

2m11.3501.6

Université de Montréal

Études synthétiques du cylindrocