolisables n'a pas lieu sous les nouvelles conditions de méthylation que nous avons développées.

MOTS CLÉS : -Méthylénation
-Rhodium
- α -Alcoxycétone
-Alkyle cétone
- α -Alcoxycétone chirale

SUMMARY

Recently, a methylenation reaction catalyzed by rhodium was developed in our research group. This reaction uses Wilkinson's catalyst (2.5 mol%), triphenylphosphine (1.1 equivalent), *iso*-propanol (1.1 equivalent) and trimethylsilyldiazomethane (1.4 equivalent) in THF at room temperature. This reaction has proved itself to be effective for the methylenation of aldehydes and trifluoromethylketones.

We wanted to extend this methodology to a variety of ketones. First, we optimized the reaction conditions so we could achieve the methylenation of activated ketones such as α -alkoxymethylketones. To attain this goal, we had to increase the amount of *iso*-propanol to inhibit the formation of secondary silylated products. With these new reaction conditions in hand, we were able to efficiently methylenate α -alkoxymethylketones. With inactivated ketones, such as methylketones, we had to use 1,4-dioxane at 65 °C to successively accomplish the methylenation reaction.

A comparison with the Wittig reaction was also made. We have thus shown that similar results are obtained for the methylenation of α -alkoxyketones with the rhodium-catalyzed methylenation and the Wittig methylenation. However, if inactivated or hindered ketones are used, the rhodium-catalyzed methylenation will give higher yields than the Wittig reaction.

Finally, a study with chiral α -alkoxyketones was performed to verify if the epimerisation of their adjacent chiral center would occur under the new methylenation conditions. Indeed as with aldehydes, the epimerisation of enolizable substrates was prevented with the methylenation conditions that we have developed.

KEY WORDS: -Methylenation
-Rhodium
- α -Alkoxyketone
-Alkyle ketone
-Chiral α -alkoxyketone

TABLE DES MATIÈRES

Méthylénation de cétones catalysée par le rhodium		Page
CHAPITRE 1	<i>Introduction: Alcènes terminaux en chimie organique</i>	
1.1	Produits naturels contenant des alcènes terminaux	1
1.2	Méthodologies classiques de formation d'alcènes terminaux	2
1.2.1	Réactifs de méthylation stabilisés par un hétéroatome	3
1.2.2	Réactifs de méthylation stabilisés par un métal	6
1.3	Méthodologies catalytiques de formation d'alcènes	10
1.3.1	Réactions d'oléfination catalytiques	10
1.3.1.1	Utilisation du diazoacétate d'éthyle	11
1.3.1.2	Utilisation du phényldiazométhane	14
1.3.2	Réaction de méthylation catalytique	15
1.3.3	Mécanismes	18
1.3.3.1	Mécanisme avec un carbène nucléophile	18
1.3.3.2	Mécanisme avec un carbène électrophile	19
1.3.3.3	Mécanisme sans carbène	20
1.4	Applications	22
1.5	Conclusion	23
CHAPITRE 2	<i>Méthylénation d'α-alcoxy cétones catalysée par le rhodium</i>	
2.1	Introduction et précédents	25

2.2	Objectifs de recherche	28
2.3	Synthèse d' α -alkoxycétones	29
2.3.1	Méthode générale	29
2.3.2	Synthèse alternative d' α -hydroxycétones	30
2.3.3	Synthèse d' α -acétoxy et α -benzoyloxy cétones	31
2.4	Résultats	32
2.4.1	Résultats préliminaires	33
2.4.2	Détermination du sous-produit	34
2.4.3	Optimisation des conditions réactionnelles	35
2.4.4	Variation des α -alkoxycétones	39
2.5	Conclusion	42
CHAPITRE 3	<i>Méthylénation de cétones non-activées catalysée par le rhodium</i>	
3.1	Introduction et précédents	44
3.2	Objectifs de recherche	46
3.3	Résultats	47
3.3.1	Optimisation des conditions réactionnelles	47
3.3.2	Variation des cétones non-activées	49
3.4	Conclusion	51
CHAPITRE 4	<i>Méthylénation d'α-alkoxycétones chirales catalysée par le rhodium</i>	
4.1	Introduction et précédents	52
4.2	Objectifs de recherche	53
4.3	Synthèse d' α -alkoxycétones chirales	53
4.3.1	Utilisation de produits naturels	54
4.3.2	Utilisation d'auxiliaires chiraux	55

4.3.3	Utilisation de catalyseurs chiraux	57
4.4	Optimisation des conditions réactionnelles	61
4.5	Variations d' α -alkoxycétones chirales	62
4.6	Conclusions	64
CHAPITRE 5	<i>Conclusions et travaux futurs</i>	65
PARTIE EXPÉRIMENTALE		67
Notes générales		68
Procédures de méthylation		70
Caractérisation		74
RÉFÉRENCES		148

LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1 : Produits naturels contenant des unités méthylènes.	2
Figure 2 : Mode de coordination du $\text{RuCl}(\text{NO})(\text{PPh}_3)_2$ en présence du TMSCHN_2 .	22
Figure 3 : Coordination du triméthylsilyldiazométhane avec le Rh(I) telle que proposée par Brookhart.	22
Figure 4 : Spectre RMN du produit secondaire.	35

LISTE DES SCHÉMAS

	Page
Schéma 1 : Mécanisme de la réaction de Wittig.	3
Schéma 2 : Mécanisme avec la réaction de Peterson.	4
Schéma 3 : Mécanisme de la méthylation de Johnson.	5
Schéma 4 : Utilisation de la méthylation de Johnson dans la synthèse de la β - Panasinsène (12).	6
Schéma 5 : Mécanismes de la méthylation de Tebbe.	7
Schéma 6 : Mécanisme de la méthylation d'Oshima-Lombardo.	8
Schéma 7 : Mécanisme avec un carbène nucléophile.	18
Schéma 8 : Mécanisme passant par un carbène électrophile.	20
Schéma 9 : Mécanisme sans carbène.	21
Schéma 10 : Voie de synthèse pour obtenir des α -alcoxy cétones <i>via</i> l'oxydation d'éthers d'énol silylés.	29
Schéma 11 : Voie de synthèse pour obtenir des α -alcoxy cétones <i>via</i> l'utilisation d'une amide de Weinreb.	31
Schéma 12 : Voie de synthèse empruntée pour obtenir des α -acétoxy- et α - benzoxyméthyl cétones <i>via</i> l'utilisation d' α -bromo cétones.	31
Schéma 13 : Synthèse d' α -alcoxy cétones chirales à partir de dérivés lactates.	54
Schéma 14 : Synthèse d' α -alcoxy cétones chirales à l'aide d'auxiliaires chiraux.	56
Schéma 15 : Synthèse d' α -alcoxy cétone chirale à partir de l'auxiliaire chiral d'Evans.	57
Schéma 16 : Synthèse de précurseurs chiraux d' α -alcoxy cétones <i>via</i> l'utilisation de la L-proline comme catalyseur.	58
Schéma 17 : Synthèse de l' α -alcoxy cétone chirale 165 à partir du 1.2-époxyhexane.	60
Schéma 18 : Synthèse de l' α -alcoxy cétones chirales 173 à partir du styrène.	61

LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 1 : Méthylénation d'aldéhydes catalysée par le rhodium.	16
Tableau 2 : Étude sur la différence de chimiosélectivité entre la réaction de méthylénation catalysée par le rhodium et la réaction de Wittig.	17
Tableau 3 : Oléfination de Wittig avec des cétones.	26
Tableau 4 : Méthylénation catalysée par le rhodium de dérivés du pipéronal.	27
Tableau 5 : Méthylénation de trifluorométhylcétones catalysée par le rhodium.	28
Tableau 6 : Réaction de méthylénation d' α -alcoxycétones sous les conditions standards.	33
Tableau 7 : Caractéristiques du produit secondaire.	34
Tableau 8 : Réaction de méthylénation avec différents alcools.	36
Tableau 9 : Réaction de méthylénation avec des groupements benzoates <i>para</i> - substitués.	37
Tableau 10 : Variation du nombre d'équivalents d' <i>iso</i> -propanol dans la réaction de méthylénation catalysée par le rhodium.	39
Tableau 11 : Méthylénation de dérivés du 4-phénylbutan-2-one.	40
Tableau 12 : Méthylénation de composés 6-benzyloxy-1-alcoxyhexan-2-ones.	41
Tableau 13 : Méthylénation d' α -alcoxycétones arylées.	42
Tableau 14 : Oléfination de cétones non-activées avec la méthodologie de Huang.	45
Tableau 15 : Oléfination de cétones non-activées avec la méthodologie de Zhang.	46
Tableau 16 : Optimisation des conditions de méthylénation pour les cétones non- activées.	47
Tableau 17 : Méthylénation catalysée par le rhodium de diverses cétones non- activées.	49
Tableau 18 : Optimisation des conditions de méthylénation pour les α -alcoxycétones chirales.	62

Tableau 19 : Méthylénation catalysée par le rhodium de diverses α -alcoxycétones
chirales.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

$[\alpha]_D$	rotation optique <small>raie D du sodium</small>
Ac	acétyle
anal.	analyse élémentaire
anh.	anhydre
aq	aqueuse
Ar	aryle
atm	atmosphère
Bn	benzyle
Br	large (broad)
Bz	benzoyle
<i>c</i>	concentration en g/100 mL
°C	degré Celsius
CCM	chromatographie sur couche mince
δ	déplacement chimique
d	doublet
DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublet
dt	doublet de triplet
DMAP	diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ee	excès énantiomérique
éq.	équivalent
Et	éthyle
FAB	« Fast atom bombardment »
g	gramme

GP	groupe protecteur
h	heure
HPLC	chromatographie en phase liquide haute performance
imid	imidazole
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
LDA	diisopropylamidure de lithium
litt.	littérature
m	multiplet
M	molaire
<i>m</i> -CPBA	acide <i>m</i> -chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
mL	millilitre
min	minute
mmol	millimole
MOM	méthoxyméthyle
MTO	triméthylloxorhénium
<i>n</i> -Bu	butyle
NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
pe	point d'ébullition
pf	point de fusion
Ph	phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzoyle
ppm	partie par million
PPTS	sel de pyridinium de l'acide <i>p</i> -toluène sulfonique

PTC	catalyseur de transfert de phase
q	quadruplet
R_f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
sat.	saturé
t	triplet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TES	triéthylsilyle
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
T_r	temps de rétention
TTP	<i>meso</i> -tetra(<i>p</i> -tolyl)porphyrine
UV	ultraviolet

REMERCIEMENTS

Je voudrais d'abord remercier la professeure Hélène Lebel, ma directrice de recherche, pour l'opportunité qu'elle m'a donnée de travailler dans son laboratoire. De plus, sa passion pour la chimie, son travail acharn e et sa rigueur ont été un modèle pour moi. Je voudrais également remercier tous les membres du groupe pour leur aide, leurs encouragements et leur amitié tout au long de ces deux dernières années. Ils ont tous contribué à la réussite de ce projet. Je voudrais particulièrement remercier Valérie Paquet pour son aide précieuse dans le laboratoire, ainsi qu'Alexandre Clavel, Chehla Ladjel, Sylvain Lectard et Olivier Leogane pour la relecture de mon mémoire.

De plus, je ne peux passer sous silence le travail essentiel du Dr. Tan Phan-Viet, de Sylvie Bilodeau et de Cédric Malveau du laboratoire de résonance magnétique nucléaire. Je tiens aussi à remercier Huguette Dinel du service d'analyse élémentaire, Michael Evans du service de spectroscopie de masse ainsi que les sympathiques messieurs des ateliers d'électronique et de mécanique. Sans eux, la réalisation de ce travail aurait été impossible.

Finalement, je voudrais remercier mon très cher mari, Vladimir, mes parents, Maya et François, ma s œur Hélène ainsi que mon amie Nadine pour leurs encouragements tout au long de mes études et pour m'avoir appris à travailler avec persévérance, même dans les moments difficiles. Sachez que c'est avec vous que je franchis aujourd'hui la ligne d'arrivée. Merci.

CHAPITRE 1

Introduction: Alcènes terminaux en chimie organique

Les alcènes terminaux sont des unités très utiles en chimie organique puisqu'ils sont les précurseurs d'un grand nombre de réactions. La réaction de méthylation, qui permet d'homologuer d'un carbone une fonction carbonyle, est l'une des méthodes importantes pour la synthèse d'alcènes terminaux. Les méthylènes ainsi synthétisés peuvent être fonctionnalisés par des réactions d'hydroboration, d'époxydation, de cyclopropanation, de dihydroxylation ou bien par la formation d'un complexe organométallique π -allyle, suivi de l'attaque par un nucléophile donné. De plus, ils peuvent être utiles dans la synthèse de cycles ou macrocycles *via* les réactions de métathèse et de Diels-Alder.

1.1 Produits naturels contenant des alcènes terminaux

Les alcènes terminaux font également partis de nombreux produits naturels. Par exemple, certains terpènes, dont le linaloöl (1), le limonène (2) et l'hodgsonox (3),¹ possèdent des alcènes terminaux (Figure 1). Ces terpènes sont extraits de différents végétaux. Les deux premiers possèdent des arômes et saveurs qui les rendent utiles pour la synthèse de parfums et d'additifs alimentaires. Quant à l'hodgsonox, il inhibe la croissance au stade larvaire de *Lucilia cuprina*, une mouche de Nouvelle-Zélande.

D'autre part, la $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D₃ (4), la forme active de la vitamine D₃, possède une unité méthylène exocyclique. En plus d'être responsable de la régulation des quantités sériques de calcium chez l'humain, il a récemment été démontré qu'elle pouvait aussi promouvoir la différenciation cellulaire et induire différentes réponses biologiques sans passer par les mécanismes géniques habituels.²

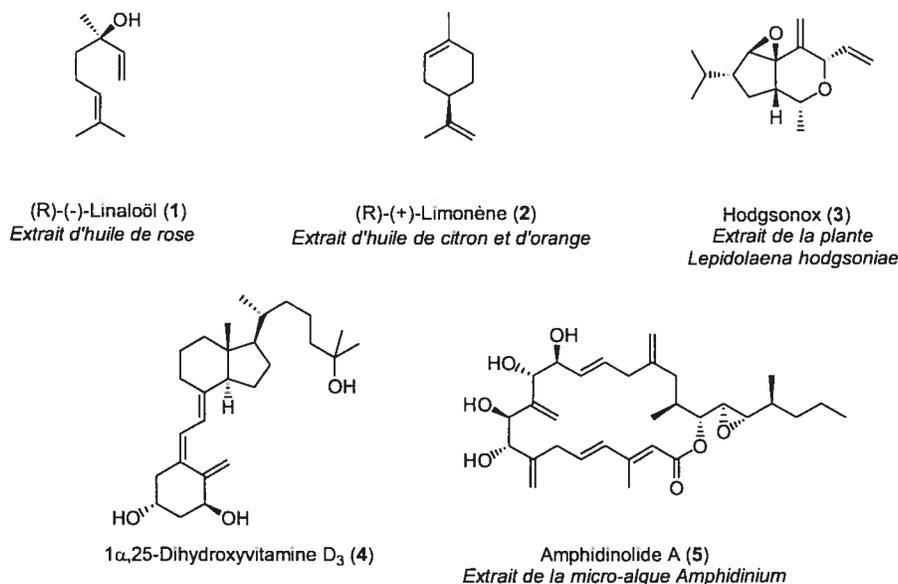


Figure 1 : Produits naturels contenant des unités méthylènes.

Quant à la classe des amphidinolides (5),³ ils peuvent contenir jusqu'à trois unités méthylènes par molécule. Ils sont extraits des micro-algues *Amphidinium* qui vivent en tant qu'hôte dans les vers plats du genre *Amphiscolops* Graff. Certains de ces macrolides possèdent des activités cytotoxiques très importantes avec des valeurs de IC₅₀ atteignant les 0.14 ng/mL.

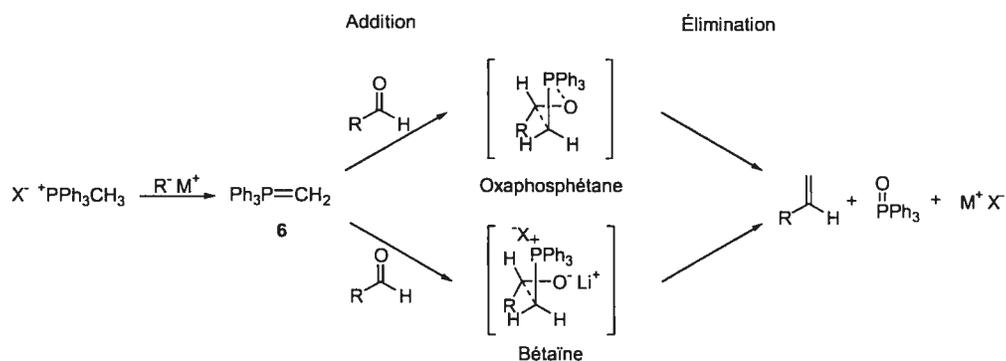
1.2 Méthodologies classiques de formation d'alcènes terminaux

La plupart des réactions d'oléfination classiques, telles que les procédures de Wittig, Peterson et Julia, peuvent être appliquées à la réaction de méthylation.⁴ De plus, un certain nombre de méthodologies spécifiques à la réaction de méthylation ont été développées, comme par exemple la réaction de Johnson⁵ et le réactif de Wittig-Bore.⁶ D'autre part, l'utilisation de métaux de transition menant à la formation d'un carbène ou d'un carbénoïde a été décrite par Tebbe-Petasis,^{7,8} Oshima-Lombarbo⁹ et Matsubara.¹⁰

1.2.1 Réactifs de méthylation stabilisés par un hétéroatome

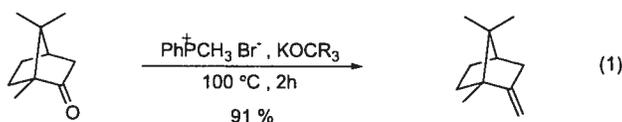
Parmi toutes les méthodes développées pour la méthylation d'aldéhydes et de cétones, la réaction de Wittig est probablement celle qui est la plus utilisée.¹¹ Dans cette réaction, le méthylènetriphénylphosphorane (**6**) est généré *via* la déprotonation de l'halogénure de phosphonium correspondant par une base (Schéma 1). L'addition de cet ylure de phosphore sur un composé carbonylé produit l'alcène terminal et l'oxyde de triphénylphosphine, *via* la formation d'un cycle à quatre chaînons, soit l'oxaphosphétane. Toutefois, lorsque le cation de la base est le lithium, l'ylure de lithium qui est généré réagit également avec les composés carbonylés pour donner l'alcène désiré, mais cette fois, *via* la formation d'un intermédiaire de type bétaine. La réaction de Wittig-Bore fonctionne selon le même mécanisme mais elle utilise un ylure de bore.

Schéma 1 : Mécanisme de la réaction de Wittig.



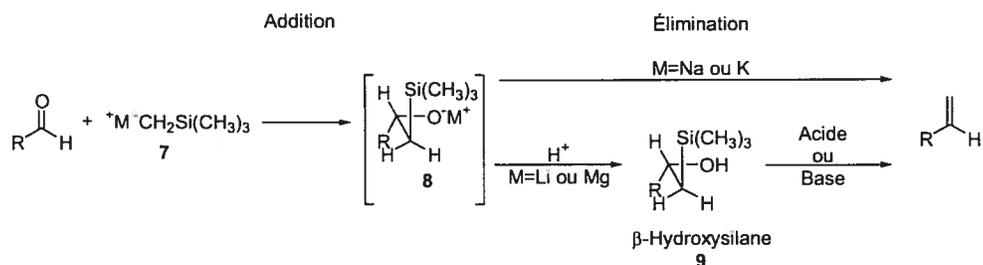
La réaction de Wittig est simple à utiliser, versatile et efficace. Elle présente aussi l'avantage d'avoir lieu en une seule étape. En effet, dans les réactions de Peterson et Johnson l'isolement de l'adduit initial est généralement nécessaire avant d'effectuer la réaction d'élimination conduisant à la formation de l'alcène. Toutefois, la basicité de l'ylure de phosphore (par exemple, le sel de

bromométhylène phosphonium possède un pK_a de 22.5 dans le DMSO)^{11c} et la présence de bases résiduelles dans le milieu peuvent entraîner l'épimérisation de substrats facilement énolisables.¹² De plus, la faible réactivité de l'ylure rend difficile la méthylation de substrats encombrés.¹³ Fitjer et Quabeck sont tous de même parvenus à oléfiner le camphre en augmentant la température de la réaction (Équation 1).¹⁴

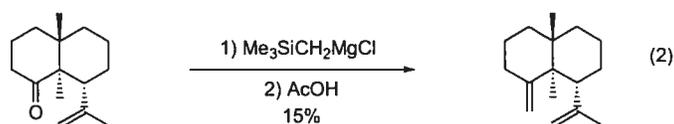


Il est possible d'utiliser des ligands alkyles sur le phosphore de l'ylure afin d'accroître sa réactivité et diminuer son encombrement.¹⁵ Cependant, il est parfois préférable de considérer l'utilisation de réactifs moins volumineux, tel que celui de Peterson.¹⁶ La méthode développée par Peterson consiste à additionner un carbanion α -silylé **7** sur un composé carbonyle de façon à générer l'alcoxyde correspondant **8** (Schéma 2). Cet alcoxyde **8** peut par la suite conduire directement à la formation de l'alcène (lorsque le cation est le sodium ou le potassium) ou bien, plus généralement, être protonné (lorsque le cation est le magnésium ou le lithium), ce qui conduit à la formation du β -hydroxysilane **9** correspondant. L'élimination du silanol peut alors être effectuée en milieu acide ou basique.

Schéma 2 : Mécanisme avec la réaction de Peterson.

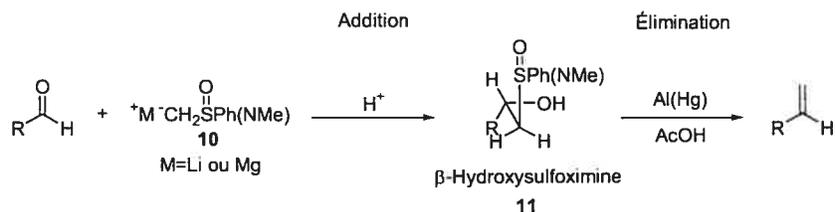


Cette méthode donne parfois des résultats supérieurs à ceux obtenus avec les ylures de phosphore. Par exemple, la méthylation de la cétone cyclique du β -gorgonène a été possible en utilisant la réaction de Peterson alors qu'aucune réaction n'est observée sous les conditions de Wittig (Équation 2).^{11b} Le réactif de Peterson est cependant plus basique que l'ylure de phosphore. Pour diminuer la basicité de ce réactif organométallique, il est alors possible de transmétaller au cérium en utilisant du trichlorure de cérium, ce qui permet l'oléfination d'aldéhydes et de cétones épimérisables.¹⁷



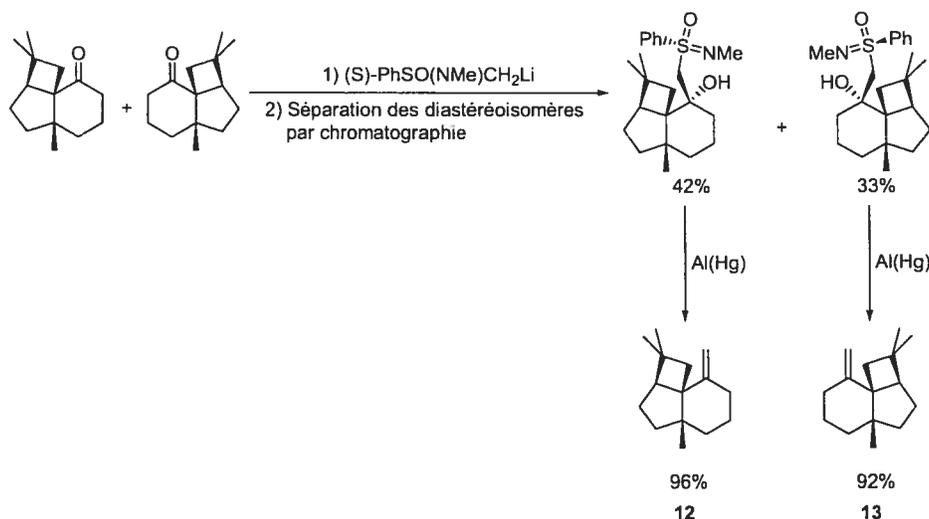
En 1973, Johnson a rapporté l'utilisation du (*N*-méthylphénylsulfonimidoyl)-méthyllithium (**10**) pour la méthylation des aldéhydes et cétones.⁵ L'addition de ce réactif sur un composé carbonyle conduit à la β -hydroxysulfoximine **11** (Schéma 3). Elle subit ensuite une élimination réductrice afin de générer la double liaison.

Schéma 3 : Mécanisme de la méthylation de Johnson.



Un des avantages de cette réaction est que les β -hydroxysulfoximines issues d'un composé carbonyle situé dans un environnement chiral peuvent être résolues. En effet, ces β -hydroxysulfoximines sont des diastéréoisomères (grâce à la chiralité du soufre) ce qui rend leur isolement possible. Cet aspect de la méthylation de Johnson a été exploité lors de la synthèse de la β -panasinsène (**12**) (Schéma 4).¹⁸

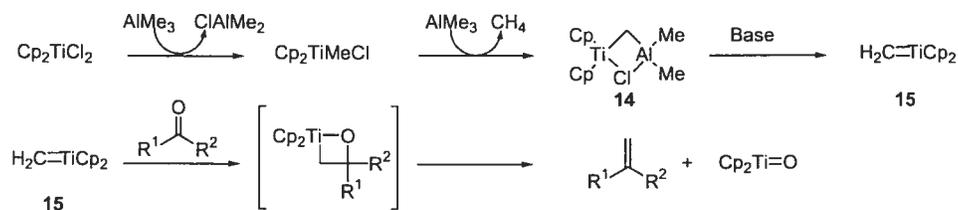
Schéma 4 : Utilisation de la méthylation de Johnson dans la synthèse de la β -Panasinsène (**12**).



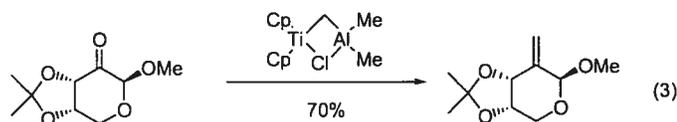
1.2.2 Réactifs de méthylation stabilisés par un métal

L'idée que certains complexes organométalliques pourraient induire l'oléfination de composés carbonylés a surgi d'une observation secondaire faite par Schrock lors d'une étude réalisée sur la réaction de métathèse.¹⁹ Toutefois, le premier réactif organométallique efficace en méthylation à être développé est composé d'un métallacycle d'aluminium et de titane **14**. Connue sous le nom de réactif de Tebbe (**14**),⁷ ce complexe forme un méthylidène de titane **15** lorsqu'une base de Lewis se complexe avec l'atome d'aluminium (Schéma 5). Ce carbène peut ensuite être additionné sur différents composés carbonylés pour produire l'alcène désiré et l'oxyde de titane.

Schéma 5 : Mécanismes de la méthylation de Tebbe.



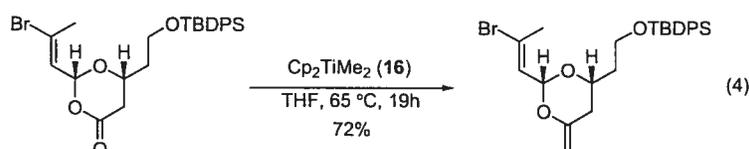
La méthylation de Tebbe présente l'avantage de fonctionner à température ambiante. Cependant, la grande réactivité du composé le rend aussi plus vulnérable à l'humidité et à l'air. Ce réactif a aussi une faible basicité, ce qui a permis son utilisation pour la méthylation d'un dérivé glucidique sans qu'il y ait racémisation des centres chiraux, ni destruction de l'acétal (Équation 3).²⁰



La faible basicité du carbène de titane permet également la méthylation d'esters et d'amides sans entraîner leur clivage, autrement observé avec des réactifs d'oléfination plus basiques.²¹ De plus, l'utilisation de carbènes métalliques s'est avérée efficace pour la méthylation de substrats encombrés pour lesquels la réaction de Wittig ne fonctionne pas.²² Toutefois, l'application de ces méthodes pour l'homologation d'unité alkyle d'ordre plus élevé devient difficile puisque la β -élimination d'hydrogène entraîne la dégradation du réactif.⁴ Il a aussi été noté que la méthylation d'aldéhydes donne de faibles rendements, car les alcènes monosubstitués ont tendance à former des métallacycles stables.^{21b} De plus, l'insertion de l'aldéhyde est parfois obtenue. Finalement, certaines réactions secondaires, telles la cyclopropanation,²³ sont parfois observées.

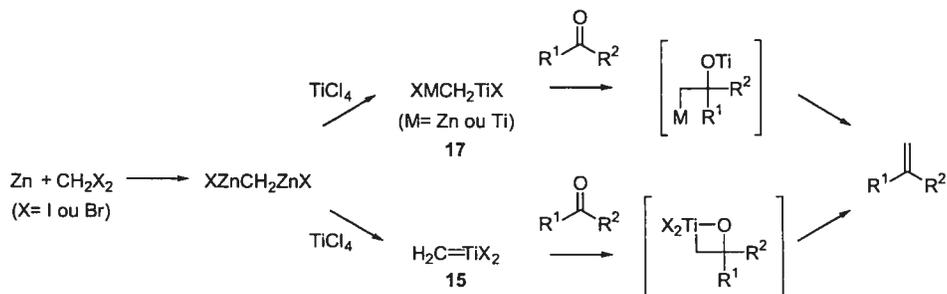
Tout comme le réactif de Tebbe, le diméthyltitanocène (**16**) développé par Petasis⁸ génère le carbène de titane **15** en éliminant une molécule de méthane. Pour induire la formation du carbène, le réactif de Petasis doit cependant être chauffé entre

60 et 75 °C afin de perdre une molécule de méthane *via* une α -élimination. Par contre, il est non-pyrophorique et stable à l'humidité et à l'air. Il est aussi moins acide de Lewis que le réactif de Tebbe dû à l'absence d'aluminium et donc, il est plus chimiosélectif que ce dernier. Par exemple, Smith a utilisé la méthylation de Petasis pour la synthèse d'un intermédiaire commun au (+)-dactyloïde et au (+)-zampanolide (Équation 4).²⁴



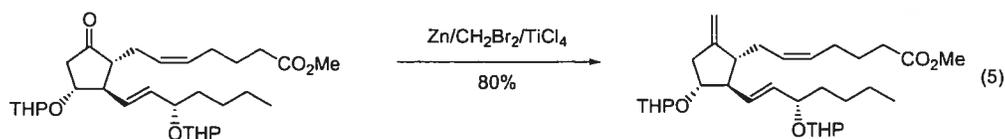
Un réactif complémentaire à ceux développés par Tebbe et Petasis est le réactif d'Oshima-Lombardo.⁹ Il est préparé à partir de zinc, de dibromométhane et de tétrachlorure de titane qui réagissent pour former un composé *gem*-dimétallique **17** (Schéma 6). La première liaison carbone-métal permet l'attaque sur le composé carbonylé alors que le deuxième lien favorise l'élimination de l'oxygène. Un mécanisme passant par le carbène de titane **15** a aussi été suggéré.

Schéma 6 : Mécanisme de la méthylation d'Oshima-Lombardo.

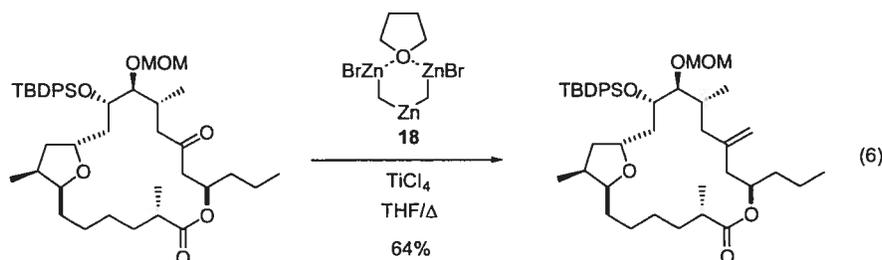


Ce réactif est utile pour la méthylation d'aldéhydes et de cétones, puisqu'il ne réagit pas avec les esters. Toutefois, Takai a rapporté que l'ajout de TMEDA au mélange de dibromométhane, de zinc et de tétrachlorure de titane suffit pour permettre la méthylation d'esters.²⁵ Pour augmenter la chimiosélectivité de la

réaction, le TiCl_4 peut être remplacé par des acides de Lewis plus doux, tels le $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ et le AlMe_3 .²⁶ Malgré son acidité, plusieurs groupements fonctionnels sont tolérés par ce réactif. Par exemple, le caractère non-basique du réactif d'Oshima-Lombardo a permis la méthylation d'analogues des prostacyclines et ce, sans provoquer l'épimérisation du centre en α du carbonyle, ni l'élimination du substituant en β du carbonyle (Équation 5).²⁷



Finalement, le réactif de Nysted (**18**) ainsi que le diiodométhane *gem*-dizincique ont été utilisés par Matsubara pour l'oléfination d'aldéhydes et de cétones.¹⁰ En utilisant le réactif de Nysted (**18**) en présence d'étherate de trifluoroborate, Matsubara a montré que seuls les aldéhydes sont méthylnés. Par contre, si l'acide de Lewis utilisé est le dichlorure de titane, à la fois les cétones et les aldéhydes réagissent pour donner l'alcène correspondant. La chimiosélectivité de la réaction peut donc être variée en fonction de l'acide de Lewis utilisé. Le réactif de Nysted (**18**) a été employé pour la méthylation d'un des intermédiaires menant à la synthèse des amphidinolides T1, T4 et T5 (Équation 6).²⁸ Les auteurs rapportent que les réactions de Wittig et Peterson n'ont donné aucune réaction alors que de faibles rendements ont été obtenus avec le réactif d'Oshima-Lombardo.



Tout comme dans la réaction de Wittig, il a été suggéré que la force motrice de la réaction de méthylation utilisant des composés organométalliques est la formation d'un lien fort entre l'oxygène et le métal.^{21c} La force de ce lien, en

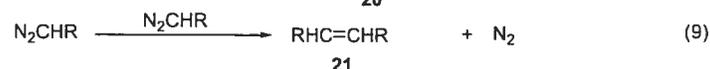
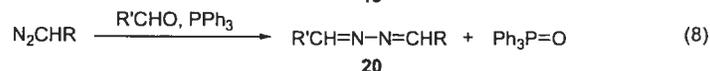
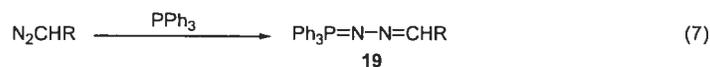
particulier pour les réactifs de titane, permet difficilement d'envisager le développement de versions catalytiques de ces réactions de méthylation. Toutefois, l'essor des réactions d'oléfination catalytiques demeure primordial puisqu'elles permettraient d'éliminer l'utilisation de quantité stoechiométrique de réactifs métalliques dispendieux et parfois pyrophoriques.

1.3 Méthodologies catalytiques de formation d'alcènes

Bien que récent, l'usage de réactifs d'oléfination générés de manière catalytique a déjà montré des résultats prometteurs. Ces réactions utilisent des diazoalkanes, en particulier le diazoacétate d'éthyle, comme source de réactifs d'oléfination. Ces composés diazoïques ont la capacité de réagir avec des métaux de transition afin de générer de manière catalytique l'ylure ou le carbène dans des conditions neutres. Selon le réactif formé, la réaction avec le carbonyle a ensuite lieu *via* des mécanismes similaires à ceux présentés plus tôt pour les oléfinations non-catalytiques.

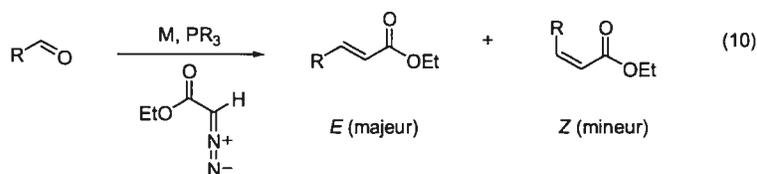
1.3.1 Réactions d'oléfination catalytiques

Plusieurs oléfinations catalytiques générant des alcènes fonctionnalisés ont été développées. Toutefois, leur fonctionnalisation est limitée par la stabilité des composés diazoïques. En effet, même à basse température, la fonction diazo dimérise rapidement. Certaines réactions secondaires peuvent aussi survenir si le temps de réaction entre le métal et le composé diazoïque est trop long ou si la température de la réaction est élevée. Par exemple, le composé diazoïque peut réagir avec la phosphine pour produire la phosphazine **19**, il peut à la fois réagir avec l'aldéhyde et la phosphine pour produire l'azine **20** ou bien il peut s'additionner sur un deuxième composé diazoïque pour former le dimère **21** (Équations 7-9).

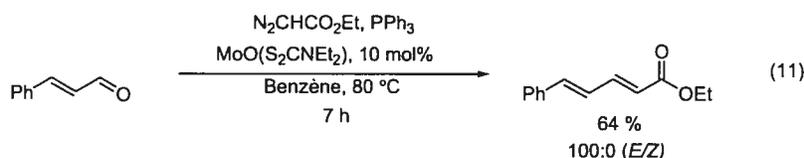


1.3.1.1 Utilisation du diazoacétate d'éthyle

Jusqu'à tout récemment, la plupart des réactions d'oléfination développées utilisaient le diazoacétate d'éthyle. Ce composé diazoïque est stabilisé par résonance ce qui lui confère une stabilité accrue, un avantage notable. Lorsque utilisé dans les réactions d'oléfination, le diazoacétate d'éthyle produit majoritairement des oléfines *E*, substituées par un ester, tout comme le fait la condensation de Horner-Wadsworth-Emmons (Équation 10).

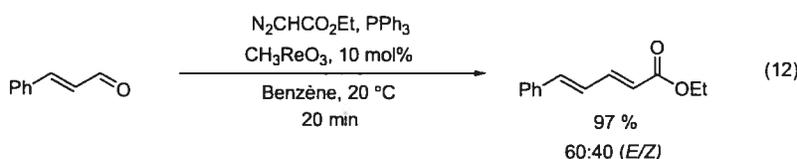


La première réaction d'oléfination catalytique a été développée par Lu.²⁹ Il utilise le $\text{MoO}_2(\text{S}_2\text{CNEt}_2)_2$ et le diazoacétate d'éthyle en chauffant à 80 °C pour induire l'oléfination de plusieurs aldéhydes aliphatiques et aromatiques (Équation 11). Étonnamment, les meilleurs rendements (62 à 83%) ont été obtenus avec les aldéhydes aromatiques substitués par un groupement électrodonneur. En effet, avec des aldéhydes plus électrophiles, de faibles rendements (7 à 57%) ont été obtenus dû à la formation rapide de l'azine **20** au détriment de la réaction d'oléfination.

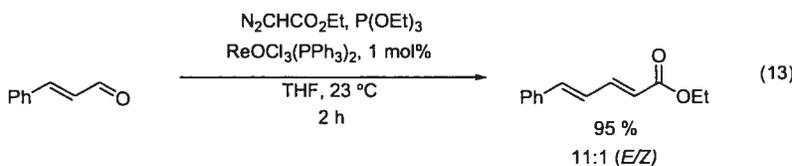


Puis, Herrman a développé une réaction d'oléfination utilisant le triméthylloxorhénium (MTO), le diazoacétate d'éthyle et la triphénylphosphine

(Équation 12).³⁰ La réaction est rapide et a lieu à température ambiante. De plus, de bons rendements et sélectivités *E/Z* sont obtenus pour une variété d'aldéhydes. Herrman a observé que l'oléfination d'aldéhydes aromatiques ayant des groupements électroattracteurs (93 à 96%) donnent des résultats supérieurs à ceux contenant des groupements électrodonneurs (79%). Avec des aldéhydes aliphatiques, des rendements variant entre 16 et 89% ont été obtenus. L'oléfination de la cyclobutanone a aussi été tentée mais un rendement peu élevé de 45% a été obtenu. En effet, la faible réactivité des composés carbonyles non-activés conduit à la formation majoritaire du dimère du diazoacétate d'éthyle (**21**).

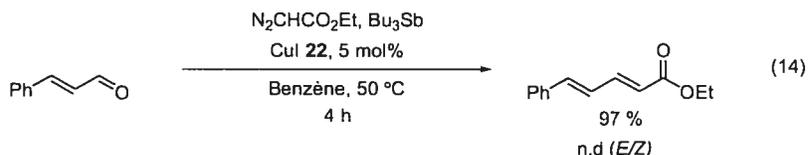


Une source de rhénium moins dispendieuse, soit le $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$, a été utilisée dans la réaction d'oléfination réalisée par Carreira (Équation 13).³¹ Contrairement à Herrman, il utilise la triéthylphosphite dont l'oxide peut facilement être enlevé durant le parachèvement de la réaction, ce qui facilite la purification de l'oléfine. De plus, de très faibles quantités de catalyseur (1 mol%) sont nécessaires pour permettre la complétion de la réaction. Ainsi, plusieurs aldéhydes ont été oléfinés avec des rendements allant de 65 à 95%.

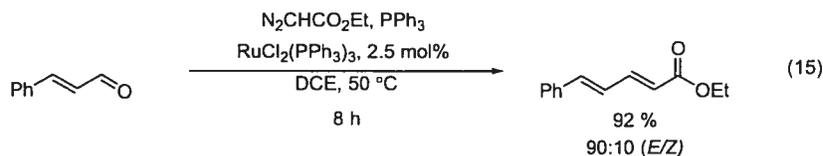


Quant à Huang, il a rapporté l'utilisation d'un catalyseur de cuivre (I) (**22**) capable d'induire la réaction d'oléfination à l'aide de diazoacétate d'éthyle (ou de diazomalonnate de diméthyle) en présence de tributylstilbine (Équation 14).³² Il a obtenu des rendements très élevés (95 à 97%) avec les aldéhydes. Ce système s'est de plus montré efficace pour l'oléfination de cétones, puisqu'on obtient des rendements

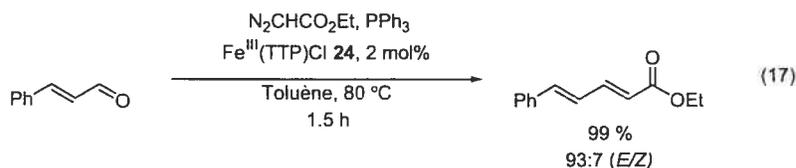
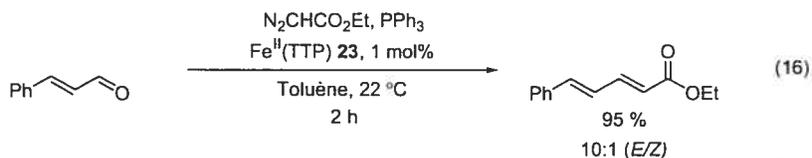
de 30 à 88%. En remplacement du tributylstibine, les auteurs ont aussi rapporté l'utilisation du telluride de dibutyle.³³ Les rendements demeurent intéressants (55 à 95%) avec ce réactif, mais la quantité de cuivre (I) nécessaire est de 30 mol%.



L'oléfination réalisée par Fujimura emploie le $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, le diazoacétate d'éthyle et la triphénylphosphine (Équation 15).³⁴ Bien que la réaction ait lieu à 50 °C, de bons rendements (85 à 92%) et de bonnes sélectivités *E/Z* ont été obtenus avec cette méthode.

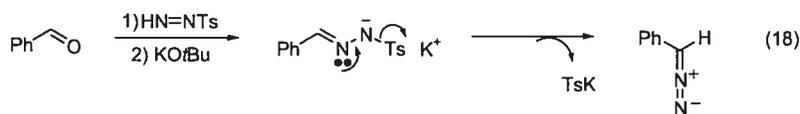


Des catalyseurs dérivés du fer, ayant une porphyrine pour ligand, en compagnie du diazoacétate d'éthyle ont aussi été employés pour accomplir la réaction d'oléfination. Dans un premier temps, Woo a utilisé le $\text{Fe}(\text{TTP})$ (**23**) et la triphénylphosphine à température ambiante (Équation 16).³⁵ Quant à Zhang, il a employé le $\text{Fe}(\text{TTP})\text{Cl}$ (**24**) qui se fait réduire dans le milieu par le composé diazoïque pour obtenir le $\text{Fe}(\text{II})$, l'espèce réactive (Équation 17).³⁶ Avec le $\text{Fe}(\text{TTP})\text{Cl}$ (**24**), des températures variant autour de 80 °C ont toutefois été nécessaires pour compléter la réaction. Les auteurs ont tous deux rapporté d'excellents rendements pour l'oléfination d'aldéhydes en utilisant de faibles quantités de catalyseurs (1 à 2 mol%). De plus, Zhang a réussi à appliquer sa méthodologie à l'oléfination de cétones. En effet, l'ajout d'acide benzoïque à son milieu afin d'activer la cétone a permis de réaliser la méthylation des cétones avec des rendements de 64 à 93%.^{36c}

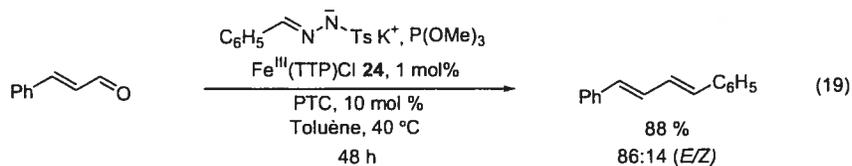


1.3.1.2 Utilisation du phényldiazométhane

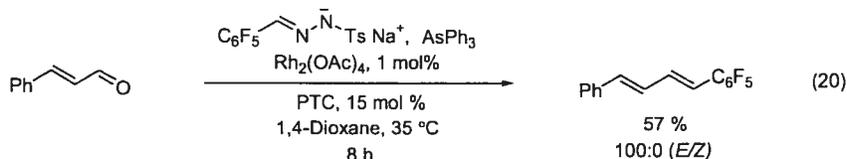
D'autre part, le phényldiazométhane, plus instable, peut également être employé dans la réaction d'oléfination s'il est généré *in situ*. En effet, seulement 30% d'oléfine ainsi que l'azine **20** sont formées si la réaction est effectuée dans les conditions standards.³⁷ Une stratégie utilisant la réaction de Bamford-Stevens a donc été utilisée. Dans cette réaction, le sel d'une tosylhydrazone est transformé en composé diazoïque (Équation 18).



Aggarwal a utilisé cette stratégie en employant le catalyseur **24** dérivé du fer et la triméthylphosphite (Équation 19).³⁷ Un catalyseur de transfert de phase (PTC) a aussi été employé pour éliminer la présence de sels en milieu organique. Avec cette procédure, Aggarwal a obtenu de bons rendements et d'excellentes sélectivités *E/Z* avec plusieurs aldéhydes aromatiques et le cinnamaldéhyde. Toutefois, les temps de réactions sont longs et la réaction doit être chauffée à 40 °C.



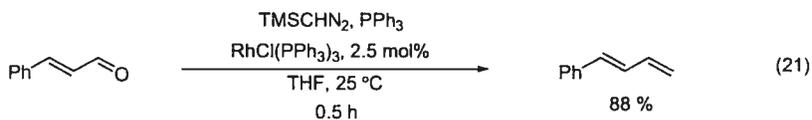
Finalement, Zhu est parvenu à des résultats similaires en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le AsPh_3 (Équation 20).³⁸ Le pentafluorobenzaldéhyde a cependant été utilisé pour générer le composé diazoïque afin de former des alcènes fluorés. À nouveau, des rendements acceptables (35 à 70%) et d'excellentes sélectivités *E/Z* ont été obtenus avec des aldéhydes conjugués.



Les excellentes sélectivités *E/Z* obtenues en utilisant le phényldiazométhane rendent l'oléfination catalytique avec ce composé diazoïque très attrayante. En effet, l'utilisation du benzylidènetriphénylphosphorane dans la réaction de Wittig entraîne des sélectivités *E/Z* difficilement prévisibles.

1.3.2 Réaction de méthylation catalytique

Parmi les réactions d'oléfinations catalytiques, une seule permet la synthèse d'alcènes terminaux. Notre groupe a en effet développé une réaction de méthylation catalytique utilisant le triméthylsilyldiazométhane, la triphénylphosphine et le catalyseur de Wilkinson, soit le $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (Équation 21).³⁹ L'emploi du triméthylsilyldiazométhane, au détriment du diazométhane, est justifié par sa plus grande stabilité conférée par son encombrement stérique important.



En utilisant cette procédure, nous avons montré que plusieurs aldéhydes peuvent être oléfinés efficacement (Tableau 1).^{39a,d} Dans de nombreux cas, les rendements isolés d'alcènes ont même été plus élevés en utilisant la méthylation catalysée par le rhodium qu'en employant la méthylation dans les conditions de

Wittig (Entrées 1 à 4). Puisque la réaction ne nécessite l'apport d'aucune base, les substrats énolisables ont aisément été oléfinés sans que leur pureté énantiomérique ne s'effrite (Entrées 4 et 5). Cependant, en utilisant la réaction de Wittig, une légère diminution de la pureté énantiomérique du centre en α du carbonyle a été observée (Entrée 5).

Tableau 1: Méthylénation d'aldéhydes catalysée par le rhodium.

Entrée	Produits	Rendement (%)	Wittig (%) ^a
1	 25	90	77
2	 26	93	81
3	 27	79	—
4	 28	86 (92 ee%)	81
5	 29	72 (94 ee%)	73 (90 ee%)

^aPPh₃CH₃Br (1.1 éq.), NaHMDS (1.1 éq.), THF

Une étude comparant la chimiosélectivité de la réaction de méthylation catalysée par le rhodium et celle de la réaction de Wittig a aussi été menée (Tableau 2).^{39d} Lorsqu'un substrat contenant à la fois une cétone non activée et un aldéhyde est soumis aux conditions de méthylation développée par notre groupe, seul l'aldéhyde est transformé en alcène (Entrée 1). Toutefois, lorsque ce même substrat est soumis

aux conditions réactionnelles de Wittig, 15 à 20 % du diène, en plus de l'alcène terminal, sont obtenus (Entrée 1). La différence de chimiosélectivité entre ces deux réactions est encore plus impressionnante entre un aldéhyde et une α -alcoxycétone. En effet, sous les conditions réactionnelles employant le rhodium, seule l'aldéhyde est réactif et aucune trace du diène n'est observée, ce qui n'est pas le cas lorsque la réaction de Wittig est employée (Entrée 2). Bien que ce soit le même ylure qui réagit dans ces deux réactions, sa réactivité est affectée par les autres composés présents dans le milieu réactionnel. Par exemple, dans la réaction de Wittig, il y a la formation de bromure de sodium. Bien que la majeure partie du sel précipite dans le milieu, une quantité catalytique pourrait rester en solution et venir se complexer au carbonyle de l' α -alcoxycétone, ce qui mènerait à son activation. L' α -alcoxycétone activée aurait alors une réactivité comparable à celle de l'aldéhyde, d'où la faible discrimination obtenue entre ces deux groupements carbonyles sous les conditions de Wittig. L'absence de sels est donc une particularité importante de la réaction de méthylation catalysée par le rhodium : elle lui confère une excellente chimiosélectivité.⁴⁰

Tableau 2 : Étude sur la différence de chimiosélectivité entre la réaction de méthylation catalysée par le rhodium et la réaction de Wittig.

Entrée	Produits	Rendement (%)	Wittig (%) ^a
1	 30	87	59 (15-20) ^b
2	 31	69	30-35 (20-25) ^b

^aPPh₃CH₂Br (1 éq.), NaHMDS (1 éq.), THF ^bEntre parenthèse, rendement pour le diène correspondant

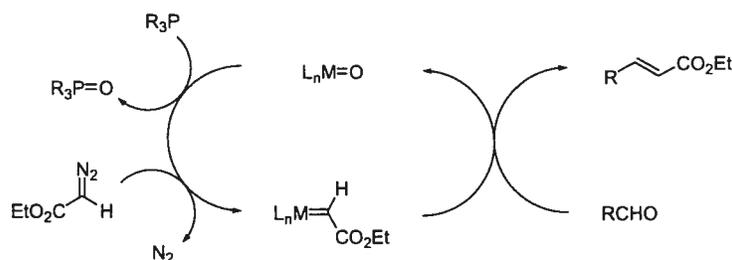
1.3.3 Mécanismes

Jusqu'à présent, au moins trois mécanismes ont été proposés pour l'oléfination catalytique d'aldéhydes avec des composés diazoïques. Deux d'entre eux semblent passer par la formation d'un carbène alors que le dernier ne requiert que l'activation de la fonction diazo par le métal de transition.

1.3.3.1 Mécanisme avec un carbène nucléophile

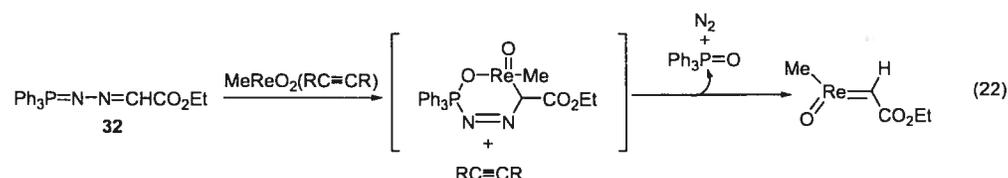
Le premier mécanisme, proposé avec les catalyseurs de rhénium et molybdène, implique la formation d'un carbène nucléophile (Schéma 7). Le métal est d'abord réduit par une phosphine, puis il se complexé au composé diazoïque, ce qui entraîne la perte de l'azote et mène à la formation du carbène. Ce dernier réagit ensuite avec l'aldéhyde pour former l'alcène désiré et l'espèce métal-oxo, qui est subséquemment réduite pour poursuivre le cycle catalytique. Lu,²⁹ Herrman³⁰ et Carreira³¹ ont suggéré ce mécanisme pour les méthodologies qu'ils ont développées.

Schéma 7 : Mécanisme avec un carbène nucléophile.



Deux études mécanistiques récentes réalisées par Kühn⁴¹ et Chen⁴² ont prouvé la formation du carbène en utilisant des catalyseurs de rhénium. Le premier auteur a utilisé le complexe $\text{MeReO}_2(\text{RC}\equiv\text{CR})$. Il a montré que le diazoacétate d'éthyle réagit plus rapidement avec la phosphine pour produire la phosphazine **32** qu'il ne se complexé au métal pour former le carbène (Équation 22). C'est donc avec la

phosphazine **32** que réagit le complexe de Re(V) pour former un métallacycle qui mène à la formation du carbène désiré, *via* l'élimination d'azote et de l'oxyde de triphénylphosphine. Toutefois, Kühn a observé qu'une faible quantité de l'oléfine peut aussi être formée en absence de la phosphine, confirmant la possibilité que le composé diazoïque peut aussi se lier directement au catalyseur pour former le carbène.

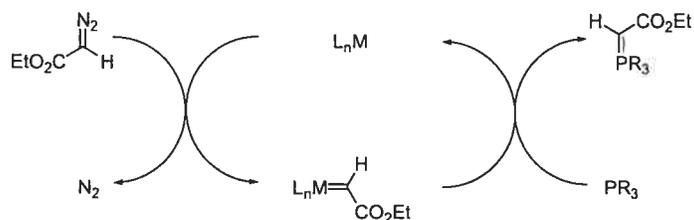


Quant à Chen, il a utilisé un catalyseur cationique, le $[\text{ReO}_3(\text{bipy})]^+ [\text{X}]^-$, dont les intermédiaires réactionnels ont pu être étudiés par spectrométrie de masse. Dans de telles conditions, il a observé la présence du carbène de rhénium mais aussi du complexe Re-ylure. Ces observations rapportées par Chen renforcent l'hypothèse mécanistique de Lu qui implique à la fois la formation d'un carbène nucléophile et de l'ylure. Il n'est pas possible à partir de ces données sur les complexes de rhénium de déterminer avec certitude lequel de ces mécanismes est privilégié.

1.3.3.2 Mécanisme avec un carbène électrophile

Le deuxième mécanisme, utilisant cette fois un carbène électrophile, a été suggéré par Huang,^{32,33} Fujimura,³⁴ Woo,³⁵ Zhang³⁶ et Aggarwal (Schéma 8).³⁷ Ce mécanisme implique la réaction du composé diazoïque avec le catalyseur pour former un carbène électrophile qui se fait ensuite attaquer par la phosphine pour produire l'ylure. Il a été noté que la réaction n'a pas lieu en absence de triphénylphosphine, ce qui indique que la réaction avec le cuivre, le ruthénium et le fer passe par un mécanisme différent du précédent.

Schéma 8 : Mécanisme passant par un carbène électrophile.



1.3.3.3 Mécanisme sans carbène

Il a été proposé qu'aucun carbène ne soit impliqué dans la réaction de méthylation catalysée par le rhodium (I) (Schéma 9).³⁹ En revanche, il a été suggéré qu'une complexation de type $\eta^1-(N)$ ou $\eta^2-(C,N)$ entre le triméthylsilyldiazométhane et le rhodium ait lieu, favorisant la forme de résonance où le carbone de la fonction diazo porte la charge négative. Suite à son activation, le triméthylsilyldiazométhane se fait d'abord protonner par l'*iso*-propanol. Puis, cette espèce est attaquée par la triphénylphosphine pour produire le sel de phosphonium silylé **33** correspondant, régénérer le catalyseur et expulser l'azote. Ensuite, l'ylure est formé *via* la désilylation par l'*iso*-propoxide du sel de phosphonium silylé **33**. Enfin, l'ylure généré catalytiquement, réagit avec l'aldéhyde *via* le même mécanisme que celui suggéré pour la réaction de Wittig (Schéma 1, p.3).

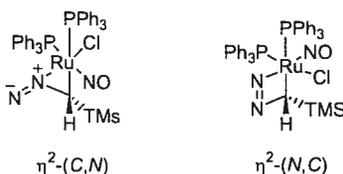


Figure 2 : Mode de coordination du $RuCl(NO)(PPh_3)_2$ en présence du $TMSCHN_2$.

Toutefois, ces études n'ont pas été possibles avec le $RhCl(PPh_3)_3$ dû à sa trop grande réactivité. Une coordination de type $\eta^1-(N)$ entre le $Rh(I)$ et le $TMSCHN_2$ est envisageable et a d'ailleurs déjà été rapportée par Brookhart (Figure 3).⁴³ De plus, cette hypothèse est appuyée par une étude de Milstein portant sur le mode de formation des carbènes en présence de $Rh(I)$.⁴⁴ Il a montré que la coordination $\eta^1-(N)$ d'un diazo avec le métal est plus facile que la formation d'un intermédiaire $\eta^1-(C)$. En effet, l'encombrement stérique est plus important lors d'une coordination de type $\eta^1-(C)$ que lors d'une coordination de type $\eta^1-(N)$. L'encombrement supérieur du triméthylsilyldiazométhane par rapport aux autres composés diazoïques utilisés dans les réactions d'oléfinations pourrait expliquer cette différence de mécanisme.

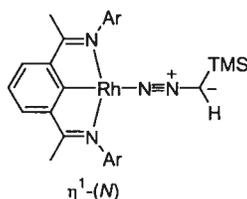
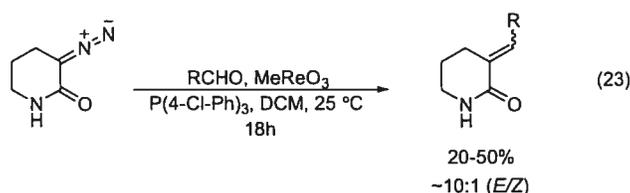


Figure 3 : Coordination du triméthylsilyldiazométhane avec le $Rh(I)$ telle que proposée par Brookhart.

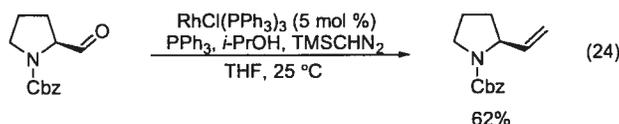
1.4 Applications

Jusqu'à présent, les oléfination catalytiques n'ont eu que peu d'applications. En effet, la plupart des méthodologies développées sont limitées à l'usage des aldéhydes. Les conditions d'oléfinations d'Herrman sont tout de même à la base de

l'oléfination de 3-diazopipéridin-2-ones avec divers aldéhydes (Équation 23).⁴⁵ La synthèse d'une variété de 3-alkylpipéridinones a été réalisée en changeant le solvant pour du DCM et en utilisant des phosphines plus électropositives, telles que la tris(4-chlorophényl)phosphine et la diphenyl-2-pyridyl-phosphine. Des rendements entre 20 et 50% ont été atteints avec différents aldéhydes, ce qui est comparable aux rendements obtenus dans la littérature pour la synthèse de ce type de composés. Cette voie de synthèse a l'avantage d'utiliser un nombre moins important d'étapes que les méthodes traditionnelles de synthèse de vinylpipéridones. De plus, les conditions douces utilisées permettent l'emploi d'une grande variété de groupements fonctionnels.



D'autre part, Nagashima a rapporté l'utilisation de la méthylation catalysée par le rhodium pour la synthèse de dérivés vinyle pyrrolidine (Équation 24).⁴⁶ Cette procédure a été employée pour éviter la racémisation du composé durant la réaction.



1.5 Conclusion

Du point de vue de la chimie fondamentale, il reste encore plusieurs questions captivantes à résoudre par l'étude des mécanismes des réactions d'oléfinations catalytiques. Du point de vue pratique, elles ont l'avantage de générer l'ylure ou un carbène *in situ* sans utiliser de conditions basiques. Toutefois, pour étendre l'utilisation des réactions d'oléfinations catalytiques, il est primordial de développer des conditions réactionnelles capables d'oléfiner efficacement d'autres types de

composés carbonylés, telles que les cétones, dans des temps et températures raisonnables.

Pour ce qui est de la réaction de méthylation catalysée par le rhodium, il semble plausible que différents groupements électroattracteurs, outre le fluor, situés en α de la fonction carbonyle puissent permettre à la réaction d'avoir lieu. De plus, un échantillonnage des conditions réactionnelles pourrait peut-être améliorer la réaction de méthylation avec des fonctions carbonyles non-activées, telles des alkylcétones. Finalement, si des conditions réactionnelles satisfaisantes sont trouvées, l'étendue de la réaction sur des cétones stériquement encombrées et chirales devra être testée.

CHAPITRE 2

Méthylénation d' α -alcoxy cétones catalysée par le rhodium

2.1 Introduction et précédents

Il est connu que l'encombrement stérique et les risques d'énolisation rencontrés chez les cétones diminuent leur réactivité.^{11a} Ces deux caractéristiques rendent l'oléfination de Wittig sur des cétones plus difficile à réaliser que sur des aldéhydes. Cependant, un certain nombre d'exemples où une cétone a pu être convertie en alcène avec de bons rendements ont été rapportés (Tableau 3).⁴⁷ Ainsi, Still a rapporté l'oléfination de diverses α -alcoxy cétones utilisant 1.3 équivalents de l'ylure non-stabilisé **34** (Entrées 1 à 3). Toutefois, l'oléfination de cétones non-activées dans des conditions similaires donne des rendements d'au moins 10% inférieurs à ceux obtenus avec les α -alcoxy cétones (Entrées 4 et 5). Ces exemples montrent que les cétones α -substituées par un groupement électroattracteur sont plus réactives que les cétones alkylées, et cela dû à l'effet inductif du groupement électroattracteur.

Tableau 3 : Oléfination de Wittig avec des cétones.

$\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}_3\text{Br} + \text{KHMDS}$
 THF, -78°C

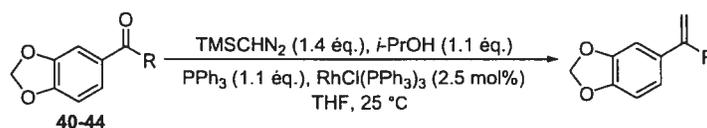
Entrée	Substrat	KHMDS (éq.)	$\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}_3\text{Br}$ (éq.)	Rendement (%) ^a	Z/E
1		1.3	1.4	83%	98:2
2		1.3	1.4	80%	50:50
3		1.3	1.4	95%	200:1
4		1.4	1.5	68%	78:22
5		1.4	1.5	68%	96:4

^aProcédure standard: le $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}_3\text{Br}$ est dissout dans du THF, puis une solution de KHMDS dans le THF est ajoutée goutte à goutte à température pièce. Après 10 min d'agitation, le mélange est amené à -78°C et la cétone est ajoutée.

La capacité étonnante que possède la réaction de méthylation catalysée par le rhodium à différencier un aldéhyde d'une cétone a déjà été évoquée (Tableau 2, p.17). Toutefois, notre intérêt pour la méthylation de cétones nous a mené à examiner la réactivité de cétones ayant différents types de groupements en α de leur carbonyle (Tableau 4).^{39c} Il a ainsi été montré que lorsque la méthyle cétone aromatique **41** est utilisée, l'alcène désiré est produit mais avec un faible rendement comparé à celui qu'on obtient avec l'aldéhyde correspondant **40** (Entrée 2 vs 1). Le rendement obtenu avec la méthyle cétone **41** est faible principalement parce que l'éther d'énol silylé correspondant est formé majoritairement avec ce substrat. Toutefois, lorsque la méthyle cétone est substituée par un seul fluor (**42**), la quantité

d'alcène isolée augmente considérablement (Entrée 3). Et finalement, en substituant la méthyle cétone par deux ou trois fluor, les rendements augmentent encore pour atteindre 81% (Entrées 4 et 5). La grande réactivité observée avec les fluorométhylcétones est due à l'électrophilie accrue du groupement carbonyle conférée par le pouvoir électroattracteur du fluor.^{39c}

Tableau 4 : Méthylénation catalysée par le rhodium de dérivés du pipéronal.



Entrée	R	Rendement (%)
1	H 40	74
2	CH ₃ 41	25
3	CH ₂ F 42	73
4	CHF ₂ 43	81
5	CF ₃ 44	80

Ma collègue Valérie Paquet a ensuite montré que la méthylation catalysée par le rhodium peut être étendue à diverses fluorométhylcétones (Tableau 5).^{39c} Les quelques exemples sélectionnés confirment la grande réactivité des trifluorométhylcétones (Entrées 1 à 4) et la chimiosélectivité remarquable de la réaction (Entrée 5). En effet, en présence d'une cétone non-activée et d'une trifluorométhylcétone, la trifluorométhylcétone est majoritairement oléfinée.

Tableau 5 : Méthylénation de trifluorométhylcétones catalysée par le rhodium.

Entrée	Produit	Rendement (%)
1		71 ^a
2		71 ^b
3		87 ^a
4		81 ^c
5		77 (7) ^{d,e}

^aTMSCHN₂ (1.4 éq.), *i*-PrOH (1.1 éq.), PPh₃ (1.1 éq.), RhCl(PPh₃)₃ (2.5 mol%). ^bTMSCHN₂ (2.0 éq.), *i*-PrOH (1.5 éq.), PPh₃ (1.5 éq.), RhCl(PPh₃)₃ (2.5 mol%). ^cTMSCHN₂ (2.8 éq.), *i*-PrOH (2.1 éq.), PPh₃ (2.1 éq.), RhCl(PPh₃)₃ (5 mol%). ^dTMSCHN₂ (2.0 éq.), *i*-PrOH (2.0 éq.), PPh₃ (1.5 éq.), RhCl(PPh₃)₃ (2.5 mol%). ^eEntre parenthèse, rendement isolé du diène correspondant.

2.2 Objectifs de recherche

De bons résultats ont été obtenus pour la méthylation catalytique de cétones activées par un ou des fluors en α du carbonyle. Nous nous sommes donc demandés si d'autres groupements, tels des groupements α -alcoxy, pouvaient être utilisés de façon à rendre le groupement carbonyle assez électrophile pour réagir sous nos conditions de réaction. Ainsi, nous avons voulu étudier la réactivité de diverses α -alcoxycétones dans la réaction de méthylation catalysée par le rhodium. Le succès de la réaction de méthylation catalytique avec ces cétones activées permettrait de générer efficacement des éthers allyliques, des synthons très utiles en chimie organique.

2.3 Synthèse d' α -hydroxycétones

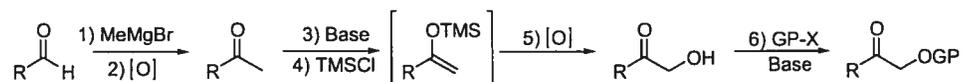
Plusieurs stratégies de synthèse d' α -hydroxycétones existent dans la littérature. Parmi les plus intéressantes, on retrouve l'oxydation d'éthers d'énols silylés. Divers oxydants, tels le tétroxyde d'osmium en présence de *N*-méthylmorpholine⁴⁸ et l'acide *m*-chloroperoxybenzoïque (*m*-CPBA),⁴⁹ peuvent être utilisés à cet effet. Ces agents oxydent la double liaison de l'éther d'énol silylé en époxyde. L'ouverture de l'époxyde a ensuite lieu en milieu aqueux et le transfert 1,3 du TMS mène à la formation de l' α -siloxycétone. Cette dernière peut être hydrolysée en milieu acide ou en présence d'anion fluoré pour générer l' α -hydroxycétone désirée.

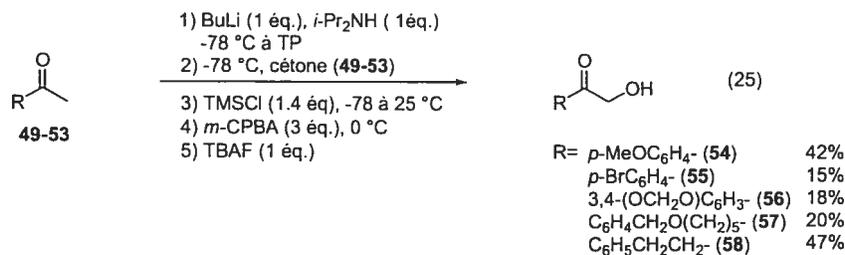
Les *N*-sulfonyloxaziridines⁵⁰ et le MoO₅·pyridine·HMPA⁵¹ peuvent aussi être employés pour oxyder des énolates. Ces agents contiennent un oxygène électrophile qui peut être attaqué par l'énolate pour générer l' α -hydroxycétone correspondante.

2.3.1 Méthode générale

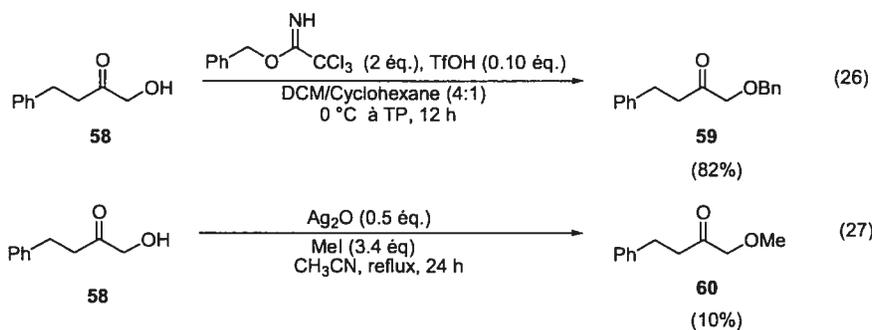
Parmi ces méthodes, l'oxydation d'éther d'énol silylé avec le *m*-CPBA a été retenue pour la synthèse de la majorité des α -hydroxycétones employées. En effet, cette stratégie a l'avantage d'utiliser des réactifs commerciaux et en 4 étapes, en partant de l'aldéhyde, elle permet d'accéder au produit désiré (Schéma 10). Des rendements allant de 15 à 47% ont été obtenus avec cette procédure (Équation 25). Les rendements faibles sont principalement dus à l'instabilité de l'éther d'énol silylé.

Schéma 10 : Voie de synthèse pour obtenir des α -alcoxycétones *via* l'oxydation d'éthers d'énols silylés.





Par la suite, pour obtenir les diff\u00e9rentes α -alcoxyc\u00e9tones, les r\u00e9actions de protection d'alcools usuelles ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9es. Les seules difficult\u00e9s rencontr\u00e9es ont \u00e9t\u00e9 lors de l'introduction des groupements benzylique et m\u00e9thylique. En effet, l'utilisation d'un halog\u00e9nure d'alkyle et d'une base forte ont men\u00e9 \u00e0 la d\u00e9composition de l' α -hydroxyc\u00e9tone. Il est possible que la base utilis\u00e9e ait \u00e9t\u00e9 suffisamment forte pour conduire \u00e0 la formation de l'\u00e9nolate qui lui peut ensuite participer \u00e0 des r\u00e9actions d'aldolisation. Sous des conditions acides, l'introduction de ces deux groupements protecteurs a toutefois \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e (\u00c9quations 26 et 27).

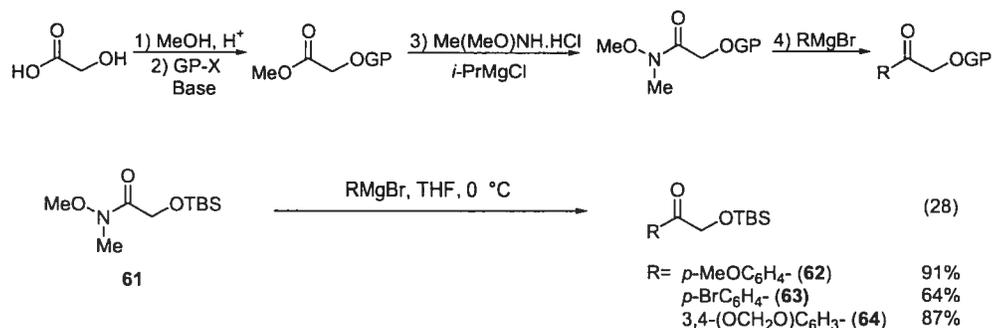


2.3.2 Synth\u00e8se alternative d' α -hydroxyc\u00e9tone

Une voie n'impliquant pas l'usage d'une m\u00e9thylc\u00e9tone a aussi \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e pour obtenir certaines α -alcoxyc\u00e9tones pour lesquelles l' α -hydroxyc\u00e9tone avait \u00e9t\u00e9 obtenue avec un faible rendement. Elle consiste en la synth\u00e8se d'un ac\u00e9tamide α -prot\u00e9g\u00e9 sur lequel est additionn\u00e9 un r\u00e9actif de Grignard portant le groupement R d\u00e9sir\u00e9 (Sch\u00e9ma 11). Par exemple, cette voie s'est r\u00e9v\u00e9l\u00e9e efficace pour la synth\u00e8se de

plusieurs α -*tert*-butyldiméthylsilyloxycétones (Équation 28). Cette synthèse est intéressante dans la mesure où le réactif de Grignard est aisément disponible et si le même groupement protecteur est employé pour différentes α -hydroxycétones.

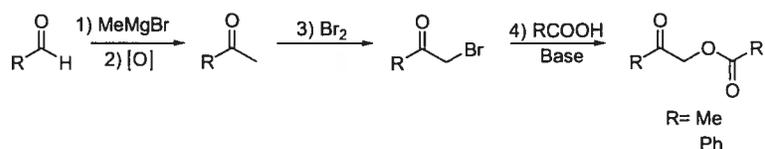
Schéma 11 : Voie de synthèse pour obtenir des α -alcoxycétones *via* l'utilisation d'une amide de Weinreb.



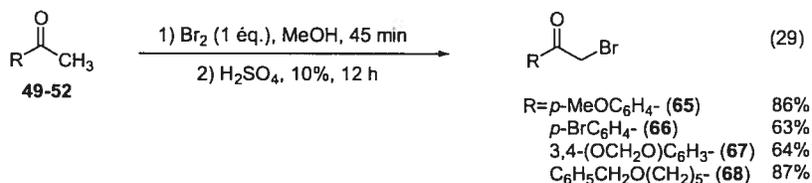
2.3.3 Synthèse d' α -acétoxy- et α -benzoxycétones

En ce qui concerne les α -acétoxy- et les α -benzoxycétones, une voie de synthèse différente a été utilisée. Tout d'abord, la synthèse de l' α -bromocétone a été réalisée à partir de la méthylcétone correspondante. Puis, l'addition du benzoate (ou de l'acétate) correspondant permet le déplacement du brome et produit l' α -benzoxycétone (ou α -acétoxycétone) désirée (Schéma 12).

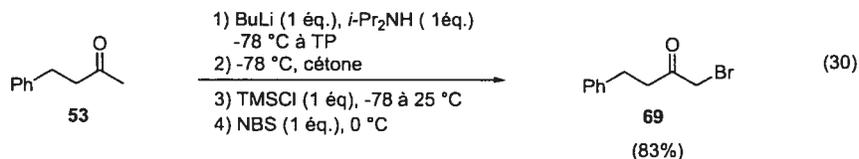
Schéma 12 : Voie de synthèse pour obtenir des α -acétoxy- et α -benzoxyméthylcétones *via* l'utilisation d' α -bromocétones.



La procédure d'halogénéation la plus commune implique l'utilisation de brome en milieu acide. D'abord, l'acide favorise la forme énol de la méthylcétone, et la double liaison de la forme énol attaque ensuite le brome pour générer l' α -bromocétone et l'acide bromique. Cette méthode a été employée pour produire la plupart des α -bromocétones (Équation 29).⁵²



Lors de la synthèse du 1-bromo-4-phénylbutan-2-one (69), plusieurs produits difficilement séparables ont été obtenus en utilisant cette dernière procédure. En effet, la dibromation a parfois lieu avec cette procédure et lors de la purification, la séparation des différents produits bromés a été difficile pour ce substrat. Une méthode plus douce impliquant la synthèse de l'éther d'énol silylé cinétique suivi de l'addition du *N*-bromosuccinimide a donc été utilisée (Équation 30).⁵³



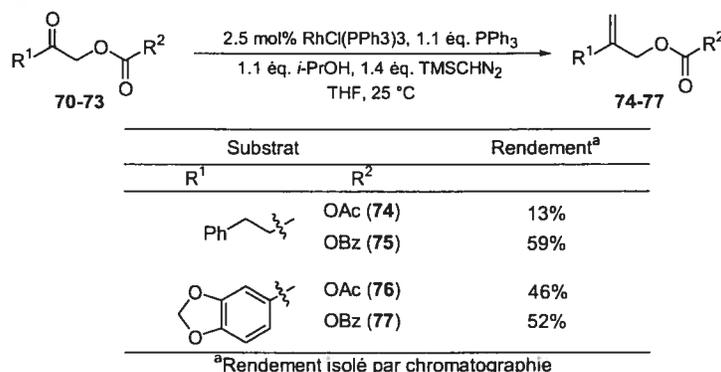
2.4 Résultats

Une étude pour déterminer les conditions optimales à employer pour la synthèse des éthers allyliques à partir d' α -alcoxycétones utilisant la méthylation catalysée par le rhodium a d'abord été réalisée. Ensuite, une variété d' α -alcoxycétones alkylées et arylées ont été soumises à ces nouvelles conditions réactionnelles pour déterminer la généralité de la réaction.

2.4.1 Résultats préliminaires

Premièrement, les conditions standards développées pour la méthylation des aldéhydes et trifluorométhylcétones ont été utilisées sur des α -alcoxycétones alkylées et aromatiques. Ces conditions standards utilisent 2.5 mol% du catalyseur de Wilkinson, 1.1 équivalent de triphénylphosphine, 1.1 équivalent d'*iso*-propanol et 1.4 équivalent de triméthylsilyldiazométhane dans le THF à la température de la pièce. Des groupements électroattracteurs, tels que des acétates et des benzoates, ont d'abord été employés dans le but d'accroître davantage l'électrophilie du groupement carbonyle (Tableau 6).

Tableau 6 : Réaction de méthylation d' α -alcoxycétones sous les conditions standards.

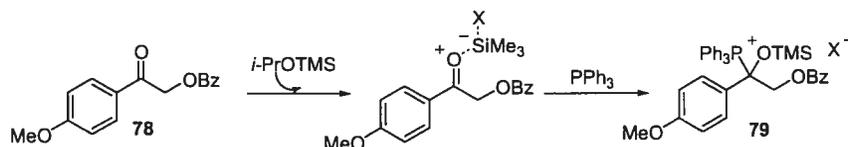


Les rendements obtenus avec les α -acétoxycétones sont particulièrement faibles, probablement à cause de l'instabilité des acétates allyliques dans les conditions de la réaction. Cependant, même avec les groupements benzoates, les rendements isolés d'alcènes demeurent peu élevés, malgré la conversion totale du produit de départ. Finalement, les spectres RMN ¹H du brut de la réaction ont révélé que, sous les conditions standards de réaction, il y a formation d'un produit secondaire.

2.4.2 Détermination du sous-produit

La formation du sous-produit est en compétition avec la méthylation de l' α -benzoxycétone **78** (Tableau 7). Par chromatographie sur couche mince, on observe que le sous-produit **79** est beaucoup plus polaire que l'alcène et la cétone ($R_f = 0.24$ dans 80% EtOAc/hexane). Son isolement par chromatographie est difficile puisqu'il se dégrade partiellement sur la silice et ceci, même après la neutralisation de cette dernière avec de la triéthylamine. Le spectre RMN ^1H , en plus d'avoir des pics caractéristiques des groupements benzoate et 4-méthoxyphényle, présente un pic à 0 ppm qui semble indiquer la présence d'un groupement TMS (Figure 4). Ce même spectre indique aussi que les deux protons, auparavant en α du carbonyle, ne sont plus identiques. En effet, au lieu du singulet habituel, ce sont deux doublets qui apparaissent, indiquant que les deux protons sont différents et qu'ils couplent l'un avec l'autre. De plus, le spectre RMN ^{31}P a révélé la présence d'un groupement phosphoré dans la structure du produit secondaire puisqu'un singulet à 24.5 ppm est apparu.

Tableau 7 : Caractéristiques du produit secondaire



Caractéristique	Valeur
Masse moléculaire ^a	413 g/mol
R_f^b	0.24
RMN ^{31}P	24.5 ppm
RMN ^1H	7.85-6.78 ppm (m, 25H)
	4.60 ppm (d, $J = 11$ Hz, 1H)
	4.53 ppm (d, $J = 11$ Hz, 1H)
	3.78 ppm (s, 3H)
	0.05 ppm (s, 9H)

^aMesurée sur le spectre de masse d'une colonne à chromatographie liquide. ^bÉluant: 80% acétate d'éthyle/hexanes

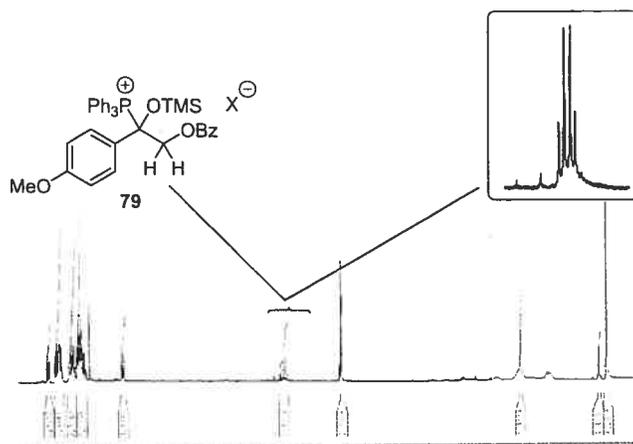


Figure 4 : Spectre RMN ^1H du produit secondaire.

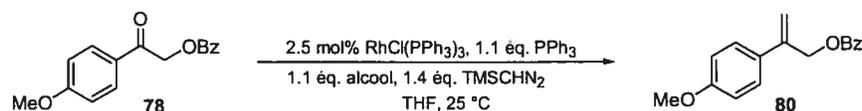
L'hypothèse proposée est qu'un groupement TMS a pu se complexer à l'oxygène du carbonyle et l'activer afin de favoriser l'attaque de la triphénylphosphine. La formation du sel de phosphonium silylé **79** a donc été suggérée. Le spectre de masse d'un produit possédant une masse de 413 g/mol a été obtenu. Cette masse peut correspondre à un fragment du composé phosphonium silylé proposé **79**, celui dans lequel il a perdu le groupement OTMS (89 g/mol) et le groupement benzoate (105 g/mol) (Tableau 7). Ces deux groupements ont probablement été clivés trop rapidement pour que l'ion moléculaire du produit **79** puisse être détecté. Il est important de préciser que l'ion moléculaire des différents substrats contenant des groupements benzoates n'a jamais été observé par spectrométrie de masse. Toutefois, dans le cas du sel de phosphonium silylé **79**, la présence des groupements benzoate et TMS est confirmée par le RMN ^1H .

2.4.3 Optimisation des conditions réactionnelles

La formation du phosphonium silylé **79** semble dépendre de l'activation du groupement carbonyle par une coordination avec une autre espèce silylée. Dans un premier temps, nous avons donc étudié l'influence du type d'alcool utilisé et l'effet

de la stoechiométrie de ce dernier dans la réaction de méthylation. Ainsi, il a été démontré qu'en absence d'alcool, la formation du phosphonium silylé **79** a lieu rapidement et qu'il est le produit majeur de la réaction. Par la suite, plusieurs alcools ont été testés afin de déterminer si l'apparition du produit secondaire pouvait être évitée (Tableau 8). Il a été suggéré que l'utilisation d'alcools primaires pourrait accélérer la réaction de méthylation. En effet, l'alcoolate résultant étant moins encombré, il pourrait désilyler plus rapidement l'intermédiaire silylé **33** (Schéma 9, p.21). Cet effet positif sur la vitesse de la réaction permettrait peut-être d'accélérer la réaction suffisamment pour défavoriser l'attaque de la triphénylphosphine sur le carbonyle de la cétone.

Tableau 8 : Réaction de méthylation avec différents alcools.



Entrée	Alcool	Conversion ^a	Rendement ^b	Phosphonium silylé ^a 79
1	MeOH	95%	72%	0%
2	EtOH	89%	67%	0%
3	CF ₃ CH ₂ OH	94%	53%	0%
4	<i>n</i> -BuOH	95%	62%	0%
5	<i>i</i> -BuOH	87%	65%	6%
6	<i>i</i> -PrOH	68%	49%	30%
7	<i>s</i> -BuOH	41%	34%	55%

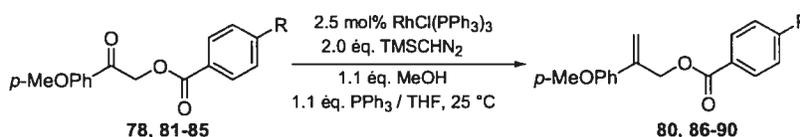
^aConversion calculée par RMN ¹H . ^bRendement isolé.

Tel que prévu, l'utilisation des alcools primaires élimine la formation du produit secondaire **79** et conduit exclusivement à la formation de l'alcène désiré. Ainsi, en présence de méthanol et d'éthanol les conversions augmentent (89 et 95%), mais sans atteindre 100% (Entrées 1 et 2). Pour y arriver, il faut ajouter deux équivalents de triméthylsilyldiazométhane puisque celui-ci se décompose partiellement en présence de ces alcools moins encombrés.^{39d} Avec le trifluoroéthanol, la conversion est bonne mais les rendements isolés sont plutôt

faibles (Entrée 3). Il y a peut être décomposition partielle des réactifs, ce que semble confirmer la couleur inhabituelle de la réaction: elle devient rouge foncé en présence de trifluoroéthanol alors qu'elle demeure orangée avec tous les autres alcools. Avec l'*iso*-butanol, les conversions sont plus faibles qu'en utilisant des alcools primaires (Entrée 5 vs entrées 1-4). Enfin, en présence d'alcools encore plus encombrés, tels que l'*iso*-propanol et le *sec*-butanol, la formation du phosphonium silylé **79** est observée (Entrées 6 et 7).

Par la suite, l'influence de différents benzoates substitués avec des groupements électroattracteurs et électrodonneurs a été étudié (Tableau 9). Pour ce faire, 1.1 équivalent de méthanol et deux équivalents de triméthylsilyldiazométhane ont été utilisés. Dans ces conditions, la réaction est complète et le produit secondaire n'est pas formé.

Tableau 9 : Réaction de méthylation avec des groupements benzoates *para*-substitués.



Entr\u00e9e	R	Conversion ^a	Rendement ^b
1	OMe (86)	97%	74%
2	H (80)	100%	74%
3	F (87)	95%	56%
4	Br (88)	82%	36%
5	Ph (89)	35%	9%
6	NO ₂ (90)	15%	2%

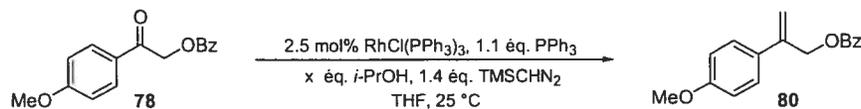
^aConversion calcul\u00e9e par RMN ¹H. ^bRendement isol\u00e9.

Contre toute hypoth\u00e8se, les benzoates substitu\u00e9s par des groupements \u00e9lectroattracteurs ont donn\u00e9 de faibles rendements (Entr\u00e9es 3-6). En effet, sous ces conditions, le clivage de ces groupements protecteurs est observ\u00e9 d\u00f9 \u00e0 l'activation accrue de la fonction ester. Par contre, avec un substituant m\u00e9thoxy \u00e9lectrodonneur en

para du benzoate, l'alcène désiré a pu être isolé avec un rendement de 74% (Entrée 1). Ces résultats illustrent donc que la stabilité du groupement protecteur dans les conditions réactionnelles employées est plus importante que sa capacité à activer le groupement carbonyle.

Suite à ces résultats où le clivage du groupement protecteur s'est avéré être un problème, l'utilisation d'un alcool plus encombré est à nouveau devenue un sujet d'étude. De plus, en présence de méthanol, il est nécessaire d'utiliser deux équivalents de triméthylsilyldiazométhane, un désavantage. Il a donc été suggéré d'augmenter le nombre d'équivalents d'*iso*-propanol dans la réaction afin de vérifier si l'apparition du sous-produit **79** pourrait ainsi être évitée (Tableau 10). Lorsque 5 équivalents d'*iso*-propanol ont été ajoutés, une conversion légèrement supérieure à celle observée avec l'utilisation d'un équivalent est obtenue (Entrées 2 vs 1). Par contre, la formation du produit secondaire **79** est toujours observée. Cependant, lorsque 10 équivalents d'*iso*-propanol sont utilisés, la conversion est complète et aucune trace du sous-produit **79** n'est observée par RMN ¹H. Une plus grande quantité d'alcool semble diminuer les chances de complexation du groupement TMS au groupement carbonyle. En effet, avec des concentrations plus importantes d'*iso*-propanol, les échanges des groupements TMS sont plus probables avec une autre molécule d'*iso*-propanol qu'avec le groupement carbonyle.

Tableau 10 : Variation du nombre d'équivalents d'*iso*-propanol dans la réaction de méthylation catalysée par le rhodium.



Entrée	Équivalents	Conversion ^a	Rendement ^b	Phosphonium silylé 79 ^a
1	1.1	58%	48%	31%
2	5	71%	67%	16%
3	10	100%	82%	0%

^aDéterminé par RMN ¹H. ^bRendement isolé.

2.4.4 Variation des α -alcoxycétones

L'activation du groupement carbonyle par le benzoate s'est montrée peu utile. Ainsi, différents groupements protecteurs ont été testés sous les nouvelles conditions de méthylation utilisant 10 équivalents d'*iso*-propanol. De plus, des α -alcoxycétones alkylées et aromatiques ont été employées sous ces conditions.

Des dérivés 1-(alcoxy)-4-phénylbutan-2-one combinés avec une grande variété de groupements protecteurs ont été oléfinés avec succès (Tableau 11). Les conversions sont toutes supérieures à 91%, peu importe les dérivés α -alcoxycétones utilisés. Les meilleurs rendements ont été obtenus avec les composés contenant les groupements triisopropylsilyle (97%, **106**) et *tert*-butyldiméthylsilyle (93%, **105**) (Entrées 9 et 10). Les rendements varient entre 74 et 84% lorsque les autres groupements protecteurs sont utilisés (Entrées 4-8 et 11). La réaction de Wittig a aussi été employée pour exécuter la réaction de méthylation sur les triisopropylsilyl-, benzyloxy- et tétrahydropyranoxy- méthyle cétones et des rendements de 87%, 62% et 86% ont été obtenus (Entrées 6,7 et 10). Cette expérience montre que la réaction de Wittig donne des rendements similaires à ceux observés avec la réaction de méthylation catalysée par le rhodium. Lorsque le 1-hydroxy-4-phénylbutan-2-one (**58**) est soumis aux conditions de méthylation utilisant 10

équivalents d'*iso*-propanol, le rendement obtenu est faible (60%) et la silylation partielle du groupement hydroxyle est observée (Entrée 3). Il a également été montré que l'utilisation des 4-phénylbutan-2-ones **53** et **91** donne de faibles résultats sous ces conditions réactionnelles (Entrées 1-2). En effet, seulement 29% et 32% des oléfines correspondantes ont été récupérées avec ces substrats. Cependant, contrairement aux conditions standards utilisant 1.1 équivalent d'*iso*-propanol, aucune formation d'éther d'énol silylé n'a été observée avec ces nouvelles conditions réactionnelles.

Tableau 11 : Méthylénation de dérivés du 4-phénylbutan-2-one.

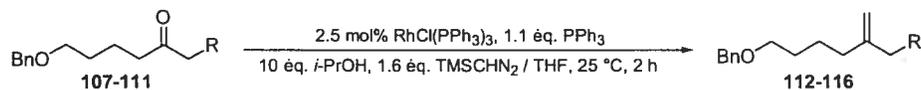
2.5 mol% RhCl(PPh₃)₃, 1.1 eq. PPh₃
10 eq. *i*-PrOH, 1.6 eq. TMSCHN₂ / THF, 25 °C, 2 h

Entrée	R	Conversion ^a	Rendement ^b	Rendement ^b (Wittig) ^c
1	H (97)	33%	29%	—
2	Me (98)	40%	32%	—
3	OH (99)	80%	60%	—
4	OMe (100)	96%	83%	—
5	OMOM (101)	93%	74%	—
6	OTHP (102)	100%	79%	86%
7	OBn (103)	91%	84%	62%
8	OTES (104)	98%	74%	—
9	OTBS (105)	100%	93%	—
10	OTIPS (106)	100%	97%	87%
11	OBz (75)	99%	74%	—

^aConversion calculée par RMN ¹H. ^bRendement isolé par chromatographie.
^c1.1 eq. BrCH₃PPh₃, 1.1 eq. NaHMDS

D'autres alkyles cétones ont été soumises aux conditions de méthylation développées pour les α -alcoxycétones. Avec les composés 6-benzyloxy-1-(alkoxy)-hexan-2-ones protégés avec différents groupes protecteurs, des rendements entre 63% et 83% ont été obtenus (Tableau 12). Les dérivés triéthylsilyle et *tert*-butyldiméthylsilyle donnent les meilleurs rendements, soient 83 et 77% (Entrées 2-3).

Tableau 12 : Méthylénation de composés 6-benzyloxy-1-(alkoxy)-hexan-2-ones.



Entrée	R	Rendement ^a
1	OTHP (112)	63%
2	OTES (113)	83%
3	OTBS (114)	77%
4	OTIPS (115)	72%
5	OBz (116)	73%

^aRendement isolé par flash chromatographie.

Par ailleurs, différentes aryles cétones ont aussi été testées sous ces nouvelles conditions de méthylation (Tableau 13). Celles dérivées de l'anisaldéhyde donne des rendements allant de 64% à 84% et le meilleur résultat est obtenu avec le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle (Entrées 1-5). Quant aux rendements avec la méthylation de Wittig, ils s'étendent de 59% à 86% et ils sont semblables à ceux observés avec la méthylation catalysée par le rhodium. Avec le 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-alkoxy-éthanone, les résultats sont dans le même éventail de rendements, allant de 73% à 87% (Entrées 6-10). Finalement, les composés 2-alkoxy-1-(4-bromophényl)éthanone donne des résultats entre 74% et 79% (Entrées 11-14). Pour les substrats aromatiques, les meilleurs groupements protecteurs semblent donc être les groupements *tert*-butyldiméthylsilyle et benzoate.

butyldiméthylsilyle, triisopropylsilyle et benzoate. La méthylation sous les conditions de Wittig standard a aussi été utilisée avec les α -alcoxycétones et des rendements comparables à ceux rapportés avec la méthylation catalysée par le rhodium ont été obtenus.

CHAPITRE 3

Méthylénation de cétones non-activées catalysée par le rhodium

3.1 Introduction et précédents

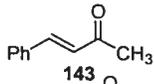
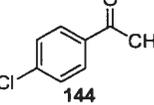
Les cétones sont sans contredit moins réactives que les aldéhydes. En effet, leurs doubles substitutions par des groupements alkyles donneurs les rendent moins électrophiles et plus encombrées que les aldéhydes. Par exemple, pour accroître l'efficacité de l'oléfination de Wittig avec des cétones, il faut parfois additionner la cétone à l'ylure à des températures plus élevées (60 à 130 °C) (Équation 1, p.4).⁵⁴ Comme l'étape limitante est bimoléculaire (réaction entre l'ylure et la cétone), la vitesse de la réaction peut aussi être augmentée en diminuant la quantité de solvant ou en augmentant la quantité de l'ylure.⁵⁵ De plus, le choix de la base utilisée peut aussi influencer l'issue de la réaction de Wittig. En effet, la présence de sels de potassium ou de sodium (plutôt que de lithium), semble défavoriser la formation de l'énolate et donc permettre à la réaction d'oléfination d'avoir lieu plus aisément.^{11c} Il n'est pas clair si dans ces conditions l'énolisation est évitée, ou bien si elle est tout simplement réversible.

Quant à l'oléfination de cétones non-activées dans les conditions d'oléfinations catalytiques, elle semble tout aussi ardue. Par exemple, Herrman a obtenu seulement 45% du dérivé cyclobutène lorsqu'il a tenté d'utiliser sa méthodologie pour l'oléfination du cyclobutane. Woo, utilisant le Fe^{II}(TTP) (**23**) comme catalyseur, a rapporté que 10 équivalents de cétones et des temps de réaction allant de 2 à 4 jours sont nécessaires pour réaliser la réaction d'oléfination sur des cétones non-activées avec des rendements acceptables (64-80%).^{31b}

Huang et Zhang sont toutefois parvenus à oléfiner avec efficacité des cétones non-activées. D'abord, Huang a réalisé l'oléfination de cétone en utilisant le CuI (**22**) comme catalyseur (Tableau 14). L'oléfination de cétones cycliques a lieu aisément et

plus basique que le composé carbonylé, il devrait lui aussi être protonné, donnant lieu à la formation du sel correspondant, inactif dans la réaction de méthylation.

Tableau 15 : Oléfination de cétones non-activées avec la méthodologie de Zhang.

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}' \\ \text{141-144} \end{array}$		$\xrightarrow[\text{PhCOOH (0.5 \text{ \u00e9q.}), Tolu\u00e8ne, 80 \text{ }^\circ\text{C}}]{\begin{array}{c} \text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et (1.2 \u00e9q.), PPh}_3 \text{ (1.2 \u00e9q.)} \\ \text{Fe}^{\text{III}}(\text{TTP})\text{Cl (24) (1.5 mol\%)} \end{array}}$		$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}=\text{C}-\text{R}' \end{array}$	
Entr\u00e9e	Substrat	Temps (h)	Rendement (%)	S\u00e9lectivit\u00e9 <i>EZ</i>	
1	 143	8	92	72/28	
2	 144	24	83	70/30	
3	 141	48	51	---	
4	 142	24	83	---	

Lorsque les conditions standards de méthylation \u00e9labor\u00e9es par notre groupe ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9es sur des cétones non-activ\u00e9es, de faibles rendements d'oléfination ont \u00e9t\u00e9 obtenus d\u00fb \u00e0 la formation majoritaire de l'\u00e9ther d'\u00e9nol silyl\u00e9.^{39c} De plus, l'utilisation de divers acides de Lewis (par exemple le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) m\u00e8nent \u00e0 la d\u00e9composition du catalyseur de rhodium.⁵⁷

3.2 Objectifs de recherche

Nous avons pr\u00e9c\u00e9demment montr\u00e9 que la méthylation catalytique d' α -alcoxy cétones a \u00e9t\u00e9 possible gr\u00e2ce \u00e0 l'ajout d'un exc\u00e8s d'*iso*-propanol. L'*iso*-propanol exc\u00e9dant a permis de capter les groupements silyl\u00e9s r\u00e9siduels, ce qui a emp\u00each\u00e9 leur utilisation pour l'activation de la fonction carbonyle et par le fait m\u00eame, emp\u00each\u00e9 l'attaque de la triph\u00e9nylphosphine. Nous avons donc pr\u00e9sum\u00e9 que l'exc\u00e8s d'*iso*-propanol, en trappant les groupements silyl\u00e9s, pourrait aussi r\u00e9duire la formation de

l'éther d'énol silylé et ainsi favoriser l'oléfination de la cétone. Ainsi, nous avons voulu étudier la réactivité des cétones non-activées dans la réaction de méthylation catalysée par le rhodium en utilisant un excès d'*iso*-propanol.

3.3 Résultats

À partir des conditions de méthylation développées pour les α -alcoxy cétones, nous avons déterminé les conditions optimales qui permettent l'oléfination de cétones non-activées. De plus, nous avons examiné l'étendue de la réaction en soumettant une variété de cétones non-activées à ces nouvelles conditions de méthylation.

3.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles

Pour déterminer les conditions optimales de méthylation de cétones non-activées, le solvant, la température, les quantités d'*iso*-propanol et de triméthylsilyldiazométhane ont été variées (Tableau 16).

Tableau 16 : Optimisation des conditions de méthylation pour les cétones non-activées.

Reaction scheme: Ketone **53** (Ph-CH₂-CH₂-C(=O)-CH₃) reacts with 2.5 mol% RhCl(PPh₃)₃, 1.1 eq. PPh₃, *i*-PrOH, and TMSCHN₂ to form alkene **97** (Ph-CH₂-CH₂-CH=CH₂).

Entrée	Solvant	t (°C)	<i>i</i> -PrOH (éq.)	TMSCHN ₂ (éq.)	Conversion (%) ^a
1	THF	25	1.1	1.4	25 ^b
2	THF	25	10	1.6	33
3	THF	25	30	1.6	35
4	THF	25	20	3.2	59
5	THF	25	30	4.8	80
6	THF	50	10	1.6	34 ^c
7	1,4-Dioxane	25	10	1.6	46
8	1,4-Dioxane	50	10	1.6	80
9	1,4-Dioxane	50	15	2.4	90
10	1,4-Dioxane	50	20	3.2	83
11	1,4-Dioxane	60	15	2.4	100

^aDéterminée par GC-MS. ^bPrésence d'éther d'énol silylé par RMN ¹H.

^cPrésence de dégradation

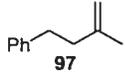
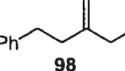
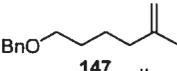
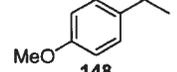
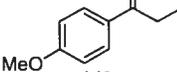
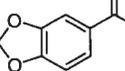
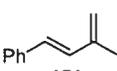
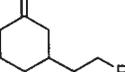
En utilisant 10 équivalents d'*iso*-propanol et 1.6 équivalents de triméthylsilyldiazométhane, soit les conditions développées pour la méthylation d' α -alcoxycétones, une faible augmentation de la conversion est observée par rapport à celle obtenue dans les conditions standards (Entrées 2 vs 1). Cependant, la formation d'éther d'énol silylé est inhibée dans ces conditions, ce qui confirme notre hypothèse. En effet, l'excès d'*iso*-propanol viendrait capter les groupements silylés présents dans la réaction, les empêchant de réagir avec la cétone. Toutefois, il semble que les groupements silylés ne soit pas les seuls responsables de la faible réactivité des cétones puisque la conversion n'augmente pas outre mesure avec un excès d'*iso*-propanol. Même lorsque 30 équivalents d'*iso*-propanol sont utilisés, la conversion n'augmente pas (Entrées 3 vs 2). Par contre, si on augmente à la fois les quantités d'*iso*-propanol et de triméthylsilyldiazométhane, on observe un accroissement de la conversion (Entrées 4 et 5). En effet, avec 30 équivalents d'*iso*-propanol et 4.8 équivalents de triméthylsilyldiazométhane, une conversion de 80% est atteinte (Entrée 5).

Pour avoir complétion de la réaction, il a été suggéré d'utiliser de plus haute température de réaction. Toutefois, lorsque la réaction est chauffée à 50 °C dans le THF, une certaine dégradation des réactifs et une faible conversion sont observées par GC-MS (Entrée 6). Il semble qu'à cette température le catalyseur de Wilkinson ait tendance à dimériser pour former le $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2(\mu\text{-Cl})_2]_2$, lequel précipite dans le THF. Ainsi, il a été proposé d'utiliser le 1,4-dioxane comme solvant puisqu'il est plus complexant que le THF. On remarque qu'à 25 °C, dans le 1,4-dioxane, la conversion est légèrement supérieure à celle obtenue dans le THF dans les mêmes conditions (Entrées 7 vs 2). Toutefois, lorsque la réaction a lieu à 50 °C dans le 1,4-dioxane, les conversions sont nettement meilleures (Entrées 8 à 10). Finalement, en utilisant 15 équivalents d'*iso*-propanol, 2.4 équivalents de triméthylsilyldiazométhane à 60 °C dans le 1,4-dioxane, la méthylation de cétones non-activées a pu être réalisées avec succès (Entrée 11).

3.3.2 Méthylénation de diverses cétones non-activées

Avec ces nouvelles conditions de méthylation en main, la réactivité d'une variété de cétones non-activées a été testée (Tableau 17).

Tableau 17 : Méthylénation catalysée par le rhodium de diverses cétones non-activées.

$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}' \xrightarrow[2.4 \text{ éq. TMSCHN}_2, 1,4\text{-Dioxane, 4 h, } 60^\circ\text{C}]{2.5 \text{ mol\% RhCl(PPh}_3)_3, 1.1 \text{ éq., PPh}_3, 15 \text{ éq. } i\text{-PrOH}}$		$\text{R}-\text{C}(\text{R}')=\text{C}=\text{CH}_2$	
49, 51-53, 91, 147-149		97-98, 150-155	
Entrée	Produit	Rendement	Rendement (Wittig) ^a
1		88%	81%
2		87%	71%
3		72%	59%
4		91%	70%
5		84%	---
6		87%	---
7		97%	79%
8		93%	63%

^a1.1 éq. BrCH₂PPh₃, 1.1 éq. NaHMDS dans 1,4-dioxane à 60 °C.

Tout d'abord, l'utilisation de méthyle et éthyle cétones aliphatiques donnent des rendements variant entre 72 et 88% (Entrées 1 à 3). Le (5-méthylhex-5-ényloxyméthylvinyl)benzène (147) est obtenu avec un rendement plus bas car sa faible polarité rend difficile sa séparation des traces de triphénylphosphine résiduelles. Les cétones aromatiques, quant à elles, produisent sous ces nouvelles conditions des rendements d'oléfines correspondantes qui s'étendent de 84 à 91% (Entrées 4 à 6).

Ma collègue Valérie Paquet a aussi réalisé la méthylation de cétones α - β -insaturée en utilisant ces nouvelles conditions de méthylation. À partir de la 4-phénylbut-3-èn-2-one, elle a obtenu un rendement de 97% de l'oléfine correspondante (Entrée 7).⁵⁸ Toutefois, lorsqu'elle a soumis la cyclohexèn-2-one à ces conditions, elle a observé seulement la formation du produit provenant de l'addition 1,4. Puis, lorsqu'elle a réalisé la méthylation d'une cétone cyclique, elle a obtenu un excellent rendement de 93%, malgré l'encombrement plus important de cette cétone (Entrée 8).

La méthylation d' α -alcoxycyclohexanones a aussi été réalisée par Valérie Paquet en utilisant 15 équivalents d'*iso*-propanol, 2.4 de triméthylsilyldiazométhane à 60 °C dans le 1,4-dioxane.⁵⁸ Ces substrats sont moins réactifs à cause de leur encombrement stérique plus important. Pour avoir une conversion complète, elle a donc dû utiliser 1.5 à 2.0 équivalents de triphénylphosphine afin de générer une plus grande quantité de l'ylure. Ainsi, elle a obtenu des rendements pour les oléfines désirées variant entre 64 à 89%.

Il est intéressant de noter qu'avec la méthylation catalysée par le rhodium de cétones non-activées et d' α -alcoxycyclohexanones, les rendements sont de 10 à 15% supérieurs à ceux obtenus avec la méthylation utilisant les conditions de Wittig. En effet, même en générant une quantité identique d'ylure, la réaction de Wittig n'est pas complète alors que la réaction de méthylation catalysée par le rhodium l'est. Peut-être que le fait de générer l'ylure catalytiquement empêche qu'il

ne se décompose partiellement en restant trop longtemps en solution, comme c'est le cas dans la réaction de Wittig où l'ylure est préformé. En effet, il semble que le cycle catalytique produit l'ylure à une vitesse semblable à laquelle il est consommé, l'utilisation de l'ylure semblant être l'une des forces motrices du cycle catalytique.

3.4 Conclusion

Les conditions de méthylation ont été modifiées afin de permettre la méthylation de cétones non-activées et d' α -alcoycyclohexanones. Ainsi, en utilisant 2.5 mol% de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, 15 équivalents d'*iso*-propanol, 2.4 équivalents de triméthylsilyldiazométhane, 1.1 équivalent de PPh_3 à 60 °C dans le 1,4-dioxane, la méthylation d'une variété de cétones aliphatiques et aromatiques a été réalisée avec d'excellents rendements (72 à 97%). Ces conditions, en augmentant légèrement la quantité de phosphine, ont aussi été efficaces pour la méthylation de cétones plus encombrées, telles que les α -alcoycyclohexanones. Finalement, dans tous ces cas, la réaction de méthylation catalysée par le rhodium s'est montrée supérieure à celle employant les conditions de Wittig.

CHAPITRE 4

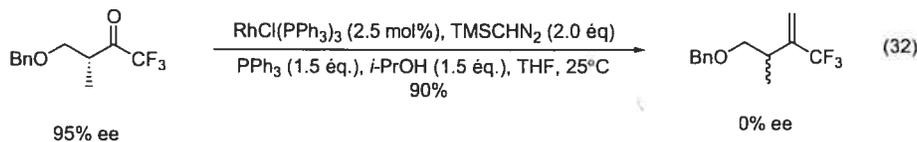
Méthylénation d' α -alcoycétones chirales catalysée par le rhodium

4.1 Introduction et précédents

L'énolisation des cétones est souvent associée à l'acidité des protons en α de la cétone et à son encombrement stérique qui diminue les chances de réaction sur le groupement carbonyle.⁵⁹ Les fonctions carbonylées contenant des centres chiraux en α sont donc particulièrement sensibles aux bases parce qu'elles peuvent entraîner l'épimérisation de leurs centres chiraux. En effet, une base peut favoriser la formation d'un énolate qui peut ensuite être protonné de façon non-énantiosélective. L'utilisation de conditions réactionnelles non-basiques devient donc importante pour l'oléfination d'aldéhydes et de cétones chirales. Par exemple, Kibayashi, dans sa synthèse de l'oncinotine, a obtenu la racémisation de son réactif de départ en utilisant des méthodes de méthylation utilisant des bases.^{12a} Il a alors employé les conditions de méthylation d'Oshima-Lombardo afin d'obtenir un bon rendement de l'alcène désiré tout en conservant la pureté énantiomérique de son substrat (Équation 31).



Dans notre laboratoire, il a été démontré que les aldéhydes portant un centre chiral adjacent au carbonyle ne sont pas épimérisés sous les conditions de la méthylation catalysée par le rhodium (Tableau 1, p.16).^{39a,d} En effet, cette réaction ne nécessite l'emploi d'aucune base, contrairement à la réaction de Wittig. La racémisation d'un centre chiral lors de la réaction de méthylation avec le rhodium n'a eu lieu que dans un seul cas, celui de la 4-benzyloxy-1,1,1-trifluoro-3-méthylbutan-2-one, un substrat très sensible à l'épimérisation (Équation 32).^{39c} Avec ce substrat, la basicité de l'ylure est possiblement suffisante pour induire l'épimérisation.



4.2 Objectifs de recherche

Avec la plupart des substrats chiraux utilisés jusqu'à présent, la méthylation catalysée par le rhodium a eu lieu sans qu'il n'y ait racémisation du centre chiral. Nous voulons maintenant tester les nouvelles conditions de méthylation sur des α -alcoxycétones chirales pour voir si leur intégrité stéréochimique sera conservée durant la réaction. Cette expérience nous permettra aussi de mesurer l'efficacité de la réaction de méthylation catalysée par le rhodium sur des substrats plus encombrés. Pour ce faire, nous devons d'abord synthétiser diverses α -alcoxycétones possédant différents groupements chiraux secondaires en α du carbonyle.

4.3 Synthèse d' α -alcoxycétones chirales

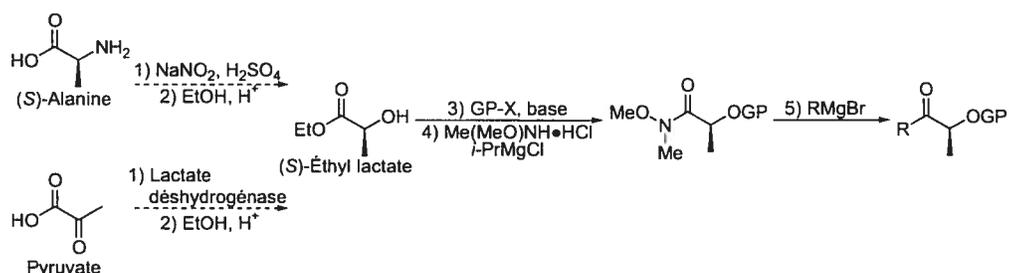
Plusieurs stratégies ont été rapportées dans la littérature pour obtenir des α -alcoxycétones chirales. La plus ancienne consiste à utiliser des produits naturels chiraux, tels que les acides aminés et des dérivés des glucides. En effet, les acides aminés peuvent être convertis en acide α -hydroxycarboxylique *via* une déamination hydroxylante.⁶⁰ L'installation de la chiralité lors de la synthèse d' α -alcoxycétones énanti enrichies peut aussi être réalisée en utilisant des auxiliaires chiraux. Ces agents permettent d'ajouter de manière diastéréosélective un groupement hydroxyle à une cétone, ou une unité alkyle à une α -hydroxycétone. Cependant, les procédures les plus intéressantes utilisent des catalyseurs chiraux pour la synthèse d' α -hydroxyaldéhydes et de 1,2-diols énanti enrichis.

4.3.1 Utilisation de produits naturels

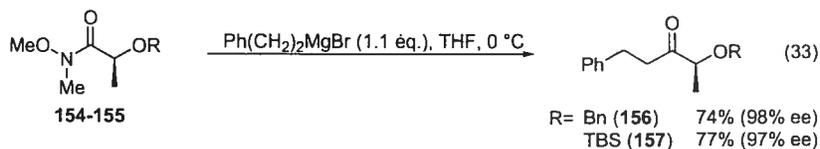
Tout d'abord, la désamination hydroxylante d'acides aminés peut mener à la synthèse d'une variété d'acides α -hydroxycarboxyliques, des précurseurs potentiels d' α -alcoxycétones. En effet, la synthèse de l'ester ou du chlorure d'acyle correspondant, puis la protection de l'alcool, suivi de la transformation de l'ester (ou du chlorure d'acyle) en amide de Weinreb, permet de générer l' α -alcoxycétone désirée après l'ajout du réactif de Grignard nécessaire (Schéma 13).

Les α -alcoxycétones chirales peuvent aussi être dérivées de l'acide lactique, un sous-produit de la glycolyse qui possède la structure d'un acide α -hydroxycarboxylique (Schéma 13). L'acide lactique provient de la réduction du pyruvate par la lactate déshydrogénase et il est disponible commercialement à modeste coût sous sa forme estérifiée, le lactate d'éthyle.

Schéma 13 : Synthèse d' α -alcoxycétones chirales à partir de dérivés lactates.



La voie de synthèse utilisant le (*S*)-lactate d'éthyle a été utilisée pour obtenir les α -alcoxycétones **156** et **157** (Équation 33).⁶¹ Les groupements benzyle et *tert*-butyldiméthylsilyle ont été utilisés comme groupements protecteurs puisqu'il a précédemment été démontré qu'ils sont stables sous les conditions de méthylation catalysée par le rhodium (Chapitre 2, section 2.4.4). Ainsi, de bons rendements et d'excellents excès énantiomères ont été obtenus en utilisant le (*S*)-lactate d'éthyle comme précurseur.

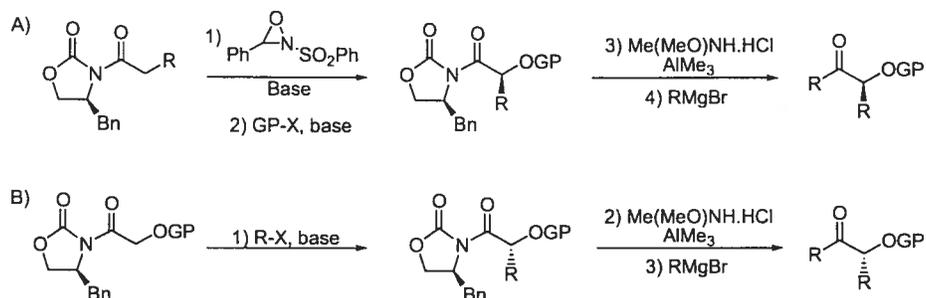


Les avantages de l'utilisation de produits naturels comme précurseurs dans la synthèse d' α -alcoxycétone chirale résident dans leurs faibles coûts et leur haute pureté énantiomère. Toutefois, la diversité des substituants que l'on peut retrouver sur leur centre chiral est limitée.

4.3.2 Utilisation d'auxiliaires chiraux

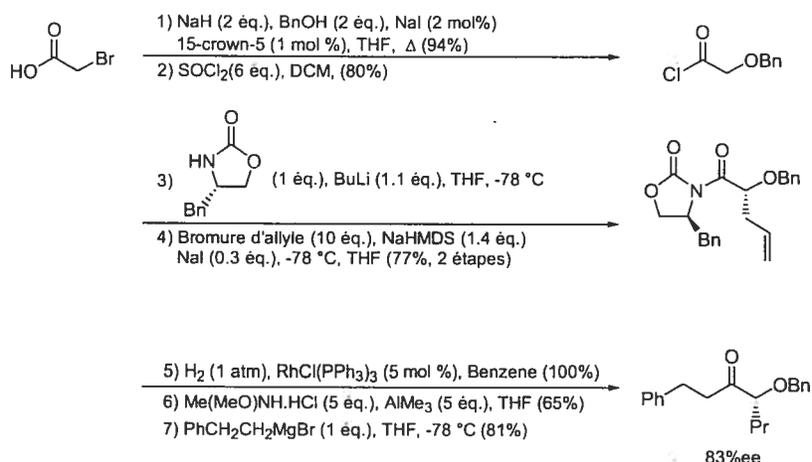
Encore aujourd'hui, les auxiliaires chiraux d'Evans⁶² ou d'Oppolzer⁶³ sont souvent employés pour l'alkylation énantiosélective d'énolate. Deux stratégies différentes peuvent être utilisées pour la synthèse d' α -alcoxycétone chirale à l'aide d'auxiliaires chiraux. Premièrement, il est possible d'oxyder diastéréosélectivement l'énolate de l'amide chirale en utilisant la 2-(phénylsulfonyl)-3-phényloxaziridine développée par Davis (Schéma 14, A).⁶⁴ Ainsi, on obtient l' α -hydroxyamide qui peut être protégée. Puis, l'auxiliaire chiral peut être remplacé par l'amide de Weinreb et finalement, l' α -alcoxycétone chirale peut être obtenue en additionnant le réactif de Grignard désiré. D'autre part, on peut faire l'alkylation diastéréosélective d'une α -alcoxyamide (Schéma 14, B).⁶⁵ En procédant avec des étapes similaires à celles utilisées précédemment, on peut ainsi obtenir l' α -alcoxycétone chirale désirée, mais avec la stéréochimie inverse.

Schéma 14 : Synthèse d' α -alcoxycétones chirales à l'aide d'auxiliaires chiraux.



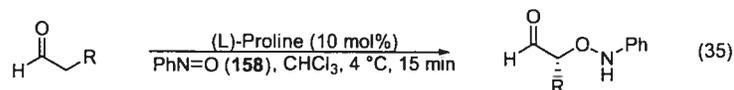
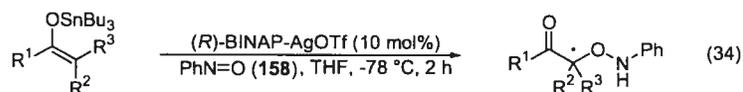
Nous avons utilisé l'auxiliaire chiral d'Evans lors des premiers essais pour la synthèse d' α -alcoxycétones alkylées chirales (Schéma 15). Bien que le produit désiré ait été synthétisé avec succès, l'excès énantiomérique obtenu a été faible (83% ee). Il est possible que la racémisation ait eu lieu si l'addition du réactif de Grignard s'est déroulée trop rapidement. Cependant, il est connu que plusieurs facteurs, tels que la base utilisée et la taille de l'électrophile, peuvent influencer la stéréosélectivité de la réaction.⁶⁴ Il aurait donc fallu optimiser les conditions d'alkylation pour obtenir de meilleurs excès diastéréoisomères. De plus, l'utilisation d'un auxiliaire chiral nécessite aussi deux étapes de plus dans la synthèse du composé énantiomériquement enrichi : il faut installer l'auxiliaire, puis l'enlever. Nous avons donc abandonné cette voie de synthèse.

Schéma 15 : Synthèse d' α -alcoycétones chirales à partir de l'auxiliaire chiral d'Evans.

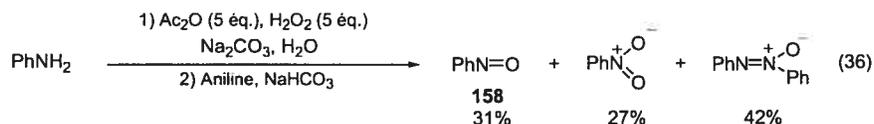


4.3.3 Utilisation de catalyseurs chiraux

Les procédures employant une quantité catalytique d'un composé chiral pour induire la formation de quantité stoechiométrique de molécules chirales ont connu de nombreux développements récemment. Yamamoto,⁶⁶ Zhong⁶⁷ et MacMillan⁶⁸ ont développé une telle stratégie catalytique pour la synthèse d' α -hydroxycarbonyles. Le premier auteur utilise le (R)-BINAP-AgOTf pour catalyser l' α -oxydation d'un énolate d'étain issu d'une cétone cyclique (Équation 34). Les deux autres utilisent la proline pour former une énamine en présence de l'aldéhyde et ensuite induire une α -oxydation énantiosélective (Équation 35). Les trois auteurs emploient la même source d'oxygène électrophilique, soit le nitrosobenzène (**158**), et ils obtiennent tous de très bons excès énantiomériques (>82% ee).

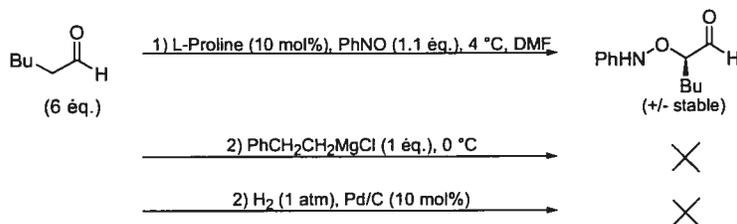


L'utilisation du nitrosobenzène (**158**) pose cependant quelques problèmes. Il faut savoir que le nitrosobenzène est un composé volatil et dispendieux. Sa synthèse pose aussi quelques problèmes: elle exige l'usage de peroxyde, elle est fortement exothermique et un mélange de produit avec divers degrés d'oxydation est souvent obtenu (Équation 36). L'addition rapide de l'aniline favorise la formation du nitrosobenzène (**158**) au détriment des autres dérivés, mais cette procédure demeure difficile puisque la réaction se réchauffe alors rapidement.



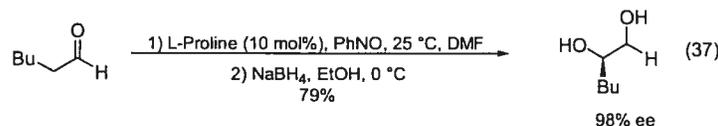
La méthodologie de MacMillan et Zhong utilisant le nitrosobenzène a tout de même été tentée pour la synthèse d' α -alcoxy cétones alkylées chirales (Schéma 16). Toutefois, la purification de l' α -aminoxyaldéhyde s'est avérée difficile. De plus, le traitement subséquent de cet aldéhyde avec un réactif de Grignard a mené à la formation d'un mélange de produit. De même, l'hydrogénolyse du lien N-O afin de former l' α -hydroxyaldéhyde correspondant s'est révélée inefficace.

Schéma 16 : Synthèse de précurseurs chiraux d' α -alcoxy cétones *via* l'utilisation de la L-proline comme catalyseur.

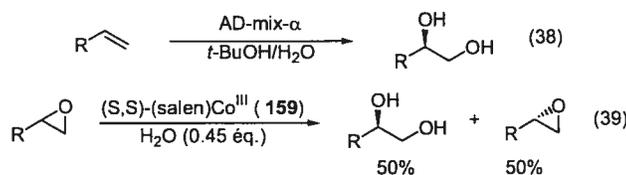


MacMillan et Zhong ont aussi éprouvé quelques difficultés lors de la séparation de l' α -O-aminoxyaldéhyde. MacMillan a en effet rapporté que cet aldéhyde est difficilement isolable puisqu'il forme un oligomère en solution. Zhong croit plutôt qu'il y a co-existence de l'aldéhyde et de l'énol et donc que les propriétés

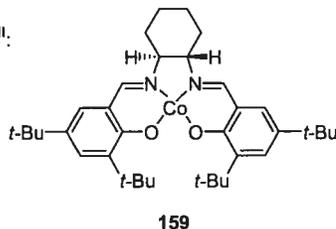
labiles du produit rendent sa purification sur gel de silice difficile. Ainsi, le traitement au NaBH_4 pour obtenir le 1,2-diol chiral est nécessaire pour faciliter la purification du produit (Équation 37).



La synthèse de 1,2-diols chiraux peut cependant se réaliser en une seule étape en utilisant la dihydroxylation asymétrique de Sharpless⁶⁹ ou la résolution cinétique hydrolytique d'époxydes de Jacobsen.⁷⁰ Sharpless utilise une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium combinée avec un ligand chiral, tel que le $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ (une quinoléine chirale), et un oxydant stoechiométrique, comme la *N*-méthylmorpholine-*N*-oxyde, pour régénérer le catalyseur (Équation 38). Un mélange commercial de ces trois réactifs est vendu sous le nom d'AD-mix- α . Quant à Jacobsen, il utilise le catalyseur de salen-Co **159** pour ouvrir sélectivement avec de l'eau un seul des deux énantiomères d'un mélange racémique d'un époxyde (Équation 39). Cette méthode est utile si on emploie un époxyde peu dispendieux car un maximum de 50% du diol énantiomériquement enrichi est obtenu. Les méthodologies de Sharpless et Jacobsen sont simples à utiliser et surtout, elles produisent des 1,2-diols avec des excès énantiomériques élevés (>90% ee).

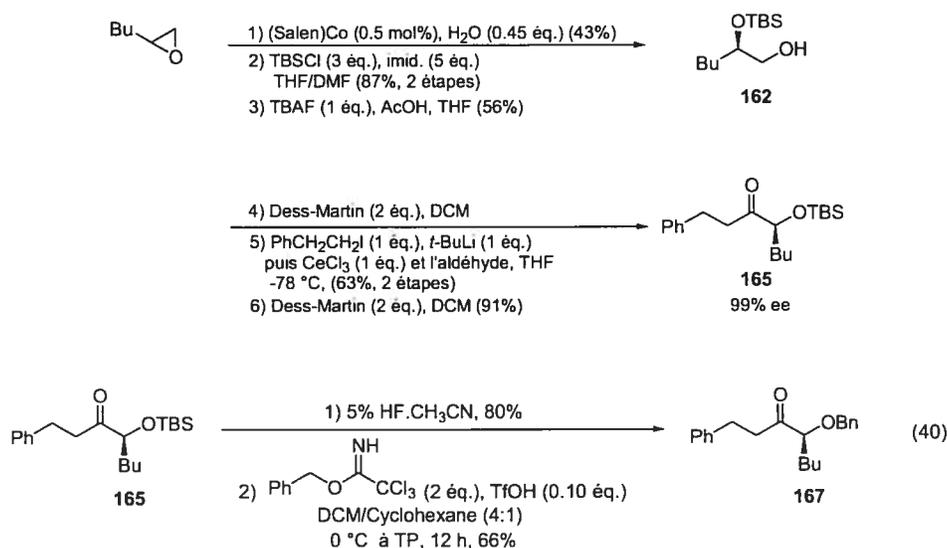


où (S,S)-(salen)Co^{III}:



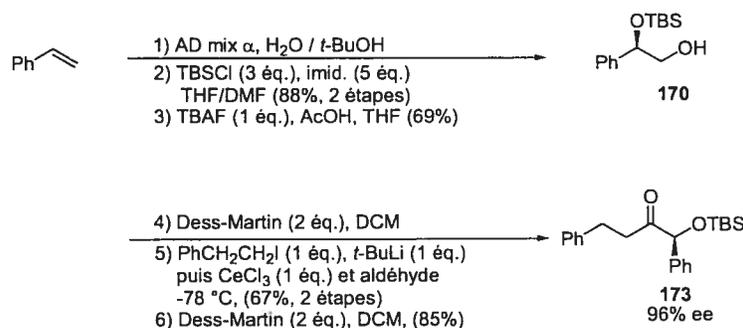
À défaut d'avoir une méthode générant directement un α -hydroxyaldéhyde chiral, nous avons utilisé un 1,2-diol chiral pour la synthèse d'un aldéhyde chiral, lequel a été converti en α -alcoxycétone énantiométriques. L' α -alcoxycétone chirale **165** a été synthétisée à partir du 1,2-époxyhexane en utilisant la résolution cinétique hydrolytique d'époxydes de Jacobsen. Le hexane-1,2-diol ainsi généré peut ensuite être diprotégé avec des groupements silylés, puis l'alcool primaire peut être sélectivement déprotégé (Schéma 17). Cet alcool est ensuite oxydé avec le réactif de Dess-Martin pour obtenir l' α -hydroxyaldéhyde chiral. À cet aldéhyde brut, on additionne un réactif de Grignard qui a d'abord été transmétallé avec le cérium afin de diminuer la basicité du réactif et les chances d'épimérisation du substrat. Finalement, l'oxydation de l'alcool résultant mène à la formation de l' α -alcoxycétone énantiométrique **165**. Pour obtenir le dérivé α -benzyloxycétone **167**, l' α -*tert*-butyldiméthylsilyloxycétone **165** est déprotégé en utilisant l'acide fluorhydrique, puis l'alcool résultant est protégé par un groupement benzylique (Équation 40).

Schéma 17 : Synthèse de l' α -alcoxycétone chirale **165** à partir du 1,2-époxyhexane.



Quant à l' α -alcoxycétone chirale **173**, elle a été obtenue par la dihydroxylation asymétrique du styrène. Une fois le 1,2-diol chirale en main, une procédure identique à celle employée pour la synthèse de l' α -alcoxycétone **165** a été utilisée (Schéma 18).

Schéma 18 : Synthèse de l' α -alcoxycétone chirale **173** à partir du styrène.



4.4 Optimisation des conditions réactionnelles

Les α -alcoxycétone chirales sont plus encombrées que les α -alcoxycétone précédemment étudiées, mais leur fonction carbonyle est plus électrophile que celle des cétones non-activées. Ainsi, il nous a paru nécessaire d'optimiser à nouveau les conditions de méthylation pour les adapter aux α -alcoxycétone chirales. Pour ce faire, nous avons fait varier le solvant, la température, la quantité d'*iso*-propanol, de triméthylsilyldiazométhane, de triphénylphosphine et de catalyseur (Tableau 18).

Les conditions développées pour la méthylation d' α -alcoxycétone ont d'abord été testées avec les d' α -alcoxycétone chirales (Entrée 1). Toutefois, une faible conversion a été obtenu (65%), et ce même en augmentant les quantités d'*iso*-propanol et de triméthylsilyldiazométhane (Entrées 1 à 3). Puis, les conditions utilisées pour la méthylation de cétones non-activées ont été essayées (Entrée 4). La conversion a ainsi augmenté à 86%, puis à 90% en ajoutant des quantités plus élevées de *i*-PrOH et de TMSCHN₂ (Entrées 4 et 5). La hausse de la quantité de

$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ n'a malheureusement eu aucun effet positif sur la conversion (Entrée 6). Finalement, l'utilisation de 1.5 équivalents de triphénylphosphine a permis d'atteindre la conversion complète de l' α -alcoxycétone chirale en alcène désiré.

Tableau 18 : Optimisation des conditions de méthylation pour les α -alcoxycétones chirales.

Entrée	Solvant	t (°C)	<i>i</i> -PrOH (éq.)	TMSCHN ₂ (éq.)	Conversion (%) ^a
1	THF	25	10	1.6	65
2	THF	25	15	2.4	60
3	THF	25	20	3.2	75
4	1,4-Dioxane	65	15	2.4	86
5	1,4-Dioxane	65	20	3.2	90
6	1,4-Dioxane	65	15	2.4	85 ^b
7	1,4-Dioxane	65	15	2.4	100 ^c

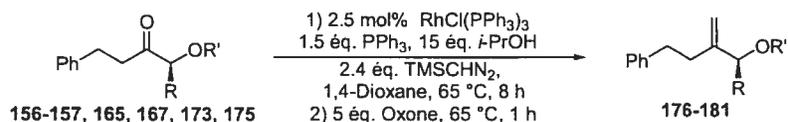
^aDéterminée par GC-MS. ^b0.05 mol% de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ a été utilisé.

^c1.5 éq. de PPh_3 a été utilisé

4.5 Variations d' α -alcoxycétones chirales

Nous avons ensuite voulu vérifier si l'intégrité stéréochimique du centre chiral en α du carbonyle est maintenue sous ces nouvelles conditions de méthylation utilisant un excès de PPh_3 . Nous avons donc soumis les 6 substrats chiraux précédemment synthétisés à ces conditions réactionnelles, puis nous avons vérifié si l'excès énantiomérique est conservé (Tableau 19).

Tableau 19 : Méthylénation catalysée par le rhodium de diverses α -alcoxy cétones chirales.



Entr\u00e9e	R	R'	Rendement (%)	% ee
1	Me	TBS (176)	90	95% (96%) ^a
2	Me	Bn (177)	81	97% (98%) ^a
3	Ph	TBS (178)	85	94% (96%) ^a
4	Ph	Bn (179)	87	95% (96%) ^a
5	Bu	TBS (180)	86	99% (99%) ^a
6	Bu ^b	Bn (181)	84	99% (99%) ^a
7	Bu	Bn (181)	89 ^c	96% (99%) ^a

^a % ee de la c\u00e9tone correspondante

^b TMSCHN₂ (3.2 \u00e9q.), *i*-PrOH (20 \u00e9q.), PPh₃ (2 \u00e9q.)

^c Avec NaHMDS (2 \u00e9q.), PPh₃CH₂Br (2 \u00e9q.) dans le 1,4-dioxane \u00e0 65 \u00b0C, 8 h.

La r\u00e9action de m\u00e9thyl\u00e9nation a \u00e9t\u00e9 possible avec toutes les α -alcoxy c\u00e9tones chirales, peu importe le groupement protecteur employ\u00e9. Des rendements entre 84 et 90% de l'alc\u00e8ne d\u00e9sir\u00e9 ont \u00e9t\u00e9 obtenus (Entr\u00e9es 1 \u00e0 6). Il a fallu quand m\u00eame ajouter 2.0 \u00e9quivalents de PPh₃ pour avoir une r\u00e9action compl\u00e8te avec les substrats contenant un butyle secondaire (Entr\u00e9es 5 et 6). Toutefois, l'observation la plus int\u00e9ressante est certainement que tr\u00e8s peu ou pas d'\u00e9pim\u00e9risation des centres chiraux n'a eu lieu au cours de la r\u00e9action.⁷¹

Il a pr\u00e9c\u00e9demment \u00e9t\u00e9 mentionn\u00e9 qu'il est parfois difficile de s\u00e9parer l'alc\u00e8ne non polaire de la triph\u00e9nylphosphine lors de la purification par chromatographie flash, et ce m\u00eame lorsque seulement 0.1 \u00e9quivalent d'exc\u00e8s de PPh₃ est employ\u00e9. Pour la m\u00e9thyl\u00e9nation d' α -alcoxy c\u00e9tones chirales, nous utilisons de 0.5 \u00e0 1 \u00e9quivalent de plus de triph\u00e9nylphosphine que de c\u00e9tone. Toutefois, ma coll\u00e8gue Val\u00e9rie Paquet a r\u00e9cemment d\u00e9velopp\u00e9 une m\u00e9thodologie qui utilise l'oxone en chauffant \u00e0 65 \u00b0C pour oxyder les exc\u00e9dents de phosphine. Cette nouvelle

méthodologie nous a permis d'utiliser un excès de phosphine sans que les rendements diminuent suite à une purification difficile.

Finalement, l' α -alcoxycétone **167** a été soumise à la réaction de Wittig pour voir l'effet de ces conditions réactionnelles sur la pureté énantiomérique du substrat. Ainsi, nous avons obtenu un excellent rendement de 89% de l'alcène désiré, mais l'excès énantiomérique est passé de 99% à 96% (Entrée 7). Rappelons qu'en utilisant la réaction de méthylation catalysée par le rhodium qui génère le même ylure que la réaction de Wittig, aucune variation significative de l'excès énantiomérique n'a été observée. Cette expérience montre, encore une fois, que la présence de base résiduelle dans les réactions d'oléfination peut avoir un impact réel sur la conservation de la pureté énantiomérique d'un substrat potentiellement épimérisable.

4.6 Conclusion

Les α -alcoxycétones chirales étant plus encombrées, de nouvelles conditions de méthylation, utilisant un excès de triphénylphosphine, ont dû être développées. Il a été montré que sous ces nouvelles conditions réactionnelles, les α -alcoxycétones énantioenrichies peuvent être transformées efficacement en leur éther allylique chiral correspondant, sans que leur pureté énantiomérique ne s'effrite. Cette propriété de la réaction de méthylation catalysée par le rhodium la rend d'une utilité supérieure à son homologue, la réaction de Wittig. En effet, une épimérisation, bien que faible, a été observée en employant la réaction de Wittig. Les rendements obtenus avec les deux réactions de méthylation sont tout de même comparables.

CHAPITRE 5

Conclusions et travaux futurs

Globalement, nous avons étendu la réaction de méthylation catalysée par le rhodium à une variété de cétones. Pour y arriver, nous avons d'abord dû augmenter les quantités d'*iso*-propanol afin séquestrer les sous-produits silylés libérés dans la réaction et ainsi inhiber la formation du phosphonium silylé dérivé de la cétone. Puis, avec les substrats plus encombrés, nous avons dû employer le 1,4-dioxane à 65 °C. Nous avons aussi montré que la méthylation de Wittig sur des α -alcoxy cétones donne des résultats similaires à ceux obtenus avec nos conditions de méthylation. Toutefois, si des cétones non-activées ou encombrées sont utilisées, la réaction de méthylation utilisant le rhodium donne des résultats supérieurs à ceux obtenus avec la réaction de Wittig. Finalement, nous avons montré que, tout comme avec les aldéhydes, l'épimérisation de substrats énolisables n'a pas lieu sous les nouvelles conditions de méthylation que nous avons développées.

Un autre attrait de la réaction de méthylation est qu'elle fonctionne avec différents types de composés carbonylés, mais en utilisant des conditions spécifiques à chacun d'entre eux. Ainsi, la chimiosélectivité remarquable de la réaction nous permet de croire que, dans une molécule contenant plusieurs groupements carbonyles, seuls les groupements carbonyles les plus réactifs pourraient réagir sous des conditions données. Les conditions réactionnelles pourraient donc être ajustées selon l'effet voulu. Toutefois, des expériences de chimiosélectivité entre les cétones non-activées et les α -alcoxy cétones doivent encore être réalisées pour confirmer cette hypothèse.

Ainsi, la réaction de méthylation catalysée par le rhodium fournit de bons rendements avec divers types de composés carbonylés, elle prévient l'épimérisation de substrats énolisables et elle est hautement chimiosélective. Ces qualités nous

portent à croire que la réaction de méthylation catalysée par le rhodium pourrait être très utile pour la synthèse de composés multifonctionnels.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

NOTES GÉNÉRALES

À moins d'indications contraires, toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été réalisées sous atmosphère d'argon avec de la verrerie séchée à l'étuve ou à la flamme puis refroidie sous argon. Les solvants ont été séchés avant utilisation en employant les méthodes standard. Le TMSCHN_2 a été préparé selon les conditions décrites dans la littérature.³⁹ Bien que le $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ soit disponible commercialement, il a été préparé à partir du $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ et 4 équivalents de PPh_3 selon la procédure décrite dans la littérature.⁷² Le méthanol, l'éthanol, l'*iso*-propanol, l'alcool benzylique, le 2-butanol et le méthyl-1-propanol ont été distillés sur de l'hydrure de calcium. Les autres produits ou solvants, lesquels sont de qualité réactif, ont été utilisés directement. Les rendements rapportés réfèrent aux produits isolés après distillation ou chromatographie.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées avec des plaques de gel de silice commerciales (EM Reagent, plaques contenant 0.25 mm de gel de silice 60-F) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits ont été détectés à l'aide des révélateurs suivants : absorbance UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate de cérium (CAM), une solution d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol, et une solution aqueuse de permanganate de potassium. La chromatographie flash a été réalisée avec le gel de silice 60 EM (230-400 mesh) avec les systèmes de solvants indiqués.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AV-400 (400 MHz et 100 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz), Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz) ou Bruker AV-300 (300 MHz et 75 MHz). Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du chloroforme résiduel non deutéré (7.27 ppm en RMN ^1H et 76.9 ppm en RMN ^{13}C). L'analyse des spectres est rapportée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivie de la multiplicité (s=singulet,

d=doublet, t=triplet, q=quadruplet et m=multiplet), de la constante de couplage en Hz, de l'intégration et de l'assignation.

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Thomas Hoover. Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (Na). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante, dans une cellule Perkin-Elmer d'un volume de 1.00 mL et d'une longueur optique de 0.1 dm; la concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One équipé d'un ATR Golden Gate Diamond. Les bandes d'absorption majeures sont exprimées en cm^{-1} . Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal. Les spectres de masse exacte ont été obtenus sur un spectromètre KRATOS MS-50 TC TA (FAB) ou un Micromass Autospec-TOF (MAB) et elles ont été effectuées par le Centre régional de spectrométrie de masses de l'Université de Montréal. Les analyses sur chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ont été effectuées sur un appareil Hewlett Packard de séries 1100 contenant une pompe à gradient quaternaire avec un détecteur d'interface à diode et un logiciel HP Chemstation. Les valeurs d'excès énantiomériques ont été déterminées avec des colonnes chirales. Les données sont rapportées comme suit : type de colonne, vitesse d'écoulement, solvant utilisé et temps de rétention (t_r). Les analyses sur chromatographie gazeuse ont été faites sur un chromatographe gazeux de types Hewlett Packard de séries 6890 équipé d'un injecteur capillaire à mode « split » et d'un détecteur à ionisation de flamme. La température de l'injecteur et du détecteur est de 250 °C et le gaz transporteur est l'hydrogène (2mL/min). Les données sont énumérées comme suit : type de colonne, température du four et rétention (t_r).

PROCÉDURES DE MÉTHYLÉNATION

Procédure standard pour la méthylation d'aldéhydes

Méthode A.

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, on ajoute du 2-propanol (80.0 µL, 1.00 mmol) suivi de l'aldéhyde (1.00 mmol). Au mélange rouge résultant, on ajoute une solution de triméthylsilyldiazométhane (350 µL, 1.40 mmol). On observe une évolution de gaz et le mélange orange résultant est agitée à 25 °C. Lorsque la réaction est complète par analyse sur GC ou CCM, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pré-absorption sur la silice ou par distillation.

Procédure pour la méthylation d' α -alcoycétone (utilisant le MeOH).

Méthode B.

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, on ajoute du méthanol (40.0 µL, 1.00 mmol) suivi de la cétone (1.00 mmol). Au mélange rouge résultant, on ajoute une solution de triméthylsilyldiazométhane (350 µL, 1.40 mmol). On observe une évolution de gaz et le mélange orange résultant est agitée à 25 °C. Lorsque la réaction est complète par analyse sur GC ou CCM, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pré-absorption sur la silice ou par distillation.

Procédure générale pour la méthylation d' α -alcoycétones (utilisant un excès de *i*-PrOH).

Méthode C.

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, on ajoute du 2-propanol (77.0 μ L, 10.0 mmol) suivi de la cétone (1.00 mmol). Au mélange rouge résultant, on ajoute une solution de triméthylsilyldiazométhane (400 μ L, 1.60 mmol). On observe une évolution de gaz et le mélange orange résultant est agitée à 25 °C. Lorsque la réaction est complète par analyse sur GC ou CCM, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pré-absorption sur la silice ou par distillation.

Procédure de Wittig pour la méthylation d' α -alcoycétones.

Méthode D : Bromure de méthyltriphénylphosphonium et NaHMDS.

À une solution de bromure de méthyltriphénylphosphonium (393 mg, 1.10 mmol) dans le THF (10 mL), on ajoute de l'hexaméthylidisilazide de sodium (202 mg, 1.10 mmol). Le mélange jaune résultant est agité pendant 1 h à température pièce. La cétone (1.00 mmol) est ensuite ajoutée et la solution est agitée à 25 °C pendant 2 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et l'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pré-absorption sur la silice.

Procédure générale pour la méthylation de cétones non-activées.

Méthode E.

À une solution de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (23 mg, 0.025 mmol) et de triphénylphosphine (290 mg, 1.10 mmol) dans le 1,4-dioxane (10 mL) à 60 °C, on ajoute du 2-propanol (1.15 mL, 15.0 mmol) suivi de la cétone (1.00 mmol). Au mélange rouge résultant, on ajoute une solution de triméthylsilyldiazométhane (400 μ L, 2.40 mmol). On observe une évolution de gaz et le mélange orange résultant est

agité à 60 °C. Lorsque la réaction est complète par analyse sur GC ou CCM, le solvant est évaporé sous pression réduite et l'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pré-absorption sur la silice ou par distillation.

Procédure de Wittig pour la méthylation de cétones non-activées.

Méthode F : Bromure de méthyltriphénylphosphonium et NaHMDS.

À une solution de bromure de méthyltriphénylphosphonium (393 mg, 1.10 mmol) dans le 1,4-dioxane (10 mL), on ajoute de l'hexaméthyldisilazide de sodium (202 mg, 1.10 mmol). Le mélange jaune résultant est agité pendant 1 h à 60 °C. La cétone (1.00 mmol) est ensuite ajoutée et la solution est agitée à 60 °C pendant 4 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et l'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pré-absorption sur la silice.

Procédure générale pour la méthylation d' α -alcoycétones chirales.

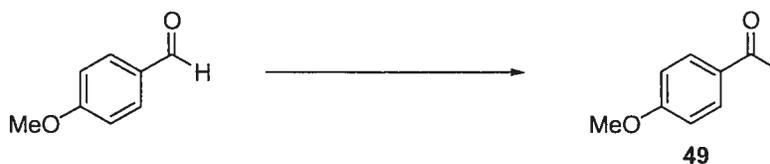
Méthode G : Parachèvement de la réaction avec de l'oxone.

À une solution de chlorotris(triphénylphosphine)rhodium (23 mg, 0.025 mmol) et de triphénylphosphine (390 mg, 1.50 mmol) dans le 1,4-dioxane (10 mL) à 60 °C, on ajoute du 2-propanol (1.15 mL, 15.0 mmol) suivi de la cétone (1.00 mmol). Au mélange rouge résultant, on ajoute une solution de triméthylsilyldiazométhane (400 μ L, 2.40 mmol). On observe une évolution de gaz et le mélange orange résultant est agitée à 60 °C. Lorsque la réaction est complète par analyse sur GC ou CCM, on additionne de l'oxone (922 mg, 5.00 mmol) et le mélange résultant est agité pendant 2 h à 60 °C. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et l'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pré-absorption sur la silice ou par distillation.

Procédure de Wittig pour la méthylation d' α -alcoycétones chirales.**Méthode H: Bromure de méthyltriphenylphosphonium et NaHMDS.**

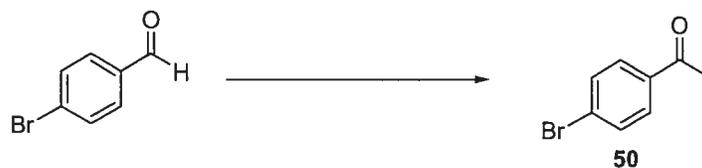
À une solution de bromure de méthyltriphenylphosphonium (536 mg, 1.50 mmol) dans le 1,4-dioxane (10 mL), on ajoute de l'hexaméthylsilazide de sodium (276 mg, 1.50 mmol). Le mélange jaune résultant est agité pendant 1 h à 60 °C. La cétone (1.00 mmol) est ensuite ajoutée et la solution est agitée à 60 °C pendant 8 h. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et l'alcène est purifié par chromatographie sur gel de silice avec pré-absorption sur la silice.

CARACTÉRISATION

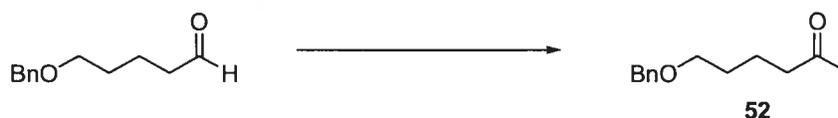


4-Méthoxyphényléthanone (49).⁷³ À une solution d'anisaldéhyde (2.00 g, 10.3 mmol) dans l'éther (100 mL) à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, on ajoute goutte à goutte du bromure de méthylmagnésium (12.2 mL d'une solution à 1.2 M, 14.6 mmol). Le mélange est agité 15 min à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis le bain froid est enlevé et le mélange est réchauffé à température pièce. Puis, le mélange est versé lentement dans une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (150 mL) à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ensuite, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (4 x 100 mL), les phases organiques combinées sont séchées au MgSO_4 et le solvant résiduel est évaporé sous pression réduite. L'alcool résultant brut (1.54 g, 76%) est obtenu comme une huile incolore et il est directement utilisé dans la réaction suivante. À une solution de chlorure d'oxalyle (1.00 mL, 11.6 mmol) dans du DCM (80 mL), on ajoute du sulfoxyde de diméthyle (1.70 mL, 24.3 mmol) dilué dans du DCM (10 mL) à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après 10 min à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, on ajoute du 4-méthoxyphényléthanol (1.54 g, 10.1 mmol) dilué dans du DCM (10 mL). Puis, après 45 min, on ajoute la triéthylamine (7.10 mL, 50.6 mmol) et le bain refroidissant est enlevé. Après 2 heures, la réaction est diluée avec du DCM (20 mL), et on ajoute de l'eau glacée (150 mL). On extrait ensuite avec du DCM (4 x 150 mL). Les phases organiques sont ensuite combinées et lavées successivement avec une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (2 x 150 mL), de NaHCO_3 sat. (2 x 150 mL) et de NaCl sat. (2 x 150 mL). La phase organique est ensuite séchée sur du MgSO_4 puis on concentre sous pression réduite. Le produit est purifié sur chromatographie (20% EtOAc/hexanes) pour obtenir la cétone désirée **49** (1.29 g, 85%) comme une huile incolore. R_f 0.16 (20% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 6.88 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 2.50 (s, 3H,

(O=C)CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 196.5, 163.3, 130.4, 130.1, 113.5, 55.3, 26.2.



1-(4-Bromophényl)éthanone (50).⁷⁴ Le composé désiré est préparé avec du 4-bromobenzaldéhyde (2.00 g, 10.8 mmol) selon la procédure décrite pour la cétone **49**. La cétone désirée **50** (1.85 g, 79%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (16% EtOAc/hexanes). *R_f* 0.22 (16% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 7.61 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 2.59 (s, 3H, (O=C)CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 197.4, 136.2, 132.3, 130.3, 128.7, 27.0.



6-Benzyloxyhexan-2-one (52).⁷⁵ Le composé désiré est préparé avec le 5-benzyloxyhexanal^{39a} (21.0 g, 109 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **49**. La cétone désirée **52** (13.91 g, 62%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (20% EtOAc/hexanes). *R_f* 0.31 (20% EtOAc/hexanes). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 5H, C₆H₅), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.48 (t, *J* = 6 Hz, 2H, BnOCH₂), 2.45 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂(C=O)), 2.13 (s, 3H, (O=C)CH₃), 1.71-1.62 (m, 4H, BnOCH₂CH₂CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 208.8, 138.4, 128.2, 127.5, 127.4, 72.8, 69.8, 43.3, 29.7, 29.0, 20.5.



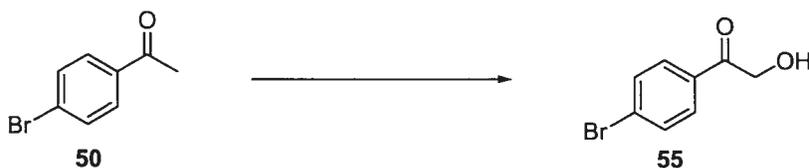
4-Phénylbutan-2-one (53).⁷⁶ Le composé désiré est préparé avec l'hydrocinnamaldéhyde (9.00 g, 67.1 mmol) selon la procédure décrite pour la

synthèse de la cétone **49**. La cétone désirée **53** (5.61 g, 57%) est obtenue comme une huile incolore après chromatographie (10% EtOAc/hexanes). R_f 0.26 (10% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.18 (m, 5H, C_6H_5), 2.91 (t, $J = 7$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.77 (t, $J = 7$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.15 (s, 3H, $(\text{O}=\text{C})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 207.8, 140.9, 128.4, 128.2, 126.0, 45.0, 29.9, 29.6.



2-Hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (54).⁷⁷ Du *n*-butyllithium (31.7 mL d'une solution de 2.3 M solution dans l'hexanes, 72.9 mmol) est ajoutée à une solution de diisopropylamine (10.2 mL, 72.9 mmol) dans le THF (100 mL) à -78 °C. Le mélange est réchauffé à 0 °C puis agitée 30 min à cette température. À -78 °C, une solution diluée de 1-(4-méthoxyphényl)éthanone (**49**) (10.8 g, 72.9 mmol) dans le THF (20 mL) est ajoutée goutte à goutte. La solution est réchauffée à -40 °C puis agitée pour 1 h. La température est ramenée à -78 °C et du chlorure de triméthylsilane (17.6 mL, 138 mmol) est rapidement ajouté. Le mélange est ensuite réchauffé à température pièce puis agité pendant pendant 2 h. La réaction est diluée avec du Et_2O (150 mL) et de l'eau (100 mL) est ajoutée. Le tout est extrait avec du Et_2O (4 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (100 mL) et séchées sur du MgSO_4 . L'éther d'énol silylé brut est alors dilué dans du DCM (100 mL), le mélange est refroidi à 0 °C et de l'acide *m*-chloroperbenzoïque (18.0 g, 80.2 mmol) est ajouté. Après 30 min, le bain froid est enlevé et la réaction est agitée à température pièce pour 2 h. La réaction est alors traitée avec du sodium sulfite saturé (150 mL) afin de détruire l'excès de peroxyde. Le mélange est extrait avec du DCM (3 x 150 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaHCO_3 sat. (2 x 100 mL), de NaCl sat. (2 x 100 mL), et séchées sur du MgSO_4 . La cétone α -siloxy brut est diluée dans du DCM (100 mL), puis traitée avec du fluorure de tétrabutylammonium (72.9

mL d'une solution à 1M dans le THF, 72.9 mmol) et agitée pendant 1 h à température pièce. Du HCl (0.1 M, 100 mL) est ensuite ajouté et le mélange est extrait avec du DCM (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont alors lavées avec une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (2 x 100 mL), de NaCl sat. (2 x 100 mL) et séchées sur du MgSO₄. La cétone désirée **54** (5.09 g, 42%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (40% EtOAc/hexanes). *R_f* 0.22 (40% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 6.95 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 4.81 (d, *J* = 4 Hz, 2H, CH₂OH), 3.87 (s, 3H, CH₃OC₆H₄), 3.59 (t, *J* = 4 Hz, 1H, CH₂OH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 196.5, 164.2, 129.8, 126.2, 114.0, 64.8, 55.3.



1-(4-Bromophényl)-2-hydroxyéthanone (55).⁷⁸ Le composé désiré est préparé avec du 1-(4-bromophényl)éthanone (**50**) (666 mg, 3.35 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **54**. La cétone désirée **55** (105 mg, 15%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (20% EtOAc/hexanes). *R_f* 0.13 (20% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 7.66 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 4.85 (d, *J* = 4 Hz, 2H, CH₂OH), 3.44 (t, *J* = 4 Hz, 1H, CH₂OH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 191.9, 132.8, 132.5, 130.0, 129.5, 65.8



1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-hydroxyéthanone (56). Le composé désiré est préparé avec du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-éthanone (**51**) (1.86 g, 11.3 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **54**. La cétone désirée **56** (372 mg,

18%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (35% EtOAc/hexanes). R_f 0.20 (30% EtOAc/hexanes). pf: 124 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.49 (m, 1H, C_6H_3), 7.42-7.41 (m, 1H, C_6H_3), 6.91-6.88 (m, 1H, C_6H_3), 6.08 (s, 2H, OCH_2O), 4.80 (d, $J = 5$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.52 (t, $J = 5$ Hz, 1H, CH_2OH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 196.8, 153.1, 148.9, 128.4, 124.5, 108.7, 107.8, 102.5, 65.5; IR (film) 3386, 2907, 1670, 1436, 1239, 1085, 1033, 927, 818, 616 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$: C, 60.00; H, 4.48. Trouvée: C, 60.28; H, 4.40.



6-Benzyloxy-1-hydroxy-2-hexanone (57).⁷⁹ Le composé désiré est préparé avec le 6-benzyloxyhexan-2-one (**52**) (13.91 g, 67.43 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **54**. La cétone désirée **57** (3.06 g, 20 %) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (40% EtOAc/20% DCM/hexanes). R_f 0.31 (20% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.26 (m, 5H, C_6H_5), 4.49 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.22 (s, 2H, CH_2OH), 3.48 (t, $J = 6$ Hz, 2H, BnOCH_2), 2.44 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})$), 1.81-1.59 (m, 4H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 210.0, 138.8, 128.8, 128.1, 128.0, 73.4, 70.1, 68.5, 38.5, 29.5, 21.0.

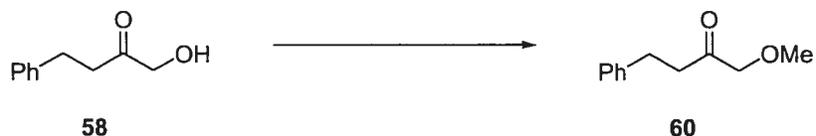


1-Hydroxy-4-phénylbutan-2-one (58). Le composé désiré est préparé avec le 4-phénylbutan-2-one (**53**) (10.8 g, 77.9 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **54**. L' α -hydroxycétone **58** (5.62 g, 47%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (15% EtOAc/hexanes). R_f 0.14 (20% EtOAc/hexanes), pf 44 °C; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.17 (m, 5H, C_6H_5), 4.20 (d, $J = 5$ Hz, 2H, $(\text{O}=\text{C})\text{CH}_2\text{OH}$), 3.06 (d, $J = 5$ Hz, 1H, $(\text{O}=\text{C})\text{CH}_2\text{OH}$),

2.98 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.74 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH₂CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 208.7, 140.0, 128.5, 128.1, 126.3, 68.2, 39.8, 29.4; IR (film) 3435 (br), 2913, 1713, 1405, 1270, 1063, 994, 746, 641 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₀H₁₂O₂ [M+1]⁺:165.091555. Trouvé:165.091426.



1-Benzyloxy-4-phénylbutan-2-one (59). À une solution de l' α -hydroxycétone **58** (1.17 g, 7.14 mmol) dans un mélange de DCM (150 mL) et de cyclohexane (50 mL), on ajoute successivement du 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle (3.57 g, 14.28 mmol) et de l'acide triflique (110 mg, 0.71 mmol) à 0 °C. Le bain froid est enlevé et la réaction est agitée 12 h à température pièce. Puis, le mélange réactionnel est filtré et le dépôt est rincé avec du cyclohexane (100 mL). La phase organique est lavée une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (100 mL) et de NaCl sat. (100 mL) puis séchée avec du MgSO₄. La cétone désirée **59** (969 mg, 82%) a été obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexanes). R_f 0.42 (20% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.21 (m, 10H, Ar), 4.60 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.07 (s, 2H, CH₂OBn), 2.99-2.91 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.87-2.82 (m, 2H, PhCH₂CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 208.5, 141.3, 137.6, 129.0, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 126.6, 75.6, 73.8, 41.1, 29.7; IR (film) 2922, 1726, 1056, 1033, 749, 699 cm⁻¹; Anal. Calculée pour C₁₇H₁₈O₂: C, 80.28; H, 7.13. Trouvée: C, 79.82; H, 7.41.

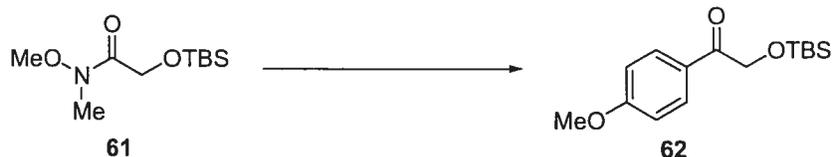


1-Méthoxy-4-phénylbutan-2-one (60).⁸⁰ À une solution d' α -hydroxycétone **58** (1.17 g, 7.14 mmol) dans du CH₃CN (30 mL), on ajoute du dioxyde d'argent (778 mg, 3.36 mmol) et de l'iodure de méthyle (1.52 mL, 24.4 mmol). Le ballon est ensuite

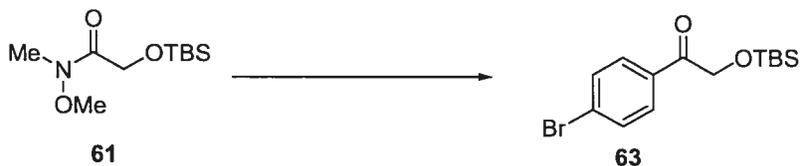
recouvert avec un papier d'aluminium et un réfrigérant est installé. La réaction est chauffée à reflux pendant 24 h. Elle est ensuite refroidie à température pièce et de l'acétate d'éthyle est ajouté (50 mL). Le mélange est filtré sur célite et évaporé sous pression réduite. La cétone désirée **60** (55 mg, 10%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (20% EtOAc/hexanes). R_f 0.22 (20% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.19 (m, 5H, Ar), 3.98 (s, 2H, CH_2OMe), 3.39 (s, 3H, CH_2OCH_3), 2.94 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.78 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 208.3, 141.2, 128.9, 128.8, 126.6, 78.2, 59.8, 40.8, 29.7.



2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-*N*-méthoxy-*N*-méthylacétamide (61). À du 2-hydroxy-*N*-méthoxy-*N*-méthylacétamide⁸¹ (2.10 g, 17.6 mmol) dans du THF/DMF (3:1, 100 mL) à 0 °C, on ajoute de l'imidazole (1.92 g, 28.2 mmol) et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilane (3.19 g, 21.2 mmol). La réaction est agitée à température pièce pendant 12 heures. De l'éther (150 mL) est ensuite ajouté et le mélange est lavé avec de l'eau (3 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont ensuite séchées sur du MgSO_4 et évaporées sous pression réduite. L'acétamide **61** (2.43 g, 59%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (20% EtOAc/hexanes). R_f 0.24 (30% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (s, 2H, CH_2OTBS), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.18 (s, 3H, NCH_3), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.12 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 61.7, 61.2, 32.4, 25.7, 18.4, -5.5. IR (film) 2930, 1693, 1464, 1253, 1159, 1088, 996, 837, 779 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+1]^+$: 234.152547. Trouvé: 234.152932.

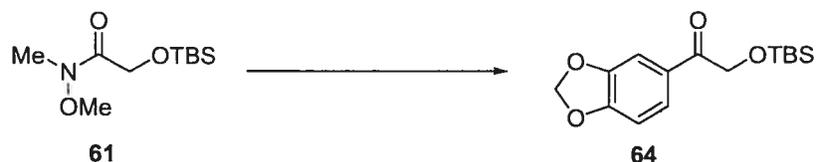


1-(4-Méthoxyphényl)-2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthanone (62). À 0 °C, l'acétamide **61** (600 mg, 2.57 mmol) a été dilué dans du THF (20 mL). Le bromure de 4-méthoxymagnésium (11.4 mL d'une solution de 0.45 M, 5.14 mmol) est ensuite ajouté goutte à goutte et la réaction est agitée pendant 1 h à 0 °C. La réaction est alors arrêtée en ajoutant du NH₄Cl sat. (50 mL). On extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 x 50 mL) puis les phases organiques combinées sont séchées sur du MgSO₄ et concentrées en évaporant sous pression réduite. La cétone désirée **62** (685 mg, 91%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexanes). *R_f* 0.33 (10% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.92 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 6.94-6.92 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 4.87 (s, 2H, CH₂OTBS), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 0.93 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃), 0.12 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 195.9, 163.4, 130.1, 127.8, 113.6, 67.2, 55.3, 25.7, 18.3, -5.4; IR (film) 2843, 1677, 1601, 1259, 1024, 842, 771 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₅H₂₄O₃Si [M+1]⁺: 281.157298. Trouvé: 281.156949.

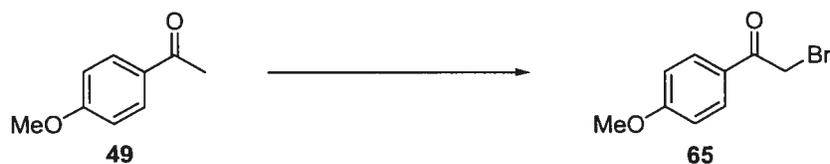


1-(4-Bromophényl)-2-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthanone (63). Le composé désiré est préparé avec l'acétamide **61** (454 mg, 1.95 mmol) et du bromure de 4-bromophénylmagnésium (46.8 mL de 0.05 M, 2.34 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **62**. La cétone désirée **63** (292 mg, 64%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie flash (10% EtOAc/hexanes). *R_f* 0.63 (20% EtOAc/hexanes); pf: 53 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H, C₆H₄), 7.61 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H, C₆H₄), 4.85 (s,

2H, CH_2OTBS), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.12 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 197.2, 134.0, 132.4, 130.0, 128.9, 67.9, 26.2, 18.9, -4.9; IR (film) 2926, 2855, 1697, 1584, 1245, 1154, 976, 835, 815, 778 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrO}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 328.052563. Trouvé: 328.050845.



1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)éthanone (64). Le composé désiré est préparé avec l'acétamide **61** (600 mg, 2.57 mmol) et du bromure de benzo[1,3]dioxole-5-magnésium (11.4 mL d'une solution 0.45 M, 5.14 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **62**. La cétone désirée **64** (685 mg, 87 %) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexanes). R_f 0.32 (10% EtOAc/hexanes). pf: 58 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.44 (dd, $J = 2, 0.3$ Hz, 1H, C_6H_3), 6.85 (dd, $J = 8, 0.3$ Hz, 1H, C_6H_3), 6.05 (s, 2H, OCH_2O), 4.84 (s, 2H, CH_2OTBS), 0.94 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.12 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 195.4, 151.7, 148.0, 129.4, 123.9, 107.8(2C), 101.6, 67.2, 25.7, 18.3, -5.5; IR (film) 2926, 2855, 1682, 1447, 1244, 1098, 835, 803, 778 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 294.128738. Trouvé: 294.129335.



2-Bromo-4-méthoxyphényléthanone (65). Le composé désiré est préparé selon la procédure décrite par Marquet.⁸² À une solution de 4-méthoxyphényléthanone (**49**) (1.29 g, 8.59 mmol) dans le méthanol (45 mL) à température pièce, on ajoute le brome (0.44 mL, 8.6 mmol). La solution rouge disparaît graduellement après 45 minutes. Puis une solution de 10 % H_2SO_4 (45 mL) est ajoutée et le tout est mélangé

pendant 12 heures. La solution est ensuite diluée avec de l'eau (100 mL) et est extraite avec de Et₂O (4 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaHCO₃ sat. (2 x 100 mL) et de NaCl_(aq) (100 mL), puis séchées sur MgSO₄. L' α -bromocétone désirée **65** (1.69 g, 86%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (20% EtOAc/hexanes). R_f 0.33 (20% EtOAc/hexanes); pf : 69 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 6.96 (d, J = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 4.41 (s, 2H, CH₂Br), 3.89 (s, 3H, CH₃OC₆H₄); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 189.8, 131.4, 131.1, 114.1, 113.8, 55.2, 30.6; IR (film) 2939, 2841, 1684, 1597, 1259, 1205, 1165, 815 cm⁻¹; Anal. Calculée pour C₉H₉BrO₂: C, 47.19; H, 3.96. Trouvée: C, 47.40; H, 3.97.



2-Bromo-1-(4-bromophényl)éthanone (66).⁸³ Le composé désiré est préparé avec du 1-(4-bromophényl)éthanone (**50**) (4.69 g, 23.6 mmol) selon la procédure décrite pour la cétone **65**. La cétone désirée **66** (4.13 g, 63%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexanes). R_f 0.46 (10% EtOAc/hexanes), pf 99 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, J = 8 Hz, 2H, C₆H₄), 7.63 (d, J = 8 Hz, 2H, C₆H₄), 4.40 (s, 2H, CH₂Br); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 190.3, 132.5, 132.1, 130.3, 129.2, 30.2; IR (film) 2953, 1693, 1581, 1395, 1195, 1070, 805 cm⁻¹; Anal. Calculée pour C₈H₆Br₂O: C, 34.57; H, 2.18. Trouvée: C, 34.48; H, 2.18.



1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-bromoéthanone (67).⁸⁴ Le composé désiré est préparé avec du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yléthanone (**51**) (3.55 g, 21.3 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **65**. La cétone désirée **67** (4.49 g, 87%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (20% EtOAc/hexanes). R_f 0.48 (30% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.59 (m, 1H, C_6H_3), 7.46-7.45 (m, 1H, C_6H_3), 6.89-6.87 (m, 1H, C_6H_3), 6.07 (s, 2H, OCH_2O), 4.38 (s, 2H, CH_2Br); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 189.4, 152.4, 148.3, 128.5, 125.4, 108.4, 108.0, 102.0, 30.4.



6-Benzyloxy-1-bromohexan-2-one (68). Le composé désiré est préparé avec le 6-benzyloxyhexan-2-one (**52**) (2.37 g, 8.31 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **65**. La cétone désirée **68** (2.10 g, 64%) est obtenue comme une huile jaune après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexanes). R_f 0.31 (20% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.33 (m, 5H, C_6H_5), 4.48 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.85 (s, 2H, $(\text{O}=\text{C})\text{CH}_2\text{Br}$), 3.48 (t, $J = 6$ Hz, 2H, BnOCH_2), 2.65 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})$), 1.77-1.60 (m, 4H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 202.4, 138.8, 128.8, 128.1, 128.0, 73.3, 70.3, 39.9, 34.9, 29.3, 21.1; IR (film) 2937, 2857, 1714, 1363, 1100, 630 cm^{-1} Anal. Calculée pour $4(\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrO}_2) \cdot \text{Et}_2\text{O}$: C, 55.37; H, 6.47. Trouvée: C, 55.54; H, 6.26.



1-Bromo-4-phénylbutan-2-one (69).⁸⁵ Le *n*-butyllithium (11.6 mL d'une solution à 2.4 M dans l'hexanes, 27.9 mmol) est ajouté à une solution de diisopropylamine (3.91 mL, 27.9 mmol) dans le THF (200 mL) à -78 °C. Le mélange est réchauffé à 0 °C, puis agité pendant 30 min à cette température. Ensuite, on amène la température à –

78 °C et on ajoute goutte à goutte une solution diluée de 4-phénylbutan-2-one (**53**) (4.13 g, 27.9 mmol) dans le THF (20 mL). La solution est réchauffée à -40 °C puis agitée pendant 30 min. De retour à -78 °C, le chlorure de triméthylsilane (3.54 mL, 27.9 mmol) est rapidement ajouté. Le mélange est ensuite réchauffé à la température de la pièce et agité pendant 1 h. La réaction est diluée avec du Et₂O (150 mL) et de l'eau (100 mL), puis extrait avec de Et₂O (4 x 100 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec du NaCl_(aq) (100 mL), séchées sur du MgSO₄, filtrées puis évaporées sous pression réduite. L'éther d'énol silylé brut est dilué dans du THF (200 mL) et le mélange est refroidi à 0 °C. Le *N*-bromosucinimide (4.97 g, 27.9 mmol) est ajouté par portion sur une période de 30 min. Le bain froid est alors enlevé et la réaction est agitée à température pièce pendant 1 h. Le mélange est dilué avec de Et₂O (150 mL) et une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (100 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est premièrement extraite avec du Et₂O (3 x 100 mL). Puis, les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (150 mL) et séchées sur du MgSO₄. L' α -bromocétone désirée **69** (5.24 g, 83%) est obtenue comme une huile incolore qui se solidifie au repos après purification sur chromatographie (1% EtOAc/toluène). R_f 0.28 (5% EtOAc/toluène); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.19 (m, 5H, C₆H₅), 3.87 (s, 2H, CH₂Br), 2.99-2.95 (m, 4H, PhCH₂CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 201.1, 140.2, 128.5, 128.2, 126.2, 41.3, 34.2, 29.8.

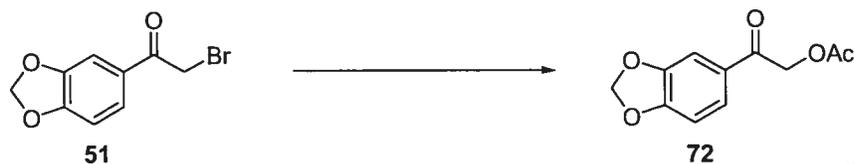


1-Acétoxy-4-phénylbutan-2-one (70). On ajoute du K₂CO₃ (202 mg, 1.66 mmol) dans du DMF sec (5.0 mL) puis on ajoute de l'acide acétique (107 mg, 1.41 mmol). La solution hétérogène résultante est agitée pendant 30 minutes à température pièce. Puis la 1-bromo-4-phénylbutan-2-one (**69**) (123 mg, 0.830 mmol) est ajoutée. Le mélange est alors agité à température pièce pour 18 h. La solution est ensuite diluée

avec de l'eau (20 mL) et elle est extraite avec Et₂O (4 x 20 mL). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (2 x 20 mL) puis de NaCl sat. (20 mL) et séchées sur MgSO₄. La cétone désirée **70** (79 mg, 46%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (1% EtOAc/toluène). *R_f* 0.45 (5% EtOAc/toluène); pf 41 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.17 (m, 5H, C₆H₅), 4.62 (s, 2H, CH₂OAc), 2.94 (t, *J* = 8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.77 (t, *J* = 8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 203.5, 170.7, 140.8, 129.0, 128.7, 126.7, 68.5, 40.9, 29.6, 20.9; IR (film) 2934, 1749, 1725, 1417, 1223, 1064, 708, 698 cm⁻¹; Anal. Calculée pour C₁₂H₁₄O₃: C, 69.88; H, 6.84. Trouvée: C, 69.50; H, 6.93.



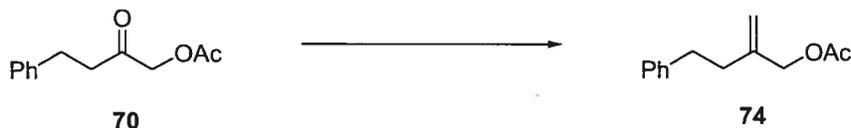
1-Benzyloxy-4-phénylbutan-2-one (71). Le composé désiré a été préparé à partir de l' α -bromocétone **69** (2.03 g, 8.92 mmol) et de l'acide benzoïque (2.09 g, 15.16 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **70**. La cétone désirée **71** (1.94 g, 81%) a été obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (1% EtOAc/toluène). *R_f* 0.45 (5% EtOAc/toluène); pf : 90 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.08 (m, 2H, Ar), 7.50-7.49 (m, 1H, Ar), 7.47-7.46 (m, 2H, Ar), 7.30-7.19 (m, 5H, Ar), 4.86 (s, 2H, (O=C)CH₂OBz), 2.96 (t, *J* = 7 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.85 (t, *J* = 7 Hz, 2H, PhCH₂CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 203.5, 165.2, 140.1, 133.4, 129.8(2C), 128.5, 128.4, 128.2, 126.2, 68.4, 40.4, 29.0; IR (film) 2942, 1713, 1381, 1273, 1129, 1071, 974, 712, 695 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₇H₁₆O₃ [M+1]⁺: 269.117770. Trouvée: 269.117997.



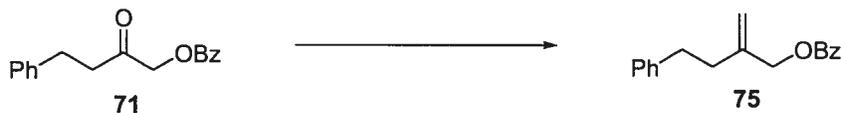
1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-acétoxyéthanone (72). Le composé désiré est préparé avec du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-bromoéthanone (**51**) (1.19 g, 4.89 mmol) et de l'acide acétique (0.6 mL, 6.99 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **70**. La cétone désirée **72** (961 mg, 89%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexanes). R_f 0.11 (20% EtOAc/hexanes), pf : 79 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.45 (m, 1H, C_6H_3), 7.36 (d, $J = 1$ Hz, 1H, C_6H_3), 6.84 (d, $J = 8$ Hz, 1H, C_6H_3), 6.04 (s, 2H, OCH_2O), 5.24 (s, 2H, CH_2OAc), 2.20 (s, 3H, $\text{O}(\text{O}=\text{C})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 190.6, 170.9, 152.8, 148.8, 129.3, 124.4, 108.5, 108.0, 102.4, 66.2, 21.0; IR (film) 2935, 1733, 1677, 1449, 1232, 1032, 814 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_5$: C, 59.46; H, 4.54. Trouvée: C, 59.38; H, 4.54.



Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-benzyloxyéthanone (73). Le composé désiré est préparé avec du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-bromoéthanone (**51**) (1.00 g, 4.11 mmol) et de l'acide benzoïque (854 mg, 6.99 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **71**. La cétone désirée **73** (726 mg, 62%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (15% EtOAc/hexanes). R_f 0.26 (15% EtOAc/hexanes), pf 116 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16-8.13 (m, 2H, Ar), 7.60-7.54 (m, 2H, Ar), 7.50-7.45 (m, 3H, Ar), 6.89 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 6.08 (s, 2H, OCH_2O), 5.51 (s, 2H, CH_2OBz); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 190.5, 166.5, 152.8, 148.8, 133.8, 130.4, 129.8, 129.4, 128.9, 124.5, 108.6, 108.1, 102.4, 66.6; IR (film) 2928, 1715, 1686, 1441, 1262, 1098, 1035, 912, 711 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$: C, 67.60; H, 4.25. Trouvée: C, 67.60; H, 4.23.



(2-Acétoxyméthyl)-4-phénylbutène (74). Le composé désiré est préparé à partir du 1-acétoxy-4-phénylbutan-2-one (**70**) (100 mg, 0.485 mmol) selon la procédure générale A (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **74** (13 mg, 13%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexanes). R_f 0.33 (10% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.21 (m, 5H, Ar), 5.10 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.01 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.58 (s, 2H, CH_2OAc), 2.81 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.40 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.11 (s, 3H, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143.8, 142.0, 128.8, 128.7 (2C), 126.4, 113.3, 67.3, 35.4, 34.5, 21.3. IR (film) 2932, 1738, 1373, 1224, 1027, 906, 699 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 76.44; H, 7.90. Trouvée: C, 76.09; H, 8.12.



(2-Benzométhyl)-4-phénylbutène (75). Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzoyloxy-4-phényl-2-butanone (**71**) (150 mg, 0.559 mmol) selon la procédure générale A (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **75** (45 mg, 30%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexanes). R_f 0.65 (10% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13-8.10 (m, 2H, Ar), 7.58-7.57 (m, 1H, Ar), 7.50-7.45 (m, 2H, Ar), 7.32-7.20 (m, 5H, Ar), 5.21 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.07 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.85 (s, 2H, CH_2OBz), 2.87 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.50 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 143.2, 141.5, 132.9, 130.0, 129.5, 128.3, 128.2, 128.1, 125.9, 113.0, 67.2, 35.0, 34.0. IR (film) 2930, 1717, 1451, 1266, 1109, 710 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 81.17; H, 6.81. Trouvée: C, 81.40; H, 7.05.

(2-Benzométhyl)-4-phénylbutène (75). Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzoyloxy-4-phényl-2-butanone (**70**) (200 mg, 0.745 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **75** (198 mg, 74%) est obtenu

comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexanes).



5-(1-Acétoxyméthylvinyl)benzo[1,3]dioxole (76). Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-acétoxyéthanone (**72**) (100 mg, 0.450 mmol) selon la procédure générale A (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **76** (44 mg, 44%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane). R_f 0.22 (10% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.95-6.89 (m, 2H, Ar), 6.80-6.78 (m, 1H, Ar), 5.97 (s, 2H, OCH_2O), 5.45 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.29 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.92 (s, 2H, CH_2OAc), 2.09 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 147.7, 147.4, 141.8, 132.1, 119.5, 114.3, 108.0, 106.4, 101.0, 65.8, 20.9; IR (film) 2899, 1733, 1504, 1491, 1226, 1036, 813 cm^{-1} ; Anal. Calculée for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 65.45; H, 5.49. Trouvée: C, 64.91; H, 5.69.



5-(1-Benzoxyméthylvinyl)benzo[1,3]dioxole (77). Le composé désiré est préparé à partir du benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-benzyoxyéthanone (**73**) (100 mg, 0.352 mmol) selon la procédure générale A (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **77** (20 mg, 21%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane). R_f 0.66 (20% EtOAc/hexanes). pf: 45 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06-8.03 (m, 2H, Ar), 7.58-7.53 (m, 1H, Ar), 7.46-7.41 (m, 2H, Ar), 7.02-6.97 (m, 2H, Ar), 6.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 5.97 (s, 2H, OCH_2O), 5.52 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.40 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.18 (s, 2H, CH_2OBz); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 148.3, 147.9, 142.4, 133.5, 132.7, 130.4, 130.1, 128.8, 120.1, 114.8, 108.6,

107.0, 101.6, 66.7; IR (film) 2911, 1710, 1504, 1446, 1255, 1113, 1025, 884, 703 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 72.33; H, 5.00. Trouvée: C, 72.23; H, 4.97.

5-(1-Benzoxyméthylvinyl)benzo[1,3]dioxole (77). Le composé désiré est préparé à partir du benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-benzoxyéthanone (**73**) (100 mg, 0.352 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **77** (52 mg, 53%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane).

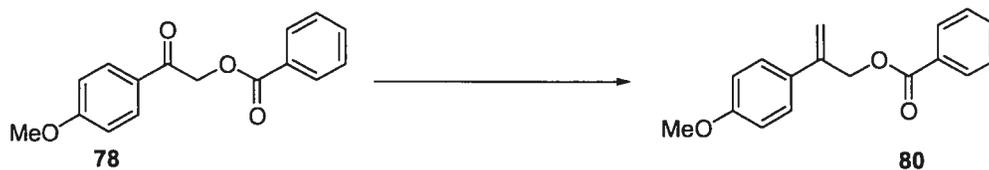
5-(1-Benzoxyméthylvinyl)benzo[1,3]dioxole (77). Le composé désiré est préparé à partir du benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-benzoxyéthanone (**73**) (71 mg, 0.250 mmol) selon la procédure générale D (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **77** (58 mg, 82%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane).



2-Benzoxy-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (78). Le composé désiré a été préparé à partir de la 2-bromo-4-méthoxyphényléthanone (**65**) (1.69 g, 7.38 mmol) et de l'acide benzoïque (1.73 g, 12.55 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **71**. La cétone désirée **78** (1.75 g, 88%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (30% EtOAc/hexanes). R_f 0.40 (30% EtOAc/hexanes); pf: 106 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16-8.14 (m, 2H, Ar), 7.96 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 7.63-7.58 (m, 1H, Ar), 7.50-7.45 (m, 2H, Ar), 6.98 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 5.55 (s, 2H, CH_2OBz), 3.89 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 191.0, 166.5, 164.5, 133.7, 130.6, 130.4, 129.9, 128.9, 127.7, 114.5, 66.6, 56.0; IR (film) 2951, 1687, 1597, 1428, 1236, 1115, 712 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 71.10; H, 5.22. Trouvée: C, 71.13; H, 5.29.



[2-Benzyloxy-1-(4-méthoxyphényl)triméthylsilanoxyéthyl]triphénylphosphonium (79). Le sous-produit silylé **79** est obtenu lorsque la procédure A est employée pour la méthylation du 2-benzyloxy-1-(4-méthoxyphényl)éthanone **78**. Le sel silylé **79** est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (20% EtOAc/1% Et₃N/hexanes, puis 40% EtOAc/1% Et₃N/hexanes puis 60% EtOAc/1% Et₃N/hexanes). R_f 0.24 (80% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.82 (m, 2H, Ar), 7.72-7.65 (m, 8H, Ar), 7.51-7.47 (m, 3H, Ar), 7.43-7.34 (m, 9H, Ar), 6.80 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 4.56 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH₂OBz), 4.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH₂OBz), 3.77 (s, 3H, CH₃OC₆H₄), 0.05 (s, 9H, Si(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 158.3, 135.6, 133.3, 133.2, 132.3, 131.8, 129.4, 128.4, 128.3, 128.0, 127.6, 112.8, 78.4, 70.4, 55.1, 2.0. RMN ³¹P (300 MHz, CDCl₃) 24.5. Masse calculée pour C₃₇H₃₈O₄PSi [M-Si(CH₃)₃-COC₆H₅]⁺: 413.2 g/mol. Le produit se dégrade rapidement et est instable sur la silice.

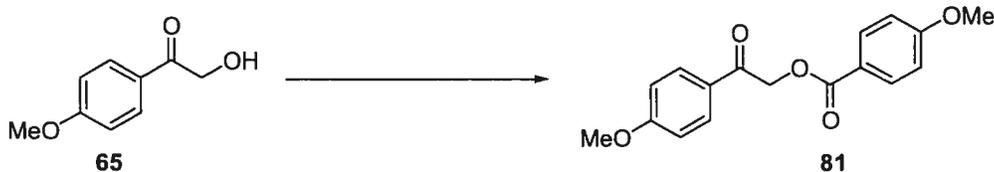


1-(1-Benzoxyméthylvinyl)-4-méthoxybenzène (80). Le composé désiré est préparé à partir du 2-benzyloxy-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (**78**) (150 mg, 0.555 mmol) selon la procédure générale **B** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **80** (111 mg, 74%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexane). R_f 0.16 (5% EtOAc/hexanes). pf: 46 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 7.59-7.53 (m, 1H, Ar), 7.50-7.41 (m, 4H, Ar), 6.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 5.56 (s, 1H, C=CH₂), 5.41 (s, 1H, C=CH₂), 5.24 (s, 2H, CH₂OBz), 3.82 (s, 3H, OCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 159.4, 141.8,

132.8, 130.5, 130.0, 129.5, 128.2, 127.0, 113.8, 113.4, 66.2, 55.1; IR (film) 2840, 1715, 1515, 1249, 1025, 837, 701 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 76.10; H, 6.01. Trouvée: C, 75.89; H, 6.27.

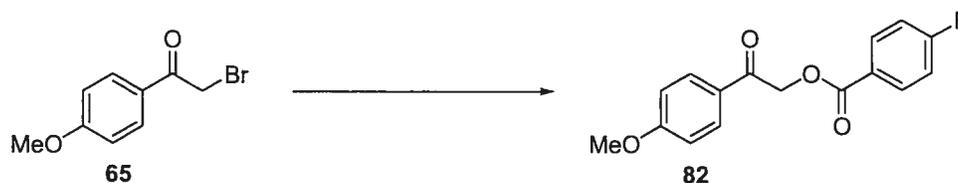
1-(1-Benzoxyméthylvinyl)-4-méthoxybenzène (80). Le composé désiré est préparé à partir du 2-benzoxy-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (**78**) (150 mg, 0.555 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **80** (123 mg, 82%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexane).

1-(1-Benzoxyméthylvinyl)-4-méthoxybenzène (80). Le composé désiré est préparé à partir du 2-benzoxy-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (**78**) (145 mg, 0.535 mmol) selon la procédure générale D (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **80** (116 mg, 81%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexane).

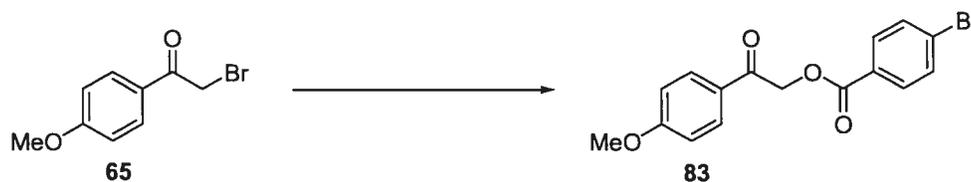


2-(4-Méthoxybenzoyloxy)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (81). Le composé désiré est préparé à partir du bromo-4-méthoxyphényl-éthanone (**65**) (1.20 g, 5.24 mmol) et de l'acide 4-méthoxybenzoïque (1.36 g, 8.94 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **71**. La cétone désirée **81** (479 mg, 30%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (30% EtOAc/hexanes). R_f 0.32 (30% EtOAc/hexanes), pf 137 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 7.96 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 6.99-6.93 (m, 4H, Ar), 5.51 (s, 2H, CH_2OPMB), 3.89 (s, 3H, CH_3O), 3.88 (s, 3H, CH_3O); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 190.8, 163.9, 163.5(2C), 131.9, 130.0, 127.3(2C), 113.9, 113.6, 65.9, 55.4(2C); IR (film) 2836,

1693, 1602, 1234, 1114, 1014, 762 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C, 67.99; H, 5.37. Trouvée: C, 67.75; H, 5.53.



2-(4-Fluorobenzyloxy)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (82). Le composé désiré est préparé à partir du 2-bromo-4-méthoxyphénylétanone (**65**) (1.50 g, 6.55 mmol) et de l'acide 4-fluorobenzoïque (1.56 g, 11.1 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **71**. La cétone désirée **82** (1.04 g, 67%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (10% DCM/10% EtOAc/hexanes). R_f 0.39 (20% EtOAc/hexanes), pf 101 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19-8.14 (m, 2H, Ar), 7.95 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 7.17-7.11 (m, 2H, Ar), 6.98 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 5.54 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{Ph}$), 3.89 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 190.8, 166.4 (d, $J = 254.4$ Hz), 165.6, 164.5, 133.0 (d, $J = 9.4$ Hz), 130.5, 127.6, 126.2, 116.0 (d, $J = 22.1$ Hz), 114.5, 66.7, 56.0; RMN ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) δ -107.9; IR (film) 2841, 1693, 1598, 1231, 1124, 963, 825, 771 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FO}_4$: C, 66.66; H, 4.55. Trouvée: C, 66.29; H, 4.68.

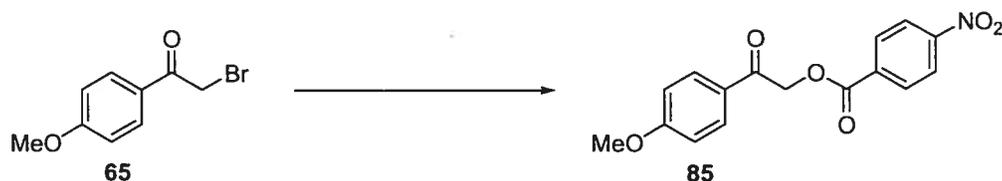


2-(4-Bromobenzyloxy)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (83). Le composé désiré est préparé à partir du 2-bromo-4-méthoxyphénylétanone (**65**) (1.24 g, 5.41 mmol) et de l'acide 4-bromobenzoïque (1.86 g, 9.25 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **71**. La cétone désirée **83** (1.52 g, 90%) est obtenue comme un solide blanc après une trituration de 12 h dans le méthanol. R_f 0.40 (20% EtOAc/hexanes), pf 130 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H,

Ar), 7.95 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 6.98 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 5.54 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{Ph}$), 3.89 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 190.7, 165.8, 164.5, 132.2, 131.9, 130.5, 128.9, 128.8, 127.6, 114.5, 66.8, 56.0; IR (pur) 2980, 1695, 1576, 1366, 1273, 1173, 1010, 958, 808, 753 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrO}_4$: C, 55.04; H, 3.75. Trouvée: C, 54.91; H, 3.72.

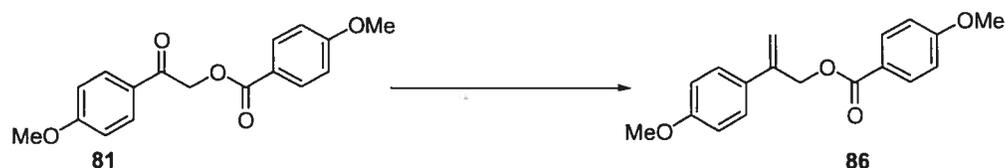


2-(4-Phénylbenzoxy)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (84). Le composé désiré est préparé à partir du 2-bromo-4-méthoxyphényl éthanone (**65**) (1.51 g, 6.59 mmol) et de l'acide biphenyle (1.83 g, 9.23 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **71**. La cétone désirée **84** (1.49 g, 65%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (20% EtOAc/hexanes). R_f 0.25 (20% EtOAc/hexanes), pf 145 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.97 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.53-7.34 (m, 3H, Ar), 6.99 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 5.56 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{Ph}$), 3.90 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 190.5, 165.9, 163.9, 145.9, 139.8, 131.7, 131.4, 130.4, 130.0, 128.8, 128.1, 127.2, 127.0, 114.0, 66.1, 55.4; IR (film) 2841, 1695, 1603, 1371, 1262, 1122, 960, 814, 745 cm^{-1} ; HMRS (FAB) calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}+1]^+$: 347.128334. Trouvé: 347.126740.



2-(4-Nitrobenzoxy)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (85). Le composé désiré est préparé à partir du 2-bromo-4-méthoxyphényl éthanone (**65**) (1.67 g, 7.29 mmol) et de l'acide 4-nitrobenzoïque (2.07 g, 12.4 mmol) selon la procédure décrite pour la

synthèse de la cétone **71**. La cétone désirée **85** (269 mg, 12%) est obtenue comme un solide jaune après purification sur chromatographie (25% EtOAc/hexanes). R_f 0.43 (40% EtOAc/hexanes), pf 160 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 4H, Ar), 7.95 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 6.99 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 5.60 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})(p\text{NO}_2\text{-Ph})$), 3.90 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 190.1, 164.7, 135.3(2C), 131.5, 130.6, 127.3(2C), 124.0, 114.6, 67.2, 56.0; IR (film) 3010, 1684, 1508, 1236, 1129, 967, 829, 716 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_6$: C, 60.95; H, 4.16; N, 4.44. Trouvée: C, 60.73; H, 4.22; N, 4.38.

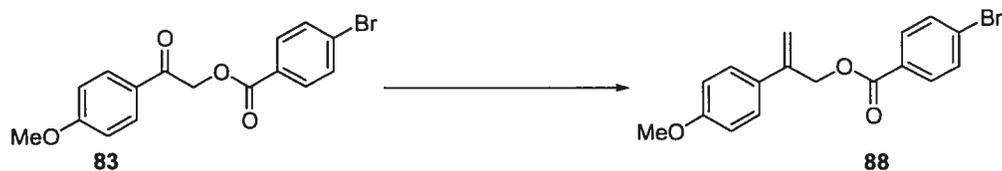


1-[1-(4-méthoxybenzoyloxy)méthylvinyl]-4-méthoxybenzène (86). Le composé désiré est préparé à partir de 2-(4-méthoxybenzoyloxy)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (**81**) (150 mg, 0.499 mmol) selon la procédure générale **B** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **86** (109 mg, 74%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexane). R_f 0.31 (20% EtOAc/hexanes). pf: 94 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 7.44 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 6.91-6.88 (m, 4H, Ar), 5.52 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.36 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.17 (s, 2H, CH_2OPMB), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 160.0, 142.0, 132.2, 131.6, 130.8, 129.4, 128.6, 127.5, 114.3, 67.0, 55.7 (2C); IR (film) 2935, 1711, 1602, 1510, 1246, 1094, 1022, 834, 770 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 298.120509. Trouvé: 298.120664.



1-[1-(4-Fluorobenzoyloxy)méthylvinyl]-4-méthoxybenzène (87). Le composé désiré est préparé à partir du 2-(4-fluorobenzoyloxy)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (**82**) (150

mg, 0.520 mmol) selon la procédure générale **B** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **87** (83 mg, 56%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane). R_f 0.60 (20% EtOAc/hexanes). pf: 72 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06-8.02 (m, 2H, Ar), 7.44 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.12-7.07 (m, 2H, Ar), 6.90 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 5.54 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.36 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.19 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}(p\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4)$), 3.83 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.2 (d, $J = 254$ Hz), 165.8, 159.9, 142.1, 132.6 (d, $J = 9$ Hz), 130.8, 127.5, 126.7 (d, $J = 3$ Hz), 116.0 (d, $J = 22$ Hz), 114.3, 114.2, 66.9, 55.7; RMN ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) δ -107.9 IR (film) 2840, 1714, 1603, 1509, 1238, 1031, 906, 837, 762 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FO}_3$: C, 71.32; H, 5.28. Trouvé: C, 71.39; H, 5.02.



1-[1-(4-bromobenzoyloxy)méthylvinyl]-4-méthoxybenzène (88). Le composé désiré est préparé à partir de 2-(4-bromobenzoyloxy)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (**83**) (150 mg, 0.430 mmol) selon la procédure générale **B** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **88** (54 mg, 36%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexane). R_f 0.40 (20% EtOAc/hexanes). pf: 120 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.56 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.43 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 6.90 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 5.54 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.36 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.19 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}(p\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4)$), 3.83 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 163.8, 159.9, 142.4, 132.1, 131.0, 127.6, 122.9, 114.3, 114.0, 113.8, 66.5, 55.8, 55.7; IR (film) 2935, 1714, 1515, 1252, 1099, 1010, 903, 839, 750 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$: C, 58.81; H, 4.35. Trouvée: C, 58.67; H, 4.49.



1-[1-(4-phénylbenzoxy)méthylvinyl]-4-méthoxybenzène (89). Le composé désiré est préparé à partir de 2-(4-phénylbenzoxy)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (**84**) (150 mg, 0.433 mmol) selon la procédure générale **B** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **89** (13 mg, 9%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (3% EtOAc/hexane). R_f 0.44 (20% EtOAc/hexanes). pf: 118 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.66-7.60 (m, 4H, Ar), 7.49-7.37 (m, 5H, Ar), 6.90 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 5.55 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.40 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.23 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}(p\text{Ph}-\text{C}_6\text{H}_4)$), 3.83 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 159.9, 146.2, 142.2, 140.4, 130.9, 130.6, 129.3, 129.2, 128.6, 127.7, 127.6, 127.5, 114.3, 114.1, 66.8, 55.7; IR (film) 2838, 1712, 1299, 1250, 1098, 1031, 837, 746 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 344.141245. Trouvé: 344.141082.



1-[1-(4-nitrobenzoxy)méthylvinyl]-4-méthoxybenzène (90). Le composé désiré est préparé à partir de 2-(4-nitrobenzoxy)-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (**85**) (130 mg, 0.412 mmol) selon la procédure générale **B** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **90** (3 mg, 2%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (3% EtOAc/hexane). R_f 0.44 (20% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 4H, Ar), 7.95 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 6.99 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 5.60 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{Ph}$), 5.54 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.36 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.90 (s, 3H, OCH_3). La faible quantité de produit obtenu n'a pas été suffisante pour faire la caractérisation complète.



1-Phénylpentan-3-one (91).⁸⁶ Le composé désiré est préparé avec le 1-phénylpentan-3-ol (800 mg, 5.96 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **49**. La cétone désirée **91** (594 mg, 73%) est obtenue comme une huile incolore après chromatographie (5% EtOAc/hexanes). R_f 0.32 (5% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.18 (m, 5H, C_6H_5), 2.91 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.42 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, $(\text{O}=\text{C})\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.05 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $(\text{O}=\text{C})\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 210.5, 141.0, 128.3, 128.2, 125.9, 43.8, 36.0, 29.7, 7.6.



1-Méthoxyméthoxy-4-phénylbutan-2-one (92).⁸⁷ Le composé désiré à été préparé selon la procédure décrite par Krafft.⁸⁷ À une solution de l' α -hydroxycétone **58** (1.00 g, 6.09 mmol) dans le DCM (60 mL) à 0 °C, on ajoute successivement la *N,N*-diisopropyléthylamine (1.49 mL, 8.53 mmol) et le chlorométhylméthyléther (0.93 mL, 12.2 mmol). Le bain de glace est ensuite enlevée, la réaction est réchauffée à température pièce puis agitée pendant 14 h. Le mélange est dilué avec du DCM (50 mL) et la phase organique est lavée avec de l'eau (1 x 100 mL), d'une solution aqueuse de HCl 10 % (100 mL), de NaHCO_3 sat. (100 mL) et de NaCl sat. (100 mL). Puis, la phase organique est séchée avec du MgSO_4 et la cétone **92** (1.27 g, 71%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (15% EtOAc/toluène). R_f 0.25 (20% EtOAc/toluène); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.18 (m, 5H, Ar), 4.66 (s, 2H, OCH_2OCH_3), 4.13 (s, 2H, CH_2OMOM), 3.37 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 2.93 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.78 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 206.9, 140.6, 128.4, 128.2, 126.1, 96.3, 72.2, 55.6, 40.5, 29.2.



4-Phényl-1-(tétrahydropyran-2-yloxy)butan-2-one (93). À une solution de l' α -hydroxycétone (**58**) (1.00 g, 6.09 mmol) dans du DCM (60 mL) est ajoutée le sel de pyridinium de l'acide *p*-toluène sulfonique (PPTS) (229 mg, 0.920 mmol) et du 3,4-dihydropyrane (1.30 mL, 12.2 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 14 h à 25 °C. La solution est ensuite diluée avec du DCM (120 mL), lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat. (150 mL) et séchée sur du MgSO_4 . La cétone désirée **93** (1.51 g, 79%) a été obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (15% EtOAc/hexanes). R_f 0.31 (15% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.18 (m, 5H, C_6H_5), 4.61 (t, $J = 3$ Hz, 1H, OCHO), 4.24 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 4.09 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 3.80-3.77 (m, 1H, OCH_2CH_2), 3.51-3.48 (m, 1H, OCH_2CH_2), 2.96-2.79 (m, 4H, PhCH_2CH_2), 1.87-1.55 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 207.9, 140.8, 128.4, 128.2, 126.0, 98.7, 72.1, 62.2, 40.5, 30.1, 29.2, 25.1, 19.0; IR (film) 2943, 1722, 1454, 1037, 870 cm^{-1} ; HMRS (FAB) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}+1]^+$: 247.133420. Trouvé: 247.133704.



4-Phényl-1-(triéthylsilanyloxy)butan-2-one (94). À une solution de 1-hydroxy-4-phényl-butane-2-one (**58**) (800 mg, 4.87 mmol) dans le DMF (40 mL) est ajoutée de l'imidazole (398 mg, 5.84 mmol). Le mélange est refroidi à 0 °C, puis du chlorure de triéthylsilyle (0.380 mL, 5.36 mmol) est ajouté goutte à goutte. Il est ensuite réchauffé à température pièce et agité pendant 14 h. De l'eau glaciale (100 mL) est

alors ajoutée et le mélange est extrait avec du pentane (4 x 100 mL) et séché sur du MgSO₄. La cétone désirée **94** (1.34 g, 99%) a été obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexanes). R_f 0.32 (5% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.18 (m, 5H, C₆H₅), 4.15 (s, 2H, (O=C)CH₂OTES), 2.93-2.83 (m, 4H, PhCH₂CH₂), 0.96 (t, J = 8 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.62 (q, J = 8 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 210.0, 140.9, 128.3, 128.2, 126.0, 69.0, 39.7, 29.2, 6.5, 4.1; IR (film) 3435, 2955, 1722, 1102, 817 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₆H₂₆O₂Si [M+1]⁺: 279.178034. Trouvé: 279.179126.



4-Phényl-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)butan-2-one (95). À une solution de 1-hydroxy-4-phénylbutan-2-one (**58**) (800 mg, 4.87 mmol) dans un mélange DMF-THF (3:1, 45 mL), on ajoute successivement l'imidazole (0.828 mg, 12.2 mmol) et le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (881 mg, 5.84 mmol). La réaction est agitée pendant 12 h, puis la solution est diluée avec de l'Et₂O (75 mL) et de l'eau (75 mL). Le mélange est extrait avec du Et₂O (3 x 100 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (2 x 75 mL) puis séchées sur du MgSO₄. La cétone désirée **95** (1.12 g, 83%) a été obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexanes). R_f 0.80 (10% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.20 (m, 5H, C₆H₅), 4.16 (s, 2H, (O=C)CH₂OTBS), 2.96 (t, J = 7 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.84 (t, J = 7 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 0.93 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.09 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 210.5, 141.4, 128.9, 128.7, 126.5, 69.9, 40.3, 29.7, 26.2, 18.7, -5.09; IR (film) 3435, 2952, 1721, 1257, 1055, 1033, 834 cm⁻¹; Anal. Calculée pour 6(C₁₆H₂₆O₂Si)•H₂O: C, 68.28; H, 9.43. Trouvée: C, 68.13; H, 9.79.



4-Phényl-1-(triisopropylsilyloxy)butan-2-one (96). À une solution de 1-hydroxy-4-phényl-butan-2-one (**58**) (1.00 g, 6.09 mmol) dans un mélange DMF-THF (3:1, 60 mL), on ajoute successivement l'imidazole (1.03 g, 15.2 mmol) et le chlorure de triisopropylsilyle (1.50 mL, 7.31 mmol). La réaction est agitée pendant 12 h, puis la solution est diluée avec de l'Et₂O (100 mL) et de l'eau (100 mL). Le mélange est extrait avec du Et₂O (3 x 125 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (2 x 100 mL) et séchées sur du MgSO₄. La cétone désirée **96** (1.87 g, 77%) a été obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexanes). *R_f* 0.21 (1% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.20 (m, 5H, C₆H₅), 4.23 (s, 2H, (O=C)CH₂OTIPS), 2.93 (s, 4H, PhCH₂CH₂), 1.13 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 210.7, 141.0, 128.3, 128.2, 125.9, 69.7, 39.7, 29.0, 17.7, 11.7; IR (film) 2943, 2866, 1721, 1464, 1106, 882, 699 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₉H₃₂O₂Si [M]⁺:321.224984. Trouvé:321.224947.



(3-Méthyl-3-butényl)benzène (97).^{39c} Le composé désiré est préparé à partir du 4-phénylbutan-2-one (**53**) (150 mg, 1.01 mmol) selon la procédure générale E (temps de réaction: 4 h). L'alcène désiré **97** (130 mg, 88%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% éther/pentane). *R_f* 0.21 (1% Et₂O/hexanes). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.20 (m, 5H, C₆H₅), 4.79 (s, 1H, C=CH₂), 4.76 (s, 1H, C=CH₂), 4.52 (t, *J* = 8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.79 (t, *J* = 8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 1.81 (s, 3H, (H₂C=)CCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145.3, 142.1, 128.2, 128.1, 125.7, 110.1, 39.5, 34.1, 22.5.

(3-Méthyl-3-butényl)benzène (97).^{39c} Le composé désiré est préparé à partir du 4-phénylbutan-2-one (**53**) (122 mg, 0.825 mmol) selon la procédure générale F (temps de réaction: 4 h). L'alcène désiré **97** (98 mg, 81%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/pentane).



(3-Éthyl-3-butényl)benzène (98). Le composé désiré est préparé à partir du 1-phénylpenta-3-one (**91**) (245 mg, 1.51 mmol) selon la procédure générale E (temps de réaction: 4 h). L'alcène désiré **98** (211 mg, 87%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% ether/pentane). R_f 0.80 (10% EtOAc/hexanes). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.17 (m, 5H, C₆H₅), 4.76 (s, 2H, C=CH₂), 2.76 (t, J = 8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.34 (t, J = 8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.04 (q, J = 7 Hz, 2H, CCH₂CH₃), 1.06 (t, J = 7 Hz, 3H, CCH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 150.8, 142.2, 128.2, 128.1, 125.6, 107.8, 37.9, 34.3, 28.8, 12.2. IR (film) 3027, 2967, 1646, 1455, 888, 698 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₂H₁₆ [M]⁺:160.125201. Trouvé:160.125385.

(3-Éthyl-3-butényl)benzène (98). Le composé désiré est préparé à partir du 1-phénylpenta-3-one (**91**) (81 mg, 0.50 mmol) selon la procédure générale F (temps de réaction: 4 h). L'alcène désiré **98** (57 mg, 71%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% éther/pentane).



2-Phénéthylprop-2-énol (99).⁸⁸ Le composé désiré est préparé à partir du 1-hydroxy-4-phénylbutan-2-one (**58**) (200 mg, 1.22 mmol) selon la procédure générale B (temps de réaction: 2 h). On ajoute du fluorure de tétrabutylammonium (1.5 mL d'une

solution 1.0 M, 1.50 mmol) lorsque la conversion est complète par CCM (2 h). La désilylation est suivi par CCM (10 min), puis du DCM (20 mL) et une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (30 mL) est ajouté. La phase aqueuse est extraite avec du DCM (4 x 20 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (50 mL) et séchées avec du MgSO_4 . L'alcène désiré **99** (119 mg, 60%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexanes puis 20% EtOAc/hexanes). R_f 0.31 (20% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.26 (m, 2H, C_6H_5), 7.22-7.19 (m, 3H, C_6H_5), 5.08 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.94 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.10 (s, 2H, CH_2OH), 2,80 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.39 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 1.45 (s, 1H, CH_2OH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.3, 141.7, 128.2, 128.1, 125.8, 109.7, 65.9, 34.5, 34.1.



(2-Méthoxyméthyl)-4-phénylbutène (100). Le composé désiré est préparé à partir du 1-méthoxy-4-phénylbutan-2-one (**60**) (86 mg, 0.48 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **100** (71 mg, 84%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexanes). R_f 0.27 (10% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.26 (m, 2H, C_6H_5), 7.23-7.20 (m, 3H, C_6H_5), 5.05 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.97 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.89 (s, 2H, CH_2OMe), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 2.80 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.39 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 145.4, 141.8, 128.2, 125.7, 111.8, 75.5, 75.4, 57.7, 34.6, 34.0. IR (film) 2924, 1453, 1106, 1092, 902, 698 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ $[\text{M}]^+$:176.120115. Trouvé:176.119517.



(2-Méthoxyméthoxyméthyl)-4-phénylbutène (101). Le composé désiré est préparé à partir du 1-méthoxyméthoxy-4-phénylbutan-2-one (**92**) (164 mg, 0.787 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **101** (120 mg, 74%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (7% EtOAc/hexanes). R_f 0.34 (10% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.28 (m, 2H, C_6H_5), 7.22-7.17 (m, 3H, C_6H_5), 5.09 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.97 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.65 (s, 2H, OCH_2OCH_3), 4.03 (s, 2H, CH_2OMOM), 3.39 (s, 3H, OCH_2OCH_3), 2.80 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.40 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.6, 142.3, 128.7(2C), 126.3, 112.5, 96.1, 70.6, 55.8, 35.4, 34.5. IR (film) 2939, 1455, 1150, 1054, 700 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 206.130680. Trouvé: 206.131086.



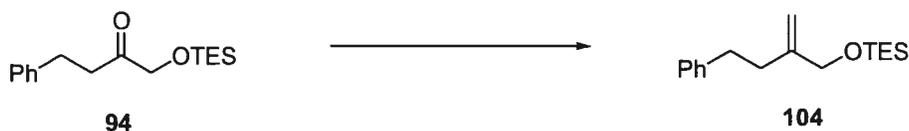
4-Phényl-2-(tétrahydropyran-2-yloxyméthyl)butène (102). Le composé désiré est préparé à partir du 4-phényl-1-(tétrahydropyran-2-yloxy)butan-2-one (**93**) (157 mg, 0.635 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **102** (123 mg, 79%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (3% EtOAc/hexanes). R_f 0.13 (2% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.27 (m, 2H, C_6H_5), 7.22-7.17 (m, 3H, C_6H_5), 5.09 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.95 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.64 (t, $J = 3$ Hz, 1H, OCHO), 4.23 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 3.94 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 3.90-3.85 (m, 1H, $\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2$), 3.57-3.49 (m, 1H, $\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2$), 2.84-2.77 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 2.09 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 1.91-1.51 (m, 6H, $\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.9, 142.4, 128.8, 128.7, 126.2, 112.1, 98.2, 70.3, 62.5, 35.5, 34.6, 31.0, 25.9, 19.8; IR (film) 2940, 1454, 1120, 1025, 905, 699 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 78.01; H, 9.00. Trouvée: C, 77.82; H, 9.27.

4-Phényl-2-(tétrahydropyran-2-yloxyméthyl)butène (102). Le composé désiré est préparé à partir du 4-phényl-1-(tétrahydropyran-2-yloxy)butan-2-one (**102**) (118 mg, 0.476 mmol) selon la procédure générale D (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **101** (109 mg, 92%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexanes).



(2-Benzyloxyméthyl)-4-phénylbutène (103). Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzyloxy-4-phénylbutan-2-one (**59**) (371 mg, 1.46 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **103** (310 mg, 84%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexanes). R_f 0.29 (5% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.46 (m, 4H, Ar), 7.39-7.27 (m, 3H, Ar), 7.22-7.19 (m, 3H, Ar), 5.09 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.99 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.51 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.00 (s, 2H, CH_2OBn), 2.80 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.42 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 146.0, 142.4, 138.7, 128.8(2), 128.7, 128.2, 128.0, 126.3, 112.7, 73.7, 72.4, 35.4, 34.6; IR (film) 2855, 1496, 1453, 1094, 1074, 735, 697 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$: C, 85.67; H, 7.99. Trouvée: C, 85.52; H, 8.44

(2-Benzyloxyméthyl)-4-phénylbutène (103). Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzyloxy-4-phénylbutan-2-one (**59**) (140 mg, 0.552 mmol) selon la procédure générale D (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **103** (86 mg, 62%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (4% EtOAc/hexanes).



4-Phényl-2-(triéthylsilanyloxyméthyl)butène (104). Le composé désiré est préparé à partir du 4-phényl-1-(triéthylsilanyloxy)butan-2-one (**94**) (153 mg, 0.551 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **104** (113 mg, 74%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (0.5% EtOAc/hexanes). R_f 0.88 (5% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.27 (m, 2H, C_6H_5), 7.22-7.17 (m, 3H, C_6H_5), 5.09 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.89 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.10 (s, 2H, CH_2OTES), 2.79 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.34 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 0.98 (t, $J = 8$ Hz, 9H, SiCH_2CH_3), 0.63 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH_2CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.5, 142.5, 128.8, 128.7, 126.2, 109.6, 66.1, 34.9, 34.8, 7.2, 4.8. IR (film) 2953, 2875, 1455, 1107, 1077, 1007, 742, 698 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{OSi}$: C, 73.85; H, 10.21. Trouvée: C, 74.24; H, 10.38.



4-Phényl-2-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxyméthyl)butène (105). Le composé désiré est préparé à partir du 4-phényl-1-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)butan-2-one (**95**) (200 mg, 0.718 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **105** (186 mg, 93%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexanes). R_f 0.78 (10% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.27 (m, 2H, C_6H_5), 7.21-7.17 (m, 3H, C_6H_5), 5.07 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.88 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.10 (s, 2H, CH_2OTBS), 2.78 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.33 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.0, 142.0, 128.2(2C), 125.7, 108.9, 65.9, 34.4, 34.3, 25.8, 18.3, 0.9, -5.5. Anal. Calculée pour $3(\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{OSi}) \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 72.28; H, 10.23. Trouvée: C, 72.14; H, 10.48.



4-Phényl-2-(triisopropylsilyloxy)méthyl)butène (106). Le composé désiré est préparé à partir du 4-phényl-1-(triisopropylsilyloxy)butan-2-one (**96**) (196 mg, 0.613 mmol) selon la procédure générale **C** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **106** (188 mg, 97%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexanes). R_f 0.67 (5% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 2H, C_6H_5), 7.23-7.20 (m, 3H, C_6H_5), 5.14 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.89 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.19 (s, 2H, CH_2OTBS), 2.80 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.35 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 1.13-1.05 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.1, 142.0, 128.2(2C), 125.7, 108.5, 66.0, 34.4, 34.3, 17.9, 11.9. IR (film) 2942, 2865, 1463, 1113, 882, 698 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $8(\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{OSi}) \cdot \text{Et}_2\text{O}$: C, 75.10; H, 10.84. Trouvée: C, 75.17; H, 11.37.

4-Phényl-2-(triisopropylsilyloxy)méthyl)butène (106). Le composé désiré est préparé à partir du 4-phényl-1-(triisopropylsilyloxy)butan-2-one (**96**) (97 mg, 0.304 mmol) selon la procédure générale **D** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **106** (84 mg, 87%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexanes).



6-Benzyloxy-1-(tétrahydropyran-2-yloxy)hexan-2-one (107). À une solution de 6-benzyloxy-1-hydroxy-2-hexanone (**57**) (1.36 mg, 6.14 mmol) dans du DCM (60 mL), on ajoute successivement du PPTS (232 mg, 0.921 mmol) et du dihydropyrane (1.12 mL, 12.28 mmol) à température pièce. La réaction est agitée pendant 12 h avant d'ajouter à nouveau du DCM (50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat. (75 mL) et séchée sur du MgSO_4 . La cétone désirée **107**

(1.41 g, 75%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (30% EtOAc/hexane). R_f 0.40 (40% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 5H, Ar), 4.63 (t, $J = 3$ Hz, 1H, OCHO), 4.49 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.25 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 4.10 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 3.78-3.87 (m, 1H, $\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2$), 3.50-3.47 (m, 3H, BnOCH_2 , $\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2$), 2.51 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{OTHP}$), 1.96-1.51 (m, 10H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 208.5, 138.4, 128.2, 127.5, 127.4, 98.6, 72.7, 71.8, 69.8, 62.2, 38.5, 30.1, 29.0, 25.1, 20.0, 19.0; IR (film) 2940, 2853, 1717, 1454, 1123, 1076, 1035, 699 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 306.183110. Trouvé: 306.182744.



6-Benzyloxy-1-(triéthylsilyloxy)hexan-2-one (108). Le composé désiré est préparé avec le 6-benzyloxy-1-hydroxy-2-hexanone (57) (700 mg, 3.15 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone 94. La cétone désirée 108 (900 mg, 85%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (7% EtOAc/hexanes). R_f 0.35 (10% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 5H, Ar), 4.49 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.16 (s, 2H, CH_2OTES), 3.48 (t, $J = 6$ Hz, 2H, BnOCH_2), 2.53 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{OTES}$), 1.72-1.59 (m, 4H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.96 (t, $J = 8$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.63 (q, $J = 8$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 211.3, 138.9, 128.8, 128.0, 127.9, 73.3, 70.4, 69.4, 38.4, 29.7, 20.5, 7.1, 4.7; IR (film) 2954, 1720, 1033 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 336.212074. Trouvé: 336.211297.



6-Benzyloxy-1-(tert-butyl diméthylsilyloxy)hexan-2-one (109). À une solution de 6-benzyloxy-1-hydroxy-2-hexanone 57 (700 mg, 3.15 mmol) dans un mélange DMF-

THF (3:1, 30 mL), on ajoute successivement l'imidazole (0.536 mg, 7.88 mmol) et le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (570 mg, 3.78 mmol). La réaction est agitée pendant 12 h, puis la solution est diluée avec de l'Et₂O (50 mL) et de l'eau (50 mL). Le mélange est extrait avec de l'Et₂O (3 x 70 mL) et les phases organiques combinées sont lavées une solution de NaCl sat. (2 x 50 mL) puis séchées sur du MgSO₄. L'éther silylé désiré **109** (786 mg, 74%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (7% EtOAc/hexane). *R_f* 0.35 (10% EtOAc/hexanes). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.28 (m, 5H, Ar), 4.49 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.16 (s, 2H, CH₂OTBS), 3.48 (t, *J* = 6 Hz, 2H, BnOCH₂), 2.52 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂(C=O)CH₂OTBS), 1.72-1.58 (m, 4H, BnOCH₂CH₂CH₂), 0.92 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 211.4, 138.9, 128.8, 128.1, 127.9, 73.3, 70.4, 69.7, 38.4, 29.7, 26.2, 20.5, 18.7, -5.1; IR (film) 2929, 2857, 1720, 1472, 1254, 1112, 837 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₉H₃₂O₃Si [M]⁺: 336.212074. Trouvé: 336.212218.



6-Benzyloxy-1-(triisopropylsilyloxy)hexan-2-one (110). À une solution de 6-benzyloxy-1-hydroxy-2-hexanone (**57**) (700 mg, 3.15 mmol) dans d'un mélange DMF-THF (3:1, 30 mL), on ajoute successivement l'imidazole (0.536 mg, 7.88 mmol) et le chlorure de triisopropylsilyle (0.80 mL, 3.78 mmol). La réaction est agitée pendant 12 h, puis la solution est diluée avec de l'Et₂O (50 mL) et de l'eau (50 mL). Le mélange est extrait avec de l'Et₂O (3 x 70 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (2 x 50 mL) et séchées sur du MgSO₄. L'éther silylé désiré **110** (916 mg, 77%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (3% EtOAc/hexane). *R_f* 0.50 (10% EtOAc/hexanes). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 5H, Ar), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.22 (s, 2H, CH₂OTIPS), 3.48 (t, *J* = 6 Hz, 2H, BnOCH₂), 2.61 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂(C=O)CH₂OTIPS), 1.75-1.58 (m, 4H, BnOCH₂CH₂CH₂), 1.19-0.95 (m,

21H, Si(CH(CH₃)₂)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 212.1, 138.9, 128.8, 128.0, 127.9, 73.3, 70.4, 70.1, 38.5, 29.7, 20.3, 18.3, 12.2; IR (film) 2943, 2868, 1721, 1464, 1114, 882, 683 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₂₀H₂₄O₃ [M]⁺: 378.260411. Trouvé: 378.260750.

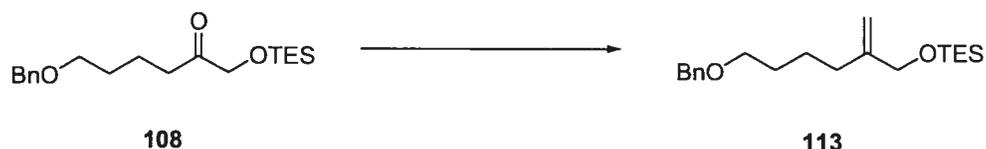


1-Benzyloxy-4-benzyloxyhexan-2-one (111). Le composé désiré est préparé à partir du 6-benzyloxy-1-bromohexan-2-one (**68**) (165 mg, 1.19 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **71**. La cétone désirée **111** (219 mg, 96%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (20% EtOAc/hexanes). R_f 0.18 (25% EtOAc/hexanes); pf: 39 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.09 (m, 2H, Ar), 7.62-7.56 (m, 1H, Ar), 7.49-7.43 (m, 2H, Ar), 7.36-7.27 (m, 5H, Ar), 4.86 (s, 2H, CH₂OBz), 4.49 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.49 (t, *J* = 6 Hz, 2H, BnOCH₂), 2.53 (t, *J* = 7 Hz, 2H, CH₂(C=O)CH₂OBz), 1.80-1.61 (m, 4H, BnOCH₂CH₂CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 204.3, 166.3, 138.9, 133.9, 130.3, 129.7, 128.9, 128.8, 128.1, 128.0, 73.3, 70.3, 68.8, 38.9, 29.5, 20.6; IR (film) 2852, 1714, 1452, 1365, 1117, 1071, 713, 698 cm⁻¹; Anal. Calculée pour C₂₀H₂₂O₄: C, 73.60; H, 6.79. Trouvée: C, 73.48; H, 6.87.



6-Benzyloxy-2-(tétrahydropyranyl-2-oxyméthyl)hexène (112). Le composé désiré est préparé à partir du 6-benzyloxy-1-(tétrahydropyran-2-yloxy)hexan-2-one (**107**) (50.0 mg, 0.160 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **112** (34 mg, 68%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexane). (R_f 0.30, 8% EtOAc/hexanes). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (m, 5H, OCH₂C₆H₅), 5.05 (s, 1H, C=CH₂), 4.90 (s, 1H, C=CH₂), 4.63 (t, *J* = 3 Hz, 1H, OCHO), 4.51 (s, 2H, OCH₂C₆H₅), 4.17

(d, $J = 13$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 3.91 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 3.90-3.83 (m, 1H, $\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2$), 3.55-3.51 (m, 1H, $\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2$), 3.49 (t, $J = 6$ Hz, 2H, BnOCH_2), 2.09 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)$), 1.88-1.53 (m, 10H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{OCHOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 146.3, 139.0, 128.8, 128.0, 127.9, 111.6, 98.1, 73.3, 70.6, 70.1, 62.5, 33.5, 31.0, 29.9, 25.9, 24.6, 19.8; IR (film) 2941, 2867, 1454, 1119, 1033, 902 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C, 74.96; H, 9.27. Trouvée: C, 74.44; H, 9.72.



6-Benzyloxy-2-(triéthylsilyloxy)méthyl)hexène (113). Le composé désiré est préparé à partir du 6-benzyloxy-1-triéthylsilyloxyhexan-2-one (**108**) (172 mg, 0.513 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **113** (142 mg, 83%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane). R_f 0.25 (2% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.05 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.82 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.51 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.07 (s, 2H, CH_2OTES), 3.49 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OBn), 2.04 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)$), 1.64-1.54 (m, 4H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.97 (t, $J = 8$ Hz, 9H, SiCH_2CH_3), 0.62 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH_2CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148.8, 139.1, 128.8, 128.0, 127.9, 109.0, 73.3, 70.6, 65.9, 32.9, 29.9, 24.8, 7.2, 4.9; IR (film) 2952, 2875, 1455, 1114, 1008, 894, 734 cm^{-1} .

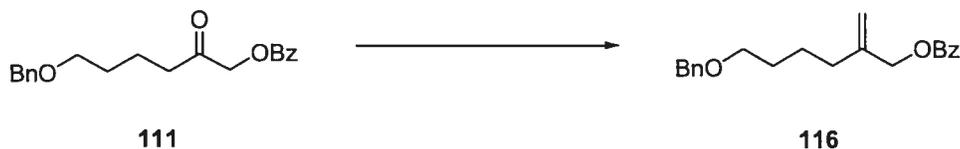


6-Benzyloxy-2-(tert-butyl diméthylsilyloxy)méthyl)hexène (114). Le composé désiré est préparé à partir du 6-benzyloxy-1-tert-butyl diméthylsilyloxy-hexan-2-one (**109**) (316 mg, 0.938 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2

h). L'alcène désiré **114** (238 mg, 77%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane). R_f 0.24 (1% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.29 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.03 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.82 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.51 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.07 (s, 2H, CH_2OTBS), 3.48 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OBn), 2.03 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)$), 1.67-1.50 (m, 4H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.92 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.8, 139.0, 129.0, 128.8, 127.9, 108.9, 73.3, 70.6, 66.2, 32.9, 30.0, 26.3, 24.8, 18.8, -5.0; IR (film) 2929, 2855, 1455, 1361, 1252, 1114, 836, 776 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$: C, 71.80; H, 10.24. Trouvée: C, 71.62; H, 10.77.



6-Benzyloxy-2-(triisopropylsilyloxy)hexène (115). Le composé désiré est préparé à partir du 6-benzyloxy-1-triisopropylsilyloxyhexan-2-one (**110**) (190 mg, 0.501 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **115** (138 mg, 73%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie flash (1% EtOAc/hexane). R_f 0.10 (1% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.30 (m, 5H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.11 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.83 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.51 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.15 (s, 2H, CH_2OTIPS), 3.49 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OBn), 2.04 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)$), 1.66-1.55 (m, 4H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.12-1.04 (m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.3, 138.5, 128.2, 127.5, 127.3, 108.0, 72.7, 70.1, 65.8, 32.4, 29.4, 24.3, 17.9, 11.9; IR (film) 2940, 2864, 1455, 1115, 882, 683 cm^{-1} ; Anal. calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}$: C, 73.34; H, 10.70. Trouvée: C, 73.24; H, 11.41.



(2-benzoxyméthyl)-4-benzyloxyhexène (116). Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzoxy-4-benzyloxyhexan-2-one (111) (100 mg, 0.306 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **116** (73 mg, 73%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexane). R_f 0.70 (20% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.62-7.23 (m, 8H, Ar), 5.17 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.03 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.80 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.52 (s, 2H, CH_2OBz), 3.52 (t, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2OBn), 2.20 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)$), 1.75-1.63 (m, 4H, $\text{BnOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 144.2, 139.0, 133.4, 130.7, 130.1, 128.8, 128.7, 128.0, 127.9, 112.9, 73.3, 70.5, 67.7, 33.5, 29.8, 24.6; IR (film) 2857, 1719, 1452, 1269, 1111, 712 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 77.75; H, 7.46. Trouvée: C, 77.40; H, 7.68.



2-Benzyloxy-N-méthylacétamide (117).⁸⁹ À du chlorure de benzyloxyacétyle⁸⁹ (1.60 g, 8.65 mmol) dans du CHCl_3 (90 mL) à 0 °C, on ajoute de la pyridine (1.54 mL, 9.52 mmol) goutte à goutte. La réaction est ramenée à température pièce et elle est agitée pendant 12 heures. Le chloroforme est alors évaporé sous pression réduite et le mélange est dilué dans du $\text{DCM}/\text{Et}_2\text{O}$ (1:1, 100 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat. (100 mL), séchée sur du MgSO_4 et évaporée sous pression réduite. L'acétamide désiré **117** (1.37 g, 76%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (40% EtOAc/hexanes). R_f 16 (40% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.32 (m, 5H, C_6H_5), 4.65 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.27 (s, 2H, CH_2OBn), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 3.17 (s, 3H, NCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 137.4, 128.3, 127.9, 127.7, 73.1, 66.9, 61.2, 32.1.

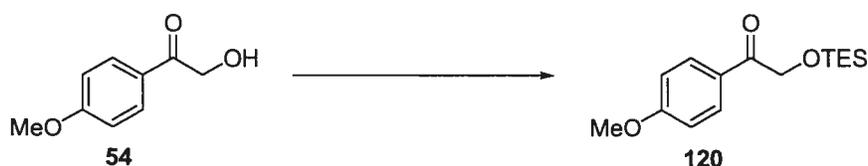


2-Benzyloxy-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (118). À 0 °C, l'acétamide **117** (555 mg, 2.65 mmol) est dilué dans du THF (20 mL). Le bromure de 4-méthoxymagnésium (11.8 mL à 0.45 M, 5.30 mmol) est ajouté goutte à goutte et la réaction est agitée pendant 1 h à 0 °C. La réaction est alors arrêtée en ajoutant du NH₄Cl sat. (50 mL). On extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 x 50 mL) puis les phases organiques combinées sont séchées sur du MgSO₄ et concentrées en évaporant sous pression réduite. La cétone désirée **118** (179 mg, 25%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (20% EtOAc/hexanes). *R_f* 32 (20% EtOAc/hexanes); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH₃OC₆H₄), 7.41-7.30 (m, 5H, CH₂C₆H₅), 6.93 (d, *J* = 9 Hz, 2H, CH₃OC₆H₄), 4.71 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.69 (s, 2H, CH₂OBn), 3.87 (s, 3H, OCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 164.2, 137.8, 130.7, 128.9, 128.5, 116.5, 115.2, 114.3, 73.7, 72.9, 55.9; IR (film) 2838, 1689, 1600, 1512, 1237, 631 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₆H₁₆O₃ [M+1]⁺: 257.117770. Trouvé: 257.119034.

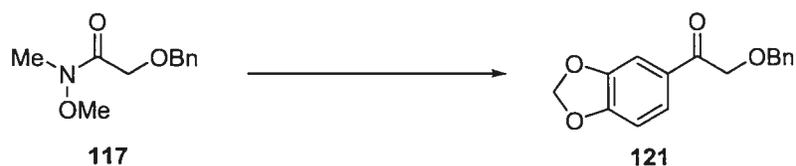


1-(4-Méthoxyphényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)-éthanone (119). À une solution de 2-hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (**54**) (384 mg, 2.31 mmol) dans du DCM (20 mL) est ajoutée PPTS (87 mg, 0.35 mmol) et du 3,4-dihydropyrane (420 μL, 4.62 mmol). Le mélange réactionnel est agité pendant 14 h à 25 °C. La solution est ensuite diluée avec du DCM (40 mL), lavée avec une solution aqueuse de NaCl sat. (50 mL) et séchée sur du MgSO₄. La cétone désirée **119** (481 mg, 82%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (20%

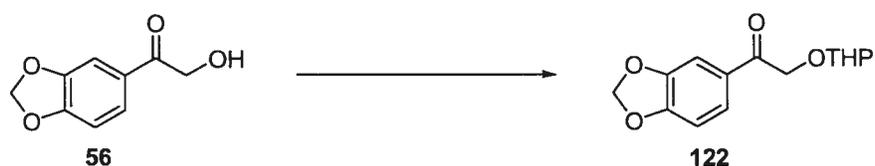
EtOAc/hexanes). R_f 0.28 (20% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 6.94 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 4.90 (d, $J = 17$ Hz, 2H, CH_2OTHP), 4.82 (d, $J = 17$ Hz, 2H, CH_2OTHP), 4.77 (t, $J = 3$ Hz, 1H, OCHO), 4.04-3.81 (s, 4H, CH_3O , OCH_2CH_2), 3.63-3.52 (m, 1H, OCH_2CH_2), 2.00-1.51 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 195.0, 164.1, 133.9, 130.6, 114.3, 99.1, 69.5, 62.7, 55.9, 30.7, 25.8, 19.5; IR (film) 2941, 1679, 1600, 1258, 1171, 1024, 975, 836 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 250.120509. Trouvé: 250.121000.



1-(4-Méthoxyphényl)-2-(triéthylsilanyloxy)éthanone (120). À une solution de 2-hydroxy-1-(4-méthoxyphényl)éthanone (**54**) (300 mg, 1.81 mmol) dans le DMF (17 mL) est ajoutée de l'imidazole (148 mg, 2.17 mmol). Le mélange est refroidi à 0 °C, puis du chlorure de triéthylsilyle (340 μL , 2.00 mmol) est ajouté goutte à goutte. Il est ensuite réchauffé à température pièce et agité pendant 14 h. De l'eau glaciale (50 mL) est alors ajoutée et le mélange est extrait avec du pentane (4 x 50 mL) et séché sur du MgSO_4 . La cétone désirée **120** (431 mg, 85%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexanes). R_f 0.19 (10% EtOAc/hexanes), pf : 70 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 6.93 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 4.86 (s, 2H, CH_2OTES), 3.87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 0.98 (t, $J = 8$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.67 (q, $J = 8$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 196.3, 164.0, 130.6, 128.3, 114.2, 67.3, 55.9, 7.1, 4.9; IR (film) 2954, 2876, 1696, 1600, 1259, 1236, 1146, 976, 730 cm^{-1} ; HMRS (FAB) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+1]^+$: 281.157298. Trouvé: 281.156988.



1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-benzyloxyéthanone (121). Le composé désiré est préparé avec l'acétamide **117** (585 mg, 2.79 mmol) et du bromure de benzo[1,3]dioxole-5-magnésium (42.0 mL, 0.20 M, 8.40 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **118**. La cétone désirée **121** (601 mg, 80 %) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexanes). R_f 0.32 (10% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 2$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.38-7.27 (m, 6H, C_6H_3), 6.83 (d, $J = 8$ Hz, 1H, C_6H_3), 6.05 (s, 2H, OCH_2O), 4.68 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.67 (s, 2H, CH_2OBn); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 194.2, 151.9, 148.1, 137.2, 129.6, 128.4, 127.9, 127.8, 124.1, 107.9, 107.7, 101.7, 73.2, 72.4; IR (film) 2901, 1691, 1446, 1253, 1099, 1037 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 71.10; H, 5.22. Trouvée: C, 71.19; H, 5.18.

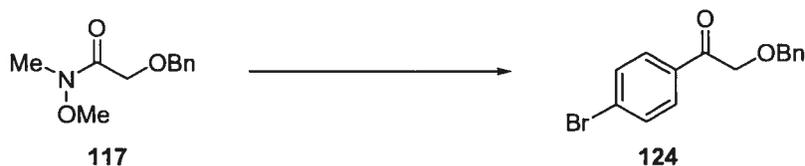


1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthanone (122). Le composé désiré est préparé avec du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-éthanone (**56**) (165 mg, 0.914 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **119**. La cétone désirée **122** (210 mg, 71 %) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie (25% EtOAc/hexanes). R_f 0.32 (30% EtOAc/hexanes). pf: 75 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.53 (m, 1H, C_6H_3), 7.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, C_6H_3), 6.85 (d, $J = 8$ Hz, 1H, C_6H_3), 6.05 (s, 2H, OCH_2O), 4.88 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 4.78 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 4.76 (t, $J = 3$ Hz, 1H, OCHO), 3.91-3.84 (m, 1H, OCH_2CH_2), 3.57-3.50 (m, 1H, OCH_2CH_2), 1.96-1.51 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 194.0, 151.9, 148.1, 129.6, 123.9,

107.9, 107.6, 101.7, 98.5, 69.0, 62.1, 30.1, 25.2, 18.9; IR (film) 2944, 1682, 1447, 1245, 1082, 1035, 869, 816 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C, 63.63; H, 6.10. Trouvée: C, 63.80; H, 6.20.



1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(triéthylsilanyloxy)éthanone (123). Le composé désiré est préparé avec du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yléthanone (**56**) (112 mg, 0.622 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **120**. La cétone désirée **123** (84 mg, 46 %) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexanes). R_f 0.17 (10% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.53 (m, 1H, C_6H_3), 7.44 (d, $J = 2$ Hz, 1H, C_6H_3), 6.86-6.83 (m, 1H, C_6H_3), 6.04 (s, 2H, OCH_2O), 4.83 (s, 2H, CH_2OTES), 0.98 (t, $J = 8$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.67 (q, $J = 8$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 195.8, 152.2, 148.5, 130.0, 124.5, 108.4, 108.3, 102.2, 67.3, 7.1, 4.8; IR (film) 2954, 2876, 1698, 1447, 1251, 1102, 1039, 743 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Si}$: C, 61.19; H, 7.53. Trouvée: C, 60.91; H, 7.87.

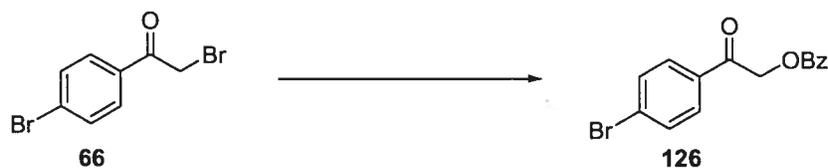


2-Benzyloxy-1-(4-bromophényl)éthanone (124). Le composé désiré est préparé avec l'acétamide **117** (181 mg, 0.870 mmol) et du bromure de 4-bromophénylmagnésium (34.8 mL de 0.05 M, 1.74 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **118**. La cétone désirée **124** (112 mg, 42%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie flash (10% EtOAc/hexanes). R_f 0.35 (10% EtOAc/hexanes); pf: 82 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.60 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.41-2.27 (m,

5H, C_6H_4), 4.70 (s, 2H, OCH_2Bn), 4.68 (s, 2H, CH_2OBn); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 195.9, 134.0, 132.5, 131.7, 130.0, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 73.9, 73.0; IR (film) 2805, 1691, 1584, 1399, 1214, 1129, 978, 820, 748.3, 694 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $C_{15}H_{13}BrO_2$ $[M]^+$: 304.009891. Trouvé: 304.009815.



1-(4-Bromophényl)-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthanone (125). Le composé désiré est préparé avec du 1-(4-bromophényl)-2-hydroxyéthanone (55) (564 mg, 2.62 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone 119. La cétone désirée 125 (352 mg, 45%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexanes). R_f 0.29 (20% EtOAc/hexanes); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.61 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 4.90 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 4.80 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 4.76 (t, $J = 3$ Hz, 1H, $OCHO$), 3.85-3.93 (m, 1H, OCH_2CH_2), 3.55-3.50 (m, 1H, OCH_2CH_2), 1.98-1.56 (m, 6H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 194.9, 134.1, 131.9, 129.3, 128.8, 98.9, 69.5, 62.4, 30.1, 25.1, 18.9; IR (film) 2942, 1687, 1585, 1396, 1204, 1121, 942, 808 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $C_{13}H_{15}BrO_3$ $[M]^+$: 299.028281. Trouvé: 299.029205.



2-Benzyloxy-1-(4-bromophényl)éthanone (126). Le produit désiré est préparé à partir du 2-bromo-1-(4-bromophényl)éthanone (66) (2.16 g, 7.78 mmol) et de l'acide benzoïque (2.15 mg, 15.56 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone 71. La cétone désirée 126 (1.17 g, 47%) est obtenue comme un solide jaune après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexanes). R_f 0.38 (10%

EtOAc/hexanes), pf 115 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15-8.12 (m, 2H, C₆H₄), 7.84 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 7.66 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 7.63-7.58 (m, 1H, C₆H₄), 7.51-7.46 (m, 2H, C₆H₄), 5.54 (s, 2H, CH₂OBz); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 191.7, 166.4, 133.9, 133.4, 132.7, 130.4, 129.7, 129.6, 128.9, 66.7; IR (film) 3085, 2937, 1731, 1700, 1583, 1278, 1224, 1126, 965, 801, 715 cm⁻¹; HMRS (FAB) calculé pour C₁₅H₁₁BrO₃ [M]⁺: 318.996980. Trouvé: 318.995568.



1-Méthoxy-4-(1-benzyloxyméthylvinyl)benzène (127). Le composé désiré est préparé à partir de 2-benzyloxy-1-(4-méthoxy-phényl)éthanone (**118**) (76 mg, 0.30 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **127** (48 mg, 64%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (4% EtOAc/hexane). *R_f* 0.57 (20% EtOAc/hexanes). pf: 45 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 9 Hz, 2H C₆H₄), 4.37-7.33 (m, 5H, OC₆H₅), 6.89 (d, *J* = 9 Hz, 2H C₆H₄), 5.51 (s, 1H, C=CH₂), 5.30 (s, 1H, C=CH₂), 4.58 (s, 2H, OCH₂C₆H₅), 4.42 (s, 2H, CH₂OBn), 3.83 (s, 3H, OCH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159.2, 143.3, 138.1, 131.1, 128.2, 127.7, 127.5, 127.2, 113.6, 112.9, 72.1, 71.7, 55.2; IR (film) 2840, 1514, 1251, 1017, 896, 836, 727 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₇H₁₈O₂ [M]⁺: 254.130680. Trouvé: 254.131112.

1-Méthoxy-4-(1-benzyloxyméthylvinyl)benzène (127). Le composé désiré est préparé à partir de 2-benzyloxy-1-(4-méthoxyphényl)-éthanone (**118**) (110 mg, 0.430 mmol) selon la procédure générale D (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **127** (71 mg, 59%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (8% EtOAc/hexane).



1-Méthoxy-4-(1-tétrahydropyranyloxyméthylvinyl)benzène (128). Le composé désiré est préparé à partir de 1-(4-méthoxyphényl)-2-(tétrahydropyranyloxy)éthanone (**119**) (148 mg, 0.592 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **128** (104 mg, 71%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexane). R_f 0.31 (10% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 6.87 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 5.46 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.31 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.74 (t, $J = 3$ Hz, 1H, OCHO), 4.63 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 4.33 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 3.94-3.86 (m, 1H, OCHOCH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.58-3.52 (m, 1H, OCHOCH_2), 1.88-1.51 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 143.3, 131.3, 127.0, 113.5, 112.2, 97.6, 68.6, 62.1, 55.1, 30.5, 25.3, 19.3; IR (film) 2939, 1607, 1513, 1247, 1031, 834 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 248.141245. Trouvé: 248.141748.

1-Méthoxy-4-(1-tétrahydropyranyloxyméthylvinyl)benzène (128). Le composé désiré est préparé à partir de 1-(4-méthoxyphényl)-2-(tétrahydropyranyloxy)éthanone (**119**) (136 mg, 0.544 mmol) selon la procédure générale D (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **128** (106 mg, 79%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (4% EtOAc/hexane).



1-Méthoxy-4-(1-triéthylsilanyloxyméthylvinyl)benzène (129). Le composé désiré est préparé à partir de 1-(4-méthoxyphényl)-2-(triéthylsilanyloxy)éthanone (**120**) (138 mg, 0.493 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène

désiré **129** (109 mg, 79%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% Et₂O/pentane). *R_f* 0.51 (5% EtOAc/hexanes). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 6.87 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 5.36 (s, 1H, C=CH₂), 5.33 (s, 1H, C=CH₂), 4.50 (s, 2H, CH₂OTES), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 0.98 (t, *J* = 8 Hz, 9H, SiCH₂CH₃), 0.65 (q, *J* = 8 Hz, 6H, SiCH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 146.6, 132.0, 127.5, 114.0, 110.4, 64.9, 55.7, 7.2, 4.9; IR (film) 2875, 1513, 1247, 1078, 1035, 835 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₆H₂₆O₂Si₁ [M]⁺: 278.170209. Trouvé: 278.170080.

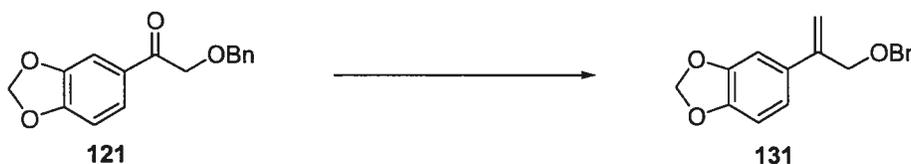
1-Méthoxy-4-(1-triéthylsilanyloxyméthylvinyl)-benzène (129). Le composé désiré est préparé à partir de 1-(4-méthoxyphényl)-2-(triéthylsilanyloxy)éthanone (**120**) (112 mg, 0.398 mmol) selon la procédure générale D (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **129** (79 mg, 71%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie flash (1% EtOAc/hexane).



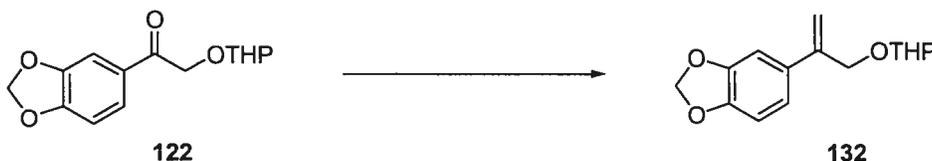
1-Méthoxy-4-(1-*tert*-butyldiméthylsilanyloxyméthylvinyl)benzène (130). Le composé désiré est préparé à partir de 1-(4-méthoxyphényl)-2-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)éthanone (**62**) (144 mg, 0.513 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **130** (120 mg, 84%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane). *R_f* 0.47 (5% EtOAc/hexanes). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 9 Hz, 2H C₆H₄), 6.88 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 5.36 (d, *J* = 2 Hz, 1H, C=CH₂), 5.32 (d, *J* = 2 Hz, 1H, C=CH₂), 4.51 (s, 2H, CH₂OTBS), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 0.94 (s, 9H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃), 0.11 (s, 6H, Si(CH₃)₂C(CH₃)₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 146.7, 132.0, 127.5, 114.0, 110.3, 65.2, 55.7, 26.3, 18.8, -4.9; IR (film) 2855,

1514, 1248, 832 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}_1$ $[\text{M}]^+$: 278.170209. Trouvé: 278.169631.

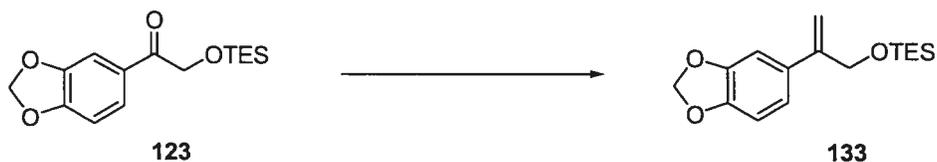
1-Méthoxy-4-(1-*tert*-butyldiméthylsilanyloxyméthylvinyl)benzène (130). Le composé désiré est préparé à partir de 1-(4-méthoxyphényl)-2-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)éthanone (**62**) (104 mg, 0.369 mmol) selon la procédure générale **D** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **130** (89 mg, 86%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexane).



5-(1-Benzyloxyméthylvinyl)benzo[1,3]dioxole (131). Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-benzyloxy-éthanone (**121**) (102 mg, 0.382 mmol) selon la procédure générale **C** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **131** (75 mg, 74%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexane). R_f 0.63 (20% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.29 (m, 5H, Ar), 7.00-6.96 (m, 2H, Ar), 6.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 5.96 (s, 2H, OCH_2O), 5.46 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.29 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.56 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.36 (s, 2H, CH_2OBn); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 148.1, 147.7, 144.0, 138.5, 133.4, 128.8, 128.2, 128.0, 120.2, 114.1, 108.5, 107.1, 101.4, 72.6, 72.3; IR (film) 2856, 1504, 1489, 1444, 1227, 1038, 900, 813 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 268.109945. Trouvé: 268.110376.



5-[1-(Tétrahydropyran-2-yloxyméthyl)vinyl]benzo[1,3]dioxole (132). Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(tétrahydro-pyran-2-yloxy)éthanone (**122**) (50.0 mg, 0.216 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **132** (42 mg, 83%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (4% EtOAc/hexane). R_f 0.15 (5% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27-6.95 (m, 2H, Ar), 6.79-6.77 (m, 1H, Ar), 5.96 (s, 2H, OCH_2O), 5.43 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.31 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.72 (t, $J = 4$ Hz, 1H, OCHO), 4.59 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 4.30 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 3.92-3.85 (m, 1H, OCHOCH_2), 3.56-3.52 (m, 1H, OCHOCH_2), 1.87-1.51 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 147.6, 147.0, 143.5, 133.1, 119.5, 113.0, 107.9, 106.5, 100.9, 97.6, 68.7, 62.1, 30.4, 25.3, 19.2; IR (film) 2939, 2871, 1490, 1442, 1228, 1031, 812 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$: 262.120509. Trouvé: 262.121393.

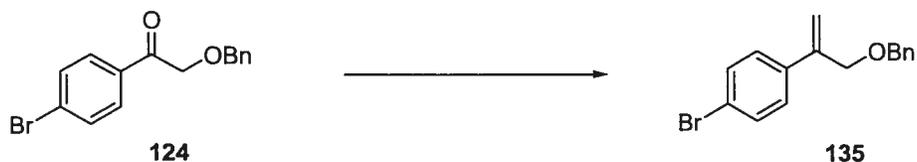


5-[1-(Triéthylsilyloxyméthyl)vinyl]benzo[1,3]dioxole (133). Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-triéthylsilanyloxyéthanone (**123**) (45.0 mg, 0.151 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **133** (25 mg, 66%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane). R_f 0.54 (10% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.96-6.86 (m, 2H, Ar), 6.86-6.76 (m, 1H, Ar), 5.96 (s, 2H, OCH_2O), 5.34 (s, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.47 (s, 2H, CH_2OTES), 0.98 (t, $J = 8$ Hz, 9H, SiCH_2CH_3), 0.65 (q, $J = 8$ Hz, 6H, SiCH_2CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 147.5, 147.0, 146.3, 133.2, 119.3, 110.6, 107.9, 106.6, 100.8, 64.4, 6.6, 4.4; IR (film) 2954, 2876, 1504, 1491, 1229, 1098, 1041, 812 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$: C, 65.71; H, 8.27. Trouvée: C, 65.51; H, 8.46.



5-[1-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)vinyl]benzo[1,3]dioxole (134). Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)éthanone (**64**) (125 mg, 0.426 mmol) selon la procédure générale **C** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **134** (109 mg, 87%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane). R_f 0.47 (5% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.93-6.92 (m, 1H, Ar), 6.89-6.87 (m, 1H, Ar), 6.78-6.76 (m, 1H, Ar), 5.96 (s, 2H, OCH_2O), 5.34-5.32 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.46 (s, 2H, CH_2OTBS), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 147.5, 146.9, 146.3, 133.2, 119.3, 110.4, 107.9, 106.6, 100.8, 64.7, 25.8, 18.2, -5.5; IR (film) 2954, 2876, 1504, 1491, 1229, 1098, 1041, 812 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 292.149473. Trouvé: 292.148355.

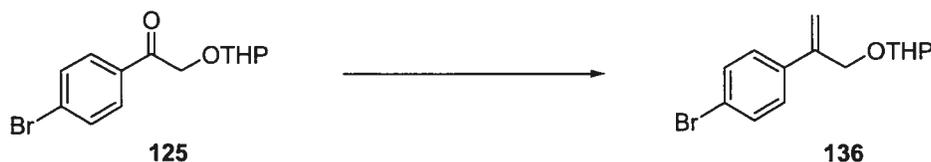
5-[1-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)vinyl]benzo[1,3]dioxole (134). Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)éthanone (**64**) (109 mg, 0.370 mmol) selon la procédure générale **D** (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **134** (93 mg, 87%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexane).



1-Bromo-4-(1-benzyloxyméthylvinyl)benzène (135). Le composé désiré est préparé à partir du 2-benzyloxy-1-(4-bromophényl)éthanone (**124**) (58.0 mg, 0.189 mmol)

selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **135** (38.0 mg, 67%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (3% EtOAc/hexane). R_f 0.48 (10% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 7.39-7.33 (m, 7H, Ar), 5.58 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.41 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.57 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.20 (s, 2H, CH_2OBn); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 143.6, 138.4, 138.0, 131.9, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 122.2, 115.8, 72.4, 72.3; IR (film) 2854, 1490, 1073, 1008, 831 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ $[\text{M}]^+$: 302.030626. Trouvé: 302.029336.

1-Bromo-4-(1-benzyloxyméthylvinyl)benzène (135). Le composé désiré est préparé à partir du 2-benzyloxy-1-(4-bromophényl)éthanone (**124**) (87.0 mg, 0.285 mmol) selon la procédure générale D (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **135** (64.0 mg, 74%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (3% EtOAc/hexane).



1-Bromo-4-(1-tétrahydropyranoxyméthylvinyl)benzène (136). Le composé désiré est préparé à partir du 2-tétrahydropyranoxy-1-(4-bromophényl)éthanone (**125**) (116 mg, 0.388 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **136** (80 mg, 70%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie flash (6% EtOAc/hexane). R_f 0.28 (10% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 9$ Hz, 2H C_6H_4), 7.35 (d, $J = 9$ Hz, 2H C_6H_4), 5.53 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.41 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.71 (t, $J = 3$ Hz, 1H, OCHO), 4.61 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 4.32 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH_2OTHP), 3.90-3.84 (m, 1H, OCHOCH_2), 3.59-3.52 (m, 1H, OCHOCH_2), 1.90-1.54 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143.0, 137.6, 131.3, 127.6, 121.5, 114.6, 68.3, 62.1,

30.4, 25.3, 19.2; IR (film) 2940, 1489, 1118, 1031, 1007, 830 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$ $[\text{M}]^+$: 296.041191. Trouvé: 296.041877.



1-Bromo-4-(1-*tert*-butyldiméthylsilanyloxyméthylvinyl)benzène (137). Le composé désiré est préparé à partir du 2-*tert*-butyldiméthylsilanyloxy-1-(4-bromophényl)éthanone (**63**) (96.0 mg, 0.290 mmol) selon la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **137** (73.0 mg, 77%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% Et_2O /hexane). R_f 0.71 (10% EtOAc /hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $p\text{Br-C}_6\text{H}_4$), 7.29 (d, $J = 7$ Hz, 2H, $p\text{Br-C}_6\text{H}_4$), 5.43 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.41 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.49 (s, 2H, CH_2OTBS), 0.93 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 146.4, 138.4, 131.8, 128.1, 122.0, 112.6, 65.0, 26.3, 18.8, -4.9; IR (film) 2928, 1471, 1254, 1082, 830 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrOSi}$ $[\text{M}]^+$: 326.070155. Trouvé: 326.071375.

1-(1-Benzoxyméthylvinyl)-4-bromobenzène (138). Le composé désiré est préparé à partir du 2-*tert*-butyldiméthylsilanyloxy-1-(4-bromophényl)éthanone (**63**) (91.0 mg, 0.275 mmol) selon la procédure générale D (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **137** (73 mg, 82%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc /hexanes).



1-(1-Benzoxyméthylvinyl)-4-bromobenzène (138). Le composé désiré est préparé à partir de 2-benzyloxy-1-(4-bromophényl)éthanone (**126**) (150 mg, 0.473 mmol) selon

la procédure générale C (temps de réaction: 2 h). L'alcène désiré **138** (110 mg, 74%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexane). R_f 0.42 (10% EtOAc/hexanes). pf: 49 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.58-7.38 (m, 7H, Ar), 5.64 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.52 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.22 (s, 2H, CH_2OBz); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 142.0, 137.4, 133.6, 132.1, 130.3, 130.1, 128.9, 128.1, 122.6, 116.5, 66.4; IR (film) 2857, 1472, 1256, 1111, 836 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $4(\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrO}_2)\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 59.74; H, 4.23. Trouvée: C, 59.62; H, 4.07.



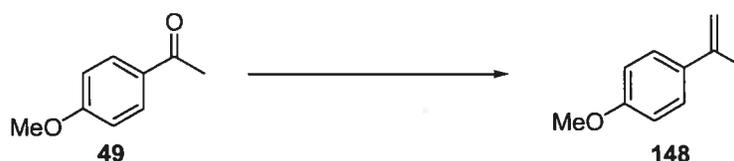
1-(4-Méthoxyphényl)propanone (145).⁹⁰ Le composé désiré a été préparé avec le 1-(4-méthoxyphényl)propanol (1.22 g, 7.32 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **49**. La cétone **145** (1.00 g, 84%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexanes). R_f 0.43 (20% EtOAc/hexanes); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 6.93 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C_6H_4), 3.87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 2.96 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.21 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 199.9, 163.7, 130.6, 130.4, 114.1, 55.9, 31.8, 8.8.



6-Benzyloxy-2-méthylhexène (147).⁹¹ Le composé désiré est préparé à partir du 6-benzyloxyhexan-2-one (**52**) (52.0 mg, 0.25 mmol) selon la procédure générale E (temps de réaction: 4 h). L'alcène désiré **147** (40.0 mg, 78%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane). R_f 0.39 (10% EtOAc/hexanes). pf: 68 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 5H,

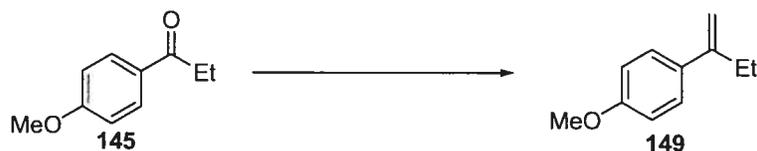
OCH₂C₆H₅), 4.71 (s, 1H, C=CH₂), 4.68 (s, 1H, C=CH₂), 4.52 (s, 2H, OCH₂C₆H₅), 3.49 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.03 (t, *J* = 8 Hz, 2H, CH₂C(=CH₂)), 1.72 (s, 3H, C(=CH₂)CH₃), 1.65-1.51 (m, 4H, BnOCH₂CH₂CH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 145.7, 138.5, 128.2, 127.5, 127.3, 109.7, 72.7, 70.1, 37.4, 29.2, 24.0, 22.2. IR (film) 3069, 2935, 1453, 1102, 885, 734, 697 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₄H₂₀O [M]⁺: 204.151415. Trouvé: 204.151045.

6-Benzyloxy-2-méthylhexène (147).⁹¹ Le composé désiré est préparé à partir du 6-benzyloxyhexan-2-one (52) (52.0 mg, 0.250 mmol) selon la procédure générale F (temps de réaction: 4 h). L'alcène désiré 147 (30.0 mg, 59%) est obtenu comme un solide blanc après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexane).

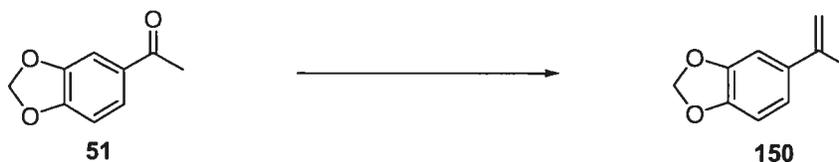


2-(4-Methoxyphényl)prop-1-ène (148).⁹² Le composé désiré est préparé à partir de 4-méthoxyphényléthanone (49) (100 mg, 0.666 mmol) selon la procédure générale E (temps de réaction: 4 h). L'alcène désiré 148 (90.0 mg, 91%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% Et₂O/hexane). R_f 0.54 (5% Et₂O/hexanes). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 6.89 (d, *J* = 9 Hz, 2H, C₆H₄), 5.31 (s, 1H, C=CH₂), 5.01 (s, 1H, C=CH₂), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 2.15 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 159.0, 142.4, 133.6, 126.5, 113.4, 110.5, 55.1, 27.8.

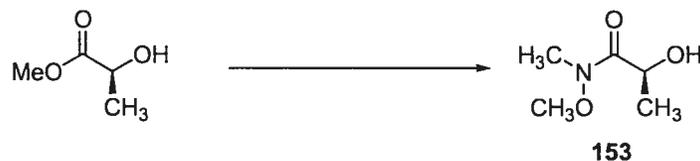
2-(4-Méthoxyphényl)prop-1-ène (148).⁹² Le composé désiré est préparé à partir de 4-méthoxyphényléthanone (49) (100 mg, 0.666 mmol) selon la procédure générale F (temps de réaction: 4 h). L'alcène désiré 148 (69.2 mg, 70%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% Et₂O/pentane).



2-(4-Méthoxyphényl)but-1-ène (149).⁹² Le composé désiré est préparé à partir du 4-méthoxyphénylpropanone (145) (119 mg, 0.723 mmol) selon la procédure générale E (temps de réaction: 4 h). L'alcène désiré 149 (99 mg, 84%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% Et₂O/hexane). R_f 0.39 (5% Et₂O/hexanes). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C₆H₄), 6.89 (d, $J = 9$ Hz, 2H, C₆H₄), 5.23 (s, 1H, C=CH₂), 5.01 (s, 1H, C=CH₂), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 2.52 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.13 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 149.2, 133.8, 126.9, 113.4, 109.2, 55.1, 27.9, 12.9.



5-Isopropénylbenzo[1,3]dioxole (150).^{39c} Le composé désiré est préparé à partir du 1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-bromoéthanone (51) (100 mg, 0.609 mmol) selon la procédure générale E (temps de réaction: 4 h). L'alcène désiré 150 (86.0 mg, 87%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (0.5% EtOAc/hexane). R_f 0.50 (5% EtOAc/hexanes). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01-6.94 (m, 2H, Ar), 6.78 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 5.96 (s, 2H, OCH₂O), 5.27 (s, 1H, C=CH₂), 5.01 (s, 1H, C=CH₂), 2.12 (s, 3H, CCH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 147.5, 146.8, 142.5, 135.5, 118.9, 111.2, 107.7, 105.9, 100.9, 21.9.



(S)-2-Hydroxy-N-méthoxy-N-méthylpropionamide (153).⁹³ Le composé désiré a été préparé à partir du (S)-lactate d'éthyle (2.12 mL, 25.40 mmol) selon la procédure

standard décrite dans la littérature. L'amide désiré **153** (1.37 g, 41%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (50% EtOAc/hexanes). R_f 0.25 (60% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = -48.3$ (c , 2.2, CHCl_3) (litt. – 50.0, c , 2.2, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.47 (dq, $J = 8, 7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})$), 3.70 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{ON}(\text{CH}_3)$), 3.36 (d, 1H, $J = 8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})$), 3.23 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{ON}(\text{CH}_3)$), 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 176.1, 65.4, 61.7, 32.9, 21.4.

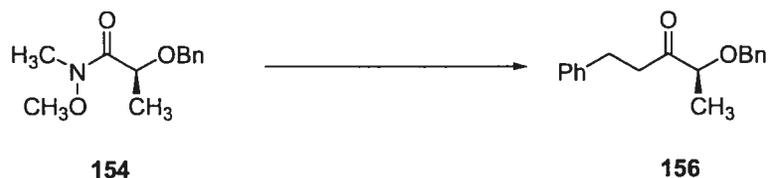


(S)-2-Benzyloxy-N-méthoxy-N-méthylpropionamide (154).⁹⁴ Le composé désiré a été préparé à partir du (*S*)-2-hydroxy-*N*-méthoxy-*N*-méthylpropionamide (**153**) (2.66 g, 20.0 mmol) selon la procédure décrite pour la cétone **59**. L'amide désiré **154** (1.12 g, 27%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (30% EtOAc/hexanes). R_f 0.70 (40% EtOAc/hexanes). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.29 (m, 5H, C_6H_5), 4.68 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.43-4.39 (m, 2H, OCH_2Ph , $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OBn})$), 3.57 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{ON}(\text{CH}_3)$), 3.21 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{ON}(\text{CH}_3)$), 1.40 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OBn})$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 173.6, 137.7, 128.2, 127.9, 127.6, 71.3, 71.0, 61.2, 32.3, 17.8. IR (film) 3027, 2937, 1668, 1454, 1106, 990, 748, 698 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+1]^+$: 224.129790. Trouvé: 224.128669.



(S)-2-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-*N*-méthoxy-*N*-méthylpropionamide (155).⁹⁵ Le composé désiré a été préparé à partir du (*S*)-2-hydroxy-*N*-méthoxy-*N*-méthyl-

propionamide (**153**) (1.75 g, 13.14 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de l'amide **61**. L'amide désiré **155** (2.88 g, 89%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (30% EtOAc/hexanes). R_f 0.32 (30% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = -16.1$ (c , 2.2, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.67 (d, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OTBS})$), 3.69 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{ON}(\text{CH}_3)$), 3.20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{ON}(\text{CH}_3)$), 1.35 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OTBS})$), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 66.4, 61.0, 32.5, 25.6, 20.7, 18.1, -4.9, -5.2. IR (film) 2930, 2857, 1684, 1463, 1105, 832, 631 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+1]^+$: 248.168297. Trouvé: 248.169184.



(S)-4-Benzyloxy-1-phénylpentan-3-one (156). Le composé désiré a été préparé à partir de l'acétamide **154** (222 mg, 0.995 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **118**. La cétone désirée **156** (198 mg, 74%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexanes). R_f 0.26 (10% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = -32.0$ (c , 0.758, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.18 (m, 10H, Ar), 4.50 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.45 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 3.92 (q, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OBn})$), 2.99-2.91 (m, 4H, PhCH_2CH_2), 1.30 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OBn})$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 214.3, 141.6, 138.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 126.5, 81.1, 72.2, 39.4, 29.7, 17.6. IR (film) 2674, 1710, 831, 631 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+1]^+$: 269.154155. Trouvé: 269.153484. L'excès énantiomère de 98% a été déterminé par HPLC chiral, (Chiralcel OJ, 1mL/min, 1% 2-propanol/hexane, t_r 43.5 (mineur), 51.6 (majeur)).



(S)-4-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-1-phénylpentan-3-one (157). À 0 °C, l'acétamide **155** (2.88 g, 11.7 mmol) est dilué dans du THF (100 mL). Le bromure de 4-phénéthylmagnésium (15.0 mL d'une solution de 0.87 M, 13.1 mmol) est ajouté goutte à goutte et la réaction est agitée 1 h à 0 °C avant qu'elle ne soit arrêtée en ajoutant une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (100 mL). On extrait la phase aqueuse avec de l'éther (3 x 100mL) puis les phases organiques combinées sont séchées sur du MgSO₄ et concentrée en évaporant sous pression réduite. La cétone désirée **157** (2.96 g, 77%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexanes). R_f 0.61 (10% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = -6.5$ (c, 0.758, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.27 (m, 2H, C₆H₅), 7.21-7.17 (m, 3H, C₆H₅), 4.15 (q, $J = 7$ Hz, 1H, CH(CH₃)(OTBS)), 2.95-2.86 (m, 4H, PhCH₂CH₂), 1.25 (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH(CH₃)(OTBS)), 0.91 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 213.6, 141.8, 128.8, 128.7, 126.4, 75.4, 38.8, 29.7, 26.1, 21.2, 18.5, -4.3, -4.6. IR (film) 2930, 2857, 1719, 1253, 1116, 833, 777, 699 cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₇H₂₈O₂Si [M-C₄H₉]⁺: 235.115433. Trouvé: 235.114884. L'excès énantiomère de 97% a été déterminé par GC, (Cyclodextrine B, perméthylée, isotherme 130 °C, t_r 17.8 (mineur), 30.9 (majeur)) de l'alcool correspondant après traitement de la cétone **157** avec du HF•MeCN (5%).



(S)-Hexane-1,2-diol (160).⁷⁰ Le composé désiré a été préparé à partir du 1,4-époxyhexane (24.1 mL, 200 mmol) selon la procédure décrite par Jacobsen.⁷⁰ Le diol

désiré **160** (10.0 g, 47%) est obtenu comme une huile incolore après purification par distillation. pe : 130 °C; $[\alpha]_D = -16.5$ (c , 10.72, EtOH) (litt. $[\alpha]_D = +15.2$, (c , 10.00, EtOH) pour l'isomère *R*); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69-3.61 (m, 2H, $CH(OH)CH_2OH$), 3.45-3.38 (m, 1H, $CH(OH)CH_2OH$), 2.74 (s, 2H, $CH(OH)CH_2OH$), 1.46-1.26 (m, 6H, $CH_3CH_2CH_2CH_2$), 0.90 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $CH_3CH_2CH_2CH_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 72.2, 66.7, 32.7, 27.6, 22.6, 13.8. L'excès énantiomère de >99% a été déterminé par SFC (Chiralcel OD dans 2.0% MeOH (2.0 mL/min) et dans CO_2 , 22 °C, t_r 30.3 (mineur), 31.1 (majeur)).

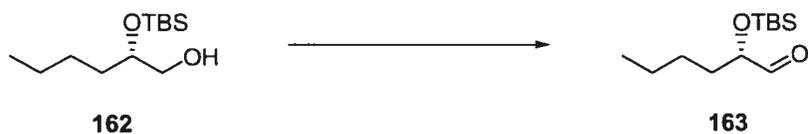


(S)-1,2-Bis-(tert-butyldiméthylsilyloxy)hexane (161). Le (*S*)-1,2-hexanediol (**160**) (9.59 g, 81.1 mmol) est dissout dans un mélange DMF-THF (3:1, 400 mL). De l'imidazole (27.6 g, 406 mmol) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (42.8 g, 284 mmol) sont ajoutés successivement. La réaction est ensuite agitée pendant 12 h, puis la solution est diluée dans de l' Et_2O (200 mL) et de l'eau (350 mL). Le mélange est extrait avec de l' Et_2O (4 x 250 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (2 x 500 mL) puis séchées sur du $MgSO_4$. L'éther silylé désiré **161** (24.6 g, 87%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexane). R_f 0.56 (5% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = -12.5$ (c , 0.942, $CHCl_3$); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68-3.63 (m, 1H, $CH(OTBS)CH_2OTBS$), 3.52 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H, $CH(OTBS)CH_2OTBS$), 3.43 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 1H, $CH(OTBS)CH_2OTBS$), 1.62-1.12 (m, 6H, $CH_3CH_2CH_2CH_2$), 0.92-0.87 (m, 21H, $CH_3CH_2CH_2CH_2$, $Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$), 0.07 (s, 6H, $Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$), 0.06 (s, 3H, $Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$), 0.05 (s, 3H, $Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 73.6, 67.9, 34.4, 27.7, 26.4, 26.3, 23.3, 18.8, 18.6, 14.5, -3.8, -4.3, -4.9, -5.0; IR (film) 2858, 1256, 1112, 834, 631

cm⁻¹; HMRS (MAB) calculé pour C₁₈H₄₂O₂Si₂ [M+1]⁺: 347.277020. Trouvé: 347.278780.



(S)-2-(tert-Butyldiméthylsilanyloxy)hexanol (162). Le **(S)-1,2-bis-(tert-butyltriméthylsilanyloxy)hexane (161)** (24.6 g, 70.8 mmol) est dissout dans le THF (500 mL). L'acide acétique (20 mL) et le fluorure de tétrabutylammonium (77.9 mL d'une solution de 1.0 M, 77.9 mmol) sont successivement ajoutés et le mélange est agité pendant 14 h à température pièce. Puis, une solution aqueuse de NH₄Cl sat. (400 mL) est ajoutée goutte à goutte pour arrêter la réaction. Le mélange est extrait avec du EtOAc (3 x 300 mL) et les phases organiques combinées sont séchées avec du MgSO₄. L'alcool désiré **162** (9.19 g, 56%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexane). R_f 0.35 (20% EtOAc/hexanes). [α]_D = +12.6 (c, 0.83, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.76-3.70 (m, 1H, CH(OTBS)CH₂OH), 3.57 (dd, J = 11, 4 Hz, 1H, CH(OTBS)CH₂OH), 3.45 (dd, J = 11, 5 Hz, 1H, CH(OTBS)CH₂OH), 1.89 (s, 1H, CH₂OH), 1.52-1.47 (m, 2H, CH₂CH(OTBS)CH₂OH), 1.34-1.23 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂), 0.91 (m, 12H, CH₃CH₂CH₂, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 73.3, 66.7, 34.1, 27.9, 26.3, 23.3, 18.5, 14.4, -4.0, -4.2; IR (film) 2931, 835, 631 cm⁻¹.



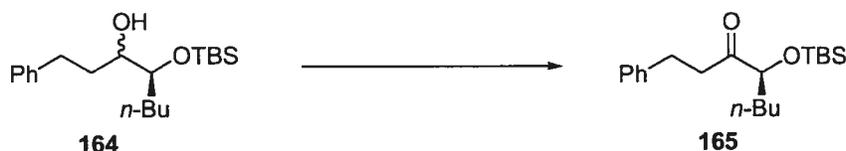
(S)-2-(tert-Butyldiméthylsilanyloxy)hexanal (163).⁹⁶ Le périodate de Dess-Martin (7.30 g, 17.2 mmol) est ajouté à une solution de **(S)-2-(tert-butyltriméthylsilanyloxy)hexanol (162)** (2.00 g, 8.60 mmol) dans du DCM (86 mL). La réaction est agitée pendant 4 h, puis la solution est versée dans un mélange d'une solution aqueuse de Na₂S₂O₄ 10% (50 mL), de NaHCO₃ sat. (50 mL) et de EtOAc (75 mL).

Ce mélange est ensuite agité jusqu'à ce que les deux phases deviennent incolores. Puis, ce mélange est extrait avec du EtOAc (3 x 100 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. (2 x 100 mL) et de NaCl sat. (100 mL) et finalement, séchées sur du MgSO₄. L'aldéhyde brut **163** (1.49 g, 75%) a été obtenu comme une huile incolore. $[\alpha]_D = -23.4$ (*c*, 1.23, CHCl₃); R_f 0.41 (10% EtOAc/hexanes). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (d, *J* = 2 Hz, 1H, CH(OTBS)C(=O)H), 3.96 (dt, *J* = 6, 2 Hz, 1H, CH(OTBS)C(=O)H), 1.66-1.58 (m, 2H, CH₂CH(OTBS)C(=O)H), 1.41-1.31 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂), 1.01-0.54 (m, 12H, CH₃CH₂CH₂, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 204.3, 77.5, 32.2, 26.6, 25.6, 22.4, 18.1, 13.7, -4.8, -5.1; IR (film) 2930, 1734, 1472, 1254, 838, 632 cm⁻¹; Anal. Calculée pour 2(C₁₂H₂₆O₂Si)·H₂O: C, 60.20; H, 11.37. Trouvée: C, 60.18; H, 11.28.



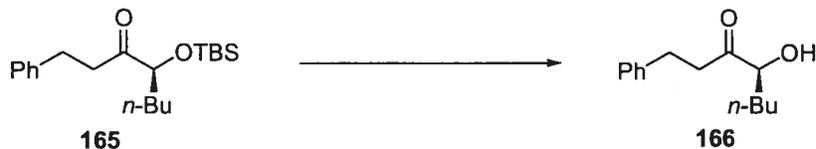
(S)-4-(tert-Butyldiméthylsilyloxy)-1-phényloctan-3-ol (164). Du chlorure de cérium hydraté (CeCl₃•7H₂O, 1.55 g, 6.28 mmol) est ajouté dans un tricol de 100 mL et le tout est chauffé à 140 °C sous vide (0.1 mm Hg) pendant 2 h, puis ramené à la température de la pièce.⁹⁷ Du THF (25 mL) est ajouté et la solution est agitée pendant 0.5 h sous argon à 25 °C, puis amenée à -78 °C. Dans un deuxième ballon contenant de l'iodure de phénéthyle (0.84 mL, 5.8 mmol) dans du Et₂O (16 mL) à -78 °C, on ajoute du *t*-BuLi (6.0 mL d'une solution 1.7M, 10.1 mmol) goutte à goutte. Cette solution est agitée pendant 10 min avant qu'elle ne soit cannulée goutte à goutte dans la solution de CeCl₃ dans le THF à -78 °C. Après 30 min d'agitation à -78 °C, une solution du (*S*)-2-(tert-butyldiméthyl-silyloxy)hexanal (**163**) (1.11 g, 4.83 mmol) dans du THF (5.0 mL) est ajoutée goutte à goutte à -78 °C. Puis, après 2 h d'agitation à -78 °C, du NH₄Cl sat. (20 mL) est ajouté goutte à goutte et le tout est réchauffé à température pièce avant que le mélange ne soit filtré sur célite sous pression réduite.

Le filtrat est dilué avec du EtOAc (50 mL) et une solution aqueuse de NH_4Cl sat. (50 mL) est ajoutée. Puis, la phase aqueuse est extraite avec du EtOAc (3 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont séchées sur du MgSO_4 . L'alcool désiré **164** (1.37 g, 84%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexanes). R_f 0.29 (10% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = +4.2$ (c, 1.1, CHCl_3); Mélange de diastéréoisomères; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55-6.91 (m, 5H, C_6H_5), 3.63-3.43 (m, 2H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{Bu})\text{OTBS}$), 2.94-2.82 (m, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 2.73-2.60 (m, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 2.23-2.16 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{Bu})\text{OTBS}$), 1.82-0.78 (m, 20H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142.1, 128.3, 128.2, 125.7, 75.2(dia1), 75.1(dia2), 73.7(dia1), 71.9(dia2), 35.7, 33.4(dia2), 33.3(dia1), 32.4(dia1), 32.1(dia2), 30.4, 27.7(dia1), 27.0(dia2), 25.7, 22.8(dia2), 22.7(dia1), 17.9, 13.9, -4.2, -4.6; IR (film) 2930, 2858, 1463, 1255, 1080, 836, 631 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$: C, 71.37; H, 10.78. Trouvée: C, 71.35; H, 11.14.



(S)-4-(tert-Butyldiméthylsilanyloxy)-1-phényloctan-3-one (165). Du périodate de Dess-Martin (1.51 g, 3.56 mmol) est ajoutée à une solution de (S)-4-(tert-butyltriméthylsilanyloxy)-1-phényloctan-3-ol (**164**) (599 mg, 1.78 mmol) dans du DCM (18 mL). La réaction est agitée pendant 4 h, puis le tout est versé dans un mélange de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 10% (20 mL), de NaHCO_3 sat. (20 mL) et de EtOAc (40 mL). Ce mélange est agité jusqu'à ce que les phases soient incolores. Le mélange est extrait avec du EtOAc (3 x 50 mL) et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution de NaHCO_3 sat. (2 x 100 mL) et de NaCl sat. (100 mL) et finalement séchées sur du MgSO_4 . La cétone **165** (563 mg, 95%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% Et_3N , 10%

EtOAc/hexanes). R_f 0.50, (10% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D -12.6$ (c, 0.83, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.16 (m, 5H, C_6H_5), 4.00 (dd, $J = 7, 5$, 1H, $\text{CH}(\text{Bu})\text{OTBS}$), 2.92-2.87 (m, 4H, PhCH_2CH_2), 1.61-1.48 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.82-0.78 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.32-1.22 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.86 (t, $J = 7$, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 212.9, 141.2, 128.3(2C), 125.9, 78.8, 38.7, 34.4, 29.1, 26.7, 25.6, 22.4, 18.0, 13.7, -5.0, -5.1; IR (film) 2931, 1717, 1464, 1254, 1095, 837, 777, 631 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $4(\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}) \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 70.84; H, 10.26. Trouvée: C, 70.96; H, 10.43. L'excès énantiomère de 99% a été déterminé par HPLC, (Cyclodextrine B perméthylée, isotherme 180 °C, t_r 8.94 (mineur), 9.61 (majeur)) de l'alcool correspondant après traitement de la cétone **165** avec $\text{HF} \cdot \text{MeCN}$ (5%).



(S)-4-hydroxy-1-phényloctan-3-one (166). Le *(S)*-4-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-1-phényloctan-3-one (**165**) (933 g, 2.79 mmol) a été ajouté à une solution de $\text{HF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ 5% (30 mL). La solution a été agitée pendant 3 h, puis diluée avec de l'EtOAc (40 mL) et une solution aqueuse de NaHCO_3 sat. (30 mL). Le mélange a été extrait avec de l'EtOAc (2 x 40 mL) et les phases organiques combinées ont été lavées avec une solution aqueuse de NaCl sat. (70 mL) puis séchées sur du MgSO_4 . L'alcool désiré **166** (492 mg, 80%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (20% EtOAc/hexanes). R_f 0.22 (20% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = +45.7$ (c, 0.84, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.18 (m, 5H, C_6H_5), 4.14 (dd, $J = 7, 4$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Bu})\text{OH}$), 3.44 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Bu})\text{OH}$), 3.02-2.69 (m, 4H, PhCH_2CH_2), 1.84-1.73 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.55-1.19 (m, 5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.89 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 211.3, 140.4, 128.5, 128.2, 126.2, 76.5, 39.5, 33.2, 29.4, 26.7, 22.4, 13.7;

IR (film) 3029, 2957, 1711, 1404, 1081, 631 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 220.146330. Trouvé: 220.145776.

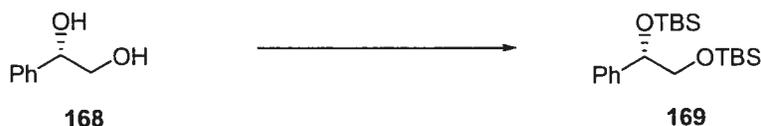


(S)-4-Benzyloxy-1-phényloctan-3-one (167). Le composé désiré a été préparé à partir du (S)-4-hydroxy-1-phényloctan-3-one (**166**) (492 mg, 2.23 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **59**. La cétone désirée **167** (457 mg, 66%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexanes) R_f 0.33 (10% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D$ -6.6 (*c*, 1.03, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.27 (m, 7H, Ar), 7.22-7.19 (m, 3H, Ar), 4.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.36 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 3.77 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Bu})\text{OBn}$), 2.94-2.85 (m, 4H, PhCH_2CH_2), 1.67-1.53 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.38-1.22 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.87 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 212.7, 141.6, 138.0, 128.9(2C), 128.8, 128.3, 126.5(2C), 85.5, 72.8, 39.7, 32.1, 29.7, 27.7, 22.9, 14.3; IR (film) 2957, 1709, 832, 631 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2$ $[\text{M}+1]^+$: 311.201105. Trouvé: 311.202047. L'excès énantiomère de 99% a été déterminé par HPLC, (Chiralcel OJ, 1 mL/min, 2% 2-propanol/hexane, t_r 12.8 (mineur), 14.5 (majeur)).



(S)-1-Phényléthane-1,2-diol (168).⁹⁸ Le composé désiré a été préparé à partir du styrène (2.57 mL, 22.4 mmol) selon la procédure standard décrite dans la littérature. Le diol brut désiré **168** (3.04 g, 99%) a été obtenu comme un solide blanc. $[\alpha]_D = +10.8$ (*c*, 0.105, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.30 (m, 5H, C_6H_5), 4.86-4.81 (m, 1H, $\text{PhCH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$), 3.80-3.66 (m, 2H, $\text{PhCH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$), 1.27-1.26 (m, 2H, $\text{PhCH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 140.4, 128.4,

127.8, 125.9, 74.6, 67.9. L'excès énantiomère de 96% a été déterminé par GC, (Cyclodextrine B perméthylée, isotherme 100 °C, t_r 25.0 (mineur), 27.3 (majeur)) du diméthylacétale correspondant.



(S)-[1,2-Bis-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl]benzène (169). Le composé désiré a été préparé à partir du (*S*)-1-phényléthane-1,2-diol (**168**) (3.04 g, 21.98 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de l'éther silylé **161**. L'éther silylé désiré **169** (7.11 g, 88%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexanes). R_f 0.63 (5% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = +34.7$ (c , 0.842, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.25 (m, 5H, C_6H_5), 4.70 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}(\text{OTBS})\text{CH}_2(\text{OTBS})$), 3.65 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H, $\text{PhCH}(\text{OTBS})\text{CH}_2(\text{OTBS})$), 3.53 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}(\text{OTBS})\text{CH}_2(\text{OTBS})$), 0.88 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.86 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143.1, 128.3, 127.6, 126.9, 76.5, 70.4, 26.4, 26.3, 18.8, 18.7, -4.3, -4.4, -5.0, -5.1; IR (film) 2857, 1472, 1256, 1127, 1097, 834, 777 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}-2]^+$: 364.225388. Trouvé: 364.224114.

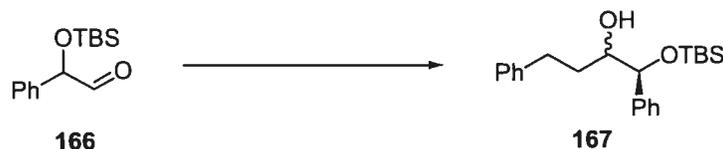


(S)-(*tert*-Butyldiméthylsilyloxy)-2-phényléthanol (170). Le composé désiré a été préparé à partir du (*S*)-[1,2-bis-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)éthyl]-benzène (**169**) (5.35 g, 14.6 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de l'alcool **162**. L'alcool désiré **170** (2.52 g, 69%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (10% EtOAc/hexanes). R_f 0.19 (10%

EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = +83.8$ (*c.* 0.88, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.27 (m, 5H, C_6H_5), 4.77 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}(\text{OTBS})\text{CH}_2(\text{OH})$), 3.60 (m, 2H, $\text{PhCH}(\text{OTBS})\text{CH}_2(\text{OH})$), 2.09 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}(\text{OTBS})\text{CH}_2(\text{OH})$), 0.92 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -0.10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 141.8, 128.7, 128.1, 126.6, 76.2, 69.4, 26.2, 18.6, -4.1, -4.6; IR (film) 3419, 2857, 1472, 1361, 1252, 1098, 952, 834, 700 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+1]^+$: 253.162384. Trouvé: 253.162467.



(S)-tert-Butyldiméthylsilyloxy-2-phénylacétaldéhyde (171).⁹⁹ Le composé désiré a été préparé à partir du (S)-tert-butyldiméthylsilyloxy-2-phényléthanol (170) (2.00 g, 7.92 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de l'aldéhyde 163. L'aldéhyde brut 171 (1.91 g, 98%) a été obtenu comme une huile incolore. R_f 0.28 (10% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = +30.2$ (*c.* 1.24, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (d, $J = 2$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{=O})$), 7.40-7.30 (m, 5H, C_6H_5), 5.01 (d, $J = 2$ Hz, 1H, $\text{PhCH}(\text{OTBS})$), 0.95 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.12 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200.1, 136.9, 129.1, 128.8, 126.8, 80.4, 26.1, 18.7, -4.4, -4.9; IR (film) 2931, 1737, 1257, 838 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $4(\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si})\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 65.96; H, 8.90. Trouvée: C, 65.82; H, 8.87.



(S)-1-tert-Butyldiméthylsilyloxy-1,4-diphénylbutan-2-ol (172). Le composé désiré a été préparé à partir du (S)-tert-butyldiméthylsilyloxy-2-phénylacétaldéhyde (171) (1.36 g, 5.42 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de l'alcool 164. L'alcool désiré 172 (637 mg, 33%) est obtenu comme une

huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexanes). R_f 0.29 (10% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = +34.8$ (c , 0.975, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.15 (m, 10H, Ar), 4.60 (d, $J = 5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}(\text{OTBS})\text{CH}(\text{OH})$), 3.75-3.68 (m, 1H, $\text{PhCH}(\text{OTBS})\text{CH}(\text{OH})$), 2.91-2.81 (m, 1H, PhCH_2CH_2), 2.68-2.58 (m, 1H, PhCH_2CH_2), 1.98 (d, $J = 5$ Hz, 1H, $\text{PhCH}(\text{OTBS})\text{CH}(\text{OH})$), 1.87-1.75 (m, 1H, PhCH_2CH_2), 1.64-1.51 (m, 1H, PhCH_2CH_2), 0.91 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.06 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -0.16 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 142.7, 141.3, 128.9, 128.7, 128.5, 128.0, 127.5, 126.1, 78.5, 75.7, 33.9, 32.6, 26.2, 18.6, -4.2, -4.6; IR (film) 3455, 2856, 1454, 1252, 1059, 835, 700 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$: C, 74.10; H, 9.05. Trouvée: C, 74.13; H, 9.54.



(S)-1-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-1,4-diphénylbutan-2-one (173). Le composé désiré a été préparé à partir du (S)-1-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-1,4-diphénylbutan-2-ol (172) (410 mg, 1.15 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone 165. La cétone désirée 173 (173 mg, 42%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% EtOAc/hexanes). R_f 0.63 (5% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = -2.6$ (c , 0.89, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.07 (m, 10H, Ar), 5.10 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{OTBS}$), 2.98-2.72 (m, 4H, PhCH_2CH_2), 0.94 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -0.01 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 210.0, 141.6, 139.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 126.4, 126.3, 81.6, 37.9, 29.8, 26.2, 18.6, -4.5, -4.7; IR (film) 2857, 1718, 1254, 1097, 838, 700 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C, 74.53; H, 8.53. Trouvé: C, 74.54; H, 9.08. L'excès énantiomère de 94% a été déterminé par HPLC, (Chiralcel OD, 1 mL/min, 2% 2-propanol/hexane, t_r 33.3 (majeur), 41.7 (mineur)) de l'alcool correspondant après traitement de la cétone 173 avec le $\text{HF}\cdot\text{MeCN}$ (5%).

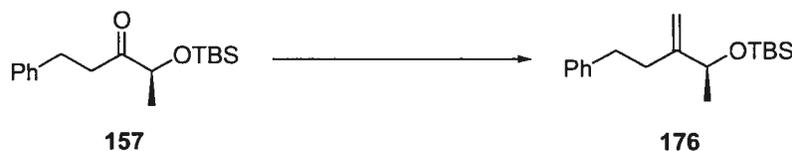


(S)-1-Hydroxy-1,4-diphénylbutan-2-one (174). Le composé désiré a été préparé à partir du (*S*)-1-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)-1,4-diphénylbutan-2-one (**173**) (266 mg, 0.750 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **166**. La cétone désirée **174** (132 mg, 73%) est obtenue comme un solide blanc après purification sur chromatographie flash (20% EtOAc/hexanes). R_f 0.32 (20% EtOAc/hexanes). pf : 55 °C; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-6.98 (m, 10H, Ar), 5.05 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{OH}$), 4.33 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{OH}$), 2.94-2.57 (m, 4H, PhCH_2CH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 208.0, 140.0, 137.7, 128.9, 128.6, 128.4, 128.1, 127.3, 126.2, 79.8, 39.4, 29.5; IR (film) 3426, 30278, 2902, 1713, 1495, 1062, 958, 694 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 79.97; H, 6.71. Trouvée: C, 79.39; H, 6.79.



(S)-1-Benzyloxy-1,4-diphénylbutan-2-one (175). Le composé désiré a été préparé à partir du (*S*)-1-hydroxy-1,4-diphénylbutan-2-one (**174**) (132 mg, 0.548 mmol) selon la procédure décrite pour la synthèse de la cétone **167**. La cétone désirée **175** (92.3 mg, 51%) est obtenue comme une huile incolore après purification sur chromatographie flash (5% EtOAc/hexanes). R_f 0.37 (5% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D = +14.8$ (c, 0.608, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.07 (m, 15H, Ar), 4.83 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{OBn}$), 4.58 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.43 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 2.99-2.73 (m, 4H, PhCH_2CH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 207.6, 140.8, 137.1, 135.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 127.0, 125.9, 86.4, 70.9, 39.0, 29.2; IR (film) 3027, 1684, 1449, 1026, 746, 698 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}+1]^+$: 331.169805. Trouvé: 331.168710. L'excès énantiomère de 95% a été déterminé par HPLC, (Chiralcel OD, 1 mL/min, 2% 2-

propanol/hexane, t_r 33.3 (majeur), 41.7 (mineur)) de l'alcool correspondant obtenu après traitement de la cétone **175** avec H_2 en présence de Pd/C et EtOAc.

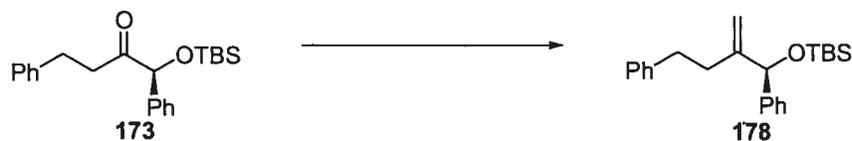


(S)-2-(tert-Butyldiméthylsilanyloxy)-3-phénéthyl-1-butène (176). Le composé désiré est préparé à partir du (S)-4-(tert-butyldiméthylsilanyloxy)-1-phénylpentan-3-one (**157**) (95 mg, 0.324 mmol) selon la procédure générale G (temps de réaction: 8 h). L'alcène désiré **176** (84 mg, 90%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% Et₂O/hexanes). R_f 0.51 (5% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D -7.4$ (c, 0.83, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.18 (m, 5H, C₆H₅), 5.06 (s, 1H, C=CH₂), 4.82 (s, 1H, C=CH₂), 4.27 (q, $J = 6$ Hz, 1H, CH(CH₃)OTBS), 2.80 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.47-2.24 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 1.25 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH(CH₃)OTBS), 0.91 (s, 9H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 142.3, 128.2(2C), 125.6, 108.1, 71.9, 34.5, 32.6, 25.7, 23.5, 18.1, -4.9, -5.1; IR (film) 2957, 1709, 832, 631 cm⁻¹; Anal. Calculée pour C₁₈H₃₀OSi: C, 74.42; H, 10.41. Trouvée: C, 74.34; H, 11.27. L'excès énantiomère de 95% a été déterminé par HPLC, (Chiralcel OD, 1 mL/min, 2% 2-propanol/hexane, t_r 17.6 (majeur), 21.4 (mineur)) de l'alcool correspondant après traitement de l'alcène **176** avec du TBAF (solution 1.0M dans le THF) et de l'acide acétique.



(S)-2-Benzyloxy-3-phénéthyl-1-butène (177). Le composé désiré est préparé à partir du (S)-4-benzyloxy-1-phénylpentan-3-one (**156**) (127 mg, 0.474 mmol) selon la procédure générale G (temps de réaction: 8 h). L'alcène désiré **177** (102 mg, 81%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2%

EtOAc/hexanes). R_f 0.60 (10% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D -40.9$ (c , 0.97, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.18 (m, 10H, Ar), 5.10 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.02 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.50 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.30 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 3.96 (q, $J = 7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OBn}$), 2.83 (t, $J = 8$ Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.48-2.32 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 1.31 (d, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OTBS}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 150.0, 142.6, 139.2, 128.8, 128.7(2C), 128.1, 127.8, 126.3, 111.8, 79.1, 70.4, 34.7, 32.3, 21.0; IR (film) 3027, 2860, 1496, 1454 1094, 697 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 266.167066. Trouvé: 266.166678. L'excès énantiomère de 96% a été déterminé par GC, (Cyclodextrine B perméthylée, isotherme 120 °C, t_r 38.4 (mineur), 38.9 (majeur), 39.6 (mineur), 40.6 (majeur) de l'alcool réduit correspondant après traitement de l'alcène 177 avec du H_2 en présence de Pd/C.



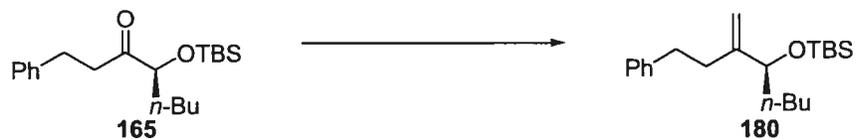
(S)-4-Phényl-2-(1-*tert*-butyldiméthylsilanyloxy-1-phénylméthyl)but-1-ène (178).

Le composé désiré est préparé à partir (S)-1-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-1,4-diphénylbutan-2-one (173) (109 mg, 0.307 mmol) selon la procédure générale G (temps de réaction: 8 h). L'alcène désiré 178 (91 mg, 85%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% Et_2O /hexanes). R_f 0.67 (5% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D +9.7$ (c , 0.91, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.07 (m, 10H, Ar), 5.26 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.17 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.94 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{OTBS}$), 2.73-2.59 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 2.33-2.22 (m, 1H, PhCH_2CH_2), 2.14-2.03 (m, 1H, PhCH_2CH_2), 0.94 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 151.2, 143.1, 142.1, 128.2, 128.1, 127.8, 126.8, 126.1, 125.5, 110.0, 78.4, 34.3, 31.9, 25.7, 18.2, -5.0, -5.1; IR (film) 2954, 2928, 2856, 1251, 1090, 1066, 868, 834, 698 cm^{-1} ; HMRS (MAB) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{OSi}$ $[\text{M}]^+$: 352.222244. Trouvé:

352.220725. L'excès énantiomère de 95% a été déterminé par HPLC, (Chiralcel OD, 1mL/min, 2% 2-propanol/hexane, t_r 26.7 (majeur), 30.5 (mineur)) de l'alcool correspondant après traitement de l'alcène **178** avec du TBAF (solution 1.0M dans le THF).

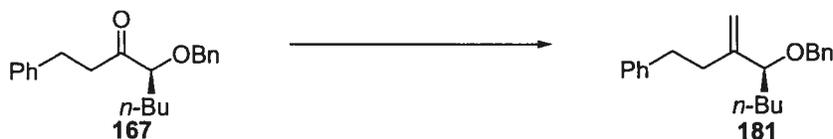


(S)-4-Phényl-2-(1-benzyloxy-1-phénylméthyl)but-1-ène (179). Le composé désiré est préparé à partir (*S*)-1-benzyloxy-1,4-diphénylbutan-2-one (**175**) (135 mg, 0.408 mmol) selon la procédure générale G (temps de réaction: 8 h). L'alcène désiré **179** (116 mg, 87%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (2% EtOAc/hexanes). R_f 0.46 (5% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D^{+9.1}$ (c , 0.95, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.09 (m, 15H, Ar), 5.27 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.11 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.86 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{OBn}$), 4.54 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.49 (d, $J = 12$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 2.76-2.62 (m, 2H, PhCH_2CH_2), 2.38-2.15 (m, 2H, PhCH_2CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 148.4, 141.9, 140.3, 138.4, 128.2(3C), 128.1(2C), 127.4, 127.3, 126.9, 125.6, 112.3, 84.0, 70.1, 34.1, 32.7; IR (film) 2954, 2928, 2856, 1251, 1090, 1066, 868, 834, 698 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}$: C, 87.76; H, 7.37. Trouvée: C, 87.55; H, 7.65. L'excès énantiomère de 95% a été déterminé par GC, (Cyclodextrine B perméthylée, isotherme 150 °C, t_r 20.9 (mineur), 21.5 (mineur), 30.9 (majeur), 31.2 (majeur)) de l'alcool réduit correspondant après traitement de l'alcène **179** avec du H_2 en présence de Pd/C.



(S)-4-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-2-phénylhept-1-ène (180). Le composé désiré est préparé à partir du (*S*)-4-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-1-phényloctan-3-one (**165**) (103 mg, 0.306 mmol) selon la procédure générale F (temps de réaction: 8

h). L'alcène désiré **180** (87 mg, 86%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (1% Et₂O/hexanes). R_f 0.86 (10% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D -21.1$ (*c*, 1.22, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.15 (m, 5H, C₆H₅), 5.00 (s, 1H, C=CH₂), 4.87 (s, 1H, C=CH₂), 4.07 (t, *J* = 6 Hz, 1H, CH(CH₂Pr)OTBS), 2.79 (t, *J* = 8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.44-2.36 (m, 1H, PhCH₂CH₂), 2.29-2.21 (m, 1H, PhCH₂CH₂), 1.57-1.43 (m, 2H, CH(CH₂Pr)OTBS), 1.35-1.15 (m, 4H, CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)), 0.97-0.82 (m, 12H, CH(CH₂CH₂CH₂CH₃), Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)), 0.02 (s, 3H, Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃)); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 151.4, 128.2, 125.6, 124.3, 115.0, 109.3, 105.7, 36.1, 34.3, 32.0, 27.6, 25.7, 22.5, 18.1, 14.0, -4.7, -5.2; IR (film) 2929, 2857, 1462, 1251, 1078, 835, 631 cm⁻¹; Anal. Calculée pour C₂₁H₃₆OSi: C, 75.84; H, 10.91. Trouvée: C, 75.11; H, 11.09. L'excès énantiomère de 99% a été déterminé par GC, (Cyclodextrine G perméthylée, isotherme 180 °C, t_r 48.1 (mineur), 50.1 (majeur)) de l'alcène benzylé correspondant après traitement de l'alcène **180** avec du TBAF, suivi de l'addition de bromure de benzyle et d'hydrure de sodium.



(S)-4-Benzyloxy-2-phénylhept-1-ène (181). Le composé désiré est préparé à partir du (S)-4-benzyloxy-1-phényloctan-3-one (**167**) (96 mg, 0.309 mmol) selon la procédure générale G (temps de réaction: 8 h). L'alcène désiré **181** (80 mg, 84%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexanes). R_f 0.49 (10% EtOAc/hexanes). $[\alpha]_D -32.7$ (*c*, 1.12, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.18 (m, 10H, Ar), 5.08 (s, 2H, C=CH₂), 4.41 (d, *J* = 12 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.25 (d, *J* = 12 Hz, 1H, OCH₂Ph), 3.75 (t, *J* = 7 Hz, 1H, CH(CH₂Pr)OBn), 2.84 (t, *J* = 8 Hz, 2H, PhCH₂CH₂), 2.47-2.26 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 1.74-1.18 (m, 6H, CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)), 0.89 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 148.2, 142.1, 138.8, 128.3,

128.2, 128.1, 127.6, 127.2, 125.7, 112.3, 83.5, 69.9, 34.1, 33.8, 31.5, 28.0, 22.5, 13.9; IR (film) 2930, 2859, 1435, 1089, 1069, 743, 696 cm^{-1} ; Anal. Calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 80.94; H, 9.26. Trouvée: C, 80.67; H, 9.17. L'excès énantiomère de 99% a été déterminé par GC, (Cyclodextrine G perméthylée, isotherme 180 °C, t_r 49.7 (majeur), 51.2 (mineur)).

(S)-4-Benzoyloxy-2-phénéthyl-hept-1-ène (181). Le composé désiré est préparé à partir du (*S*)-4-benzyloxy-1-phényloctan-3-one (**167**) (102 mg, 0.328 mmol) selon la procédure générale **H** (temps de réaction: 8 h). L'alcène désiré **181** (90 mg, 89%) est obtenu comme une huile incolore après purification sur chromatographie (5% EtOAc/hexanes). L'excès énantiomère de 96% a été déterminé par GC, (Cyclodextrine G perméthylée, isotherme 180 °C, t_r 49.7 (majeur), 51.2 (mineur)).

RÉFÉRENCES

- 1 Ainge, G. D.; Gerard, P. J.; Hinkley, S. F. R.; Lorimer, S. D.; Weavers, R. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2818-2821.
- 2 Bouillon, R.; Okamura, W. H.; Norman, A. W. *Endocr. Rev.* **1995**, *16*, 200-257.
- 3 Kobayashi, J.; Ishibashi, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1753-1769.
- 4 Kelly, S. E. In *Alkene Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Schreiber, S. L., Eds.; Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol.1, pp. 729-817.
- 5 a) Johnson, C. R.; Shanklin, J. R.; Kirchhoff, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6462-6463. b) Johnson, C. R.; Kirchhoff, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3602-3607.
- 6 Pelter, A.; Boss, D.; Colclough, E.; Singaram, B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7077-7103.
- 7 Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
- 8 a) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392-6394. b) Petasis, N. A.; Lu, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2393-2396.
- 9 a) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417-2420. b) Lombardo, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293-4296.
- 10 a) Matsubara, S.; Masakazu, S.; Utimoto, K. *Synlett* **1998**, 313-315. b) Matsubara, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *39*, 617-618.
- 11 a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927. b) Johnson, A. W.; Kaska, W. C.; Starzewski, K. A. O.; Dixon, D. A. *Ylides and Imines Phosphorus*; Wiley: New York, NY, 1993. c) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. in Stereochem.* **1994**, *21*, 1-157. d) Clayden, J.; Warren, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 241-270. e) Nicolaou, K. C.; Harter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 1283-1301. f) Wittig, G.; Geissler, G.

Liebigs Ann. Chem. **1953**, 580, 44-57. g) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318-1330.

- 12 a) Ina, H.; Ito, M.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1023-1029. b) Sasaki, M.; Inoue, M.; Takamatsu, K.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9399-9415.
- 13 Exemples: a) Devaux, J. M.; Gore, J.; Vatele, J. M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 1619-1626. b) Wirth, T.; Fragale, G. *Synthesis* **1998**, 2, 162-166. c) Sasaki, M.; Inoue, M.; Takamatsu, K.; Tachibana, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9399-9415.
- 14 Fitjer, L.; Quabeck, U. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 855-864.
- 15 a) Johnson, A. W.; LaCount, R. B. *Tetrahedron* **1960**, 9, 130-138. b) Heathcock, C. H.; Blumenkopf, T. A.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1548-1562.
- 16 D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780-784.
- 17 Johnson, C. R.; Tait, B. D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 281-283.
- 18 Johnson, C. R.; Meanwell, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7667-7669.
- 19 Schrock, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5399-5400.
- 20 Winkler, J. D.; Muller, C. L.; Scott, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4831-4832.
- 21 a) Pine, S. H. *Org. React. (N.Y.)* **1993**, 43, 1-91. b) Stille, J. R. In *Transition Metal Carbene Complexes: Tebbes's Reagent and Related Nucleophilic Alkylidenes*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Comprehensive Organometallic Chemistry II; Pergamon: Oxford, U.K., **1995**; Vol. 12, pp 577-600. c) Hartley, R. C.; McKiernan, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2763-2793.
- 22 a) Sowerby, R. L.; Coates, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4758-4759. b) Boeckman Jr., R. K.; Silver, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 36, 3497-3500. c) McMurry, J. E.; Choy, W. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2477-2480.

- 23 Magnus, P.; Mugrage, B.; DeLuca, M. R.; Cain, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5220-5230.
- 24 Smith III, A. B.; Safonov, I. G.; Corbett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102-11113.
- 25 Okazoe, K.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, J. *Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4410-4412.
- 26 Okazoe, T.; Hibino, J.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5581-5584.
- 27 Shibasaki, M.; Torisawa, Y.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3493-3496.
- 28 Aïssa, C.; Riveiros, R.; Ragot, J.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15512-15520.
- 29 Lu, X.; Fang, H.; Ni, Z. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *373*, 77-83.
- 30 a) Herrman, W. A.; Wang, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1641-1643. b) Herrman, W. A.; Roesky, P. W.; Wang, M.; Scherer, W. *Organometallics* **1994**, *13*, 4531-4535. c) Herrman, W. A. Olefins from aldehydes. *Appl. Homogeneous Catal. Organomet. Comp*, 2nd ed.; **2002**, *3*, 1078-1086.
- 31 Carreira, E. M.; Ledford, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8125-8128.
- 32 Huang, Y. Z.; Liao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *41*, 5897-5900.
- 33 Zhou, Z. L.; Huang, Y. Z.; Shi, L. L. *Tetrahedron* **1993**, *31*, 6821-6830.
- 34 Fujimura, O.; Honma, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 625-626.
- 35 a) Mirafzal, G. A.; Cheng, G. L.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 176-177. b) Cheng, G. L.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 1468-1474.
- 36 a) Chen, Y.; Huang, L.; Ranade, M. A.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3714-3717. b) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5925-5929. c) Chen, Y.; Huang, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2493-2496.

- 37 Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vicente, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6034-6035.
- 38 Zhu, S.; Liao, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 377-380.
- 39 a) Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2887-2890. b) Grasa, G. A.; Moore, Z.; Martin, K. L.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Paquet, V.; Lebel, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *658*, 126-131. c) Lebel, H.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1671-1674. d) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328. e) Lebel, H.; Paquet, V. *Organometallics* **2004**, *23*, 1187-1190.
- 40 a) Reitz, A. B.; Northey, S. O.; Jordan, A. D.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3302-3308. b) Kanhberg, P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; Sterner, O. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5203-5208.
- 41 Santos, A. M.; Romao, C. C.; Kühn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2414-2415.
- 42 Zhang, X. Y.; Chen, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1852-1859.
- 43 a) Dias, E.; E. L.; Brookhart, M.; White, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2442-2443.
- 44 Cohen, R.; Rybtchinski, B.; Gandelman, M.; Rozenberg, H.; Martin, J. M. L.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6532-6546.
- 45 Harrison, R.; Mete, A.; Wilson, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6621-6624.
- 46 Nagashima, H.; Gondo, M.; Masuda, S.; Kondo, H.; Yamaguchi, Y.; Matsubara, K. *Chem. Comm.* **2003**, 442-443.
- 47 a) Sreekumar, C.; Darst, K.; Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4260-4262. b) Vedejs, E.; Cabaj, J.; Peterson, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *58*, 6509-6512.
- 48 McCormick, J. P.; Tomasik, W.; Johnson, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 607-610.
- 49 a) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Boeckman Jr., R. K.; Ramaiah, M.; Medwick, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 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**, 4319-4322.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 Langley, W. D. *Org. Synth.* **1932**, *1*, 122-123.
- 53 Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2301-2304.
- 54 Schmit, J. P.; Piraux, M.; Pilette, J. R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1586-1588.
- 55 a) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1985-1986. b) Vedejs, E.; Cabaj, J.; Peterson, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6509-6512.
- 56 Smith, A. B.; Dieter, R. K. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2407-2439.
- 57 Résultats non-publiés de V. Paquet.
- 58 Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047-3050.
- 59 Bartlett, P. A.; Nakagawa, Y.; Johnson, C. R.; Reich, S. H.; Luis, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3195-3210.
- 60 Vigneron, J. P.; Dhaenens, M.; Horeau, A. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 507-510.
- 61 Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis* **1998**, 639-652.
- 62 Evans, D. A.; Mathre, D. J.; Scott, W. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1830-1835.
- 63 a) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5885-5888. b) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969-2004.
- 64 a) Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. M.; Finn, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241-3243.
- 65 a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739. b) Crimmins, M. T.; Emmitte, K. A.; Choy, A. L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1817-1834.
- 66 Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6038-6039.

- ⁶⁷ Zhong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247-4250.
- ⁶⁸ Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808-10809.
- ⁶⁹ Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D. Q.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- ⁷⁰ Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
- ⁷¹ Les séparations chirales ont pour la plupart été effectuées par Kim Huard et Valérie Paquet.
- ⁷² Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 77-79.
- ⁷³ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Gavazza, F.; Goggiamani, A. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 289-291.
- ⁷⁴ Hajipour, A. R.; Mallakpour, S. E.; Khoee, S. *Synth. Comm.* **2002**, *29*, 9-15.
- ⁷⁵ Hasserodt, J.; Janda, K. D.; Lerner, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5993-5998.
- ⁷⁶ Savoia, D.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2907-2910.
- ⁷⁷ Yoshikawa, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2556-2565.
- ⁷⁸ Paizs, C.; Tosa, M.; Majdik, C.; Bodai, V.; Novak, L.; Irimie, F.-D.; Poppe, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2400-2402.
- ⁷⁹ Lehmann, J.; Weitzel, U.P. *Carb. Research* **1996**, *294*, 65-94.
- ⁸⁰ Katrisky, A. R.; Xie, L.; Serdyuk, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7564-7570.
- ⁸¹ Magriotis, P. A.; Brown, J. T. *Org. Synth.* **1995**, *72*, 252-264.
- ⁸² Gaudry, M.; Marquet, A. *Org. Synth.* **6**, 193-195.
- ⁸³ Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V. *Synth. Comm.* **1999**, *29*, 2079-2083.
- ⁸⁴ Neutrakul, V.; Tienripojarn, A.; Kusamran, K.; Nimgirawath, S. *Chem. Lett.* **1979**, 209-212.

- 85 Ackrell, J.; Franco, F.; Greenhouse, R.; Guzman, A.; Muchowski, J. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1081-1085.
- 86 Hong, J. E.; Shin, W.-S.; Jang, W. B.; Oh, D. Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2199-2201.
- 87 Krafft, M. E.; Dasse, O. A.; Jarrett, S.; Fievre, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 16, 5093-5101.
- 88 Clark, S. J.; Dossetter, A. G.; Wong, Y.-S.; Townsend, R. J. Whittingham, W. G.; Russell, C. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3886-3898.
- 89 Williams, R. M.; Ehrlich, P. P.; Zhai, W.; Hendrix, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2615-2617.
- 90 Jung, M. E.; Lee, B. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9241-9244.
- 91 Lipshutz, B. H.; Crow, R.; Dimock, S. H.; Ellsworth, E. L.; Smith, R. A. J.; Behling, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4063-4064.
- 92 Gupton, J. T.; Layman, W. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3683-3686.
- 93 Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cameron, C. J. *Synthesis*, **1998**, 639-652.
- 94 Tomooka, K.; Kikuchi, M.; Igawa, K.; Suzuki, M.; Keong, P. H.; Nakai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4502-4505.
- 95 Sakai, A.; Aoyama, T.; Shiori, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6859-6863.
- 96 Midland, M. M.; Koops, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5058-5065.
- 97 a) Imamoto, T.; Sugiura, Y.; Takiyama, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4233-4236. b) White, J. D. Jeffrey, S. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2600-2601. c) Hu, T.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806-12815.
- 98 Mereno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Ortega, M. J.; Zubia, E.; Massanet, G. M. *Tetrahedron Asym.* **2003**, *14*, 503-510.
- 99 Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1795-1798.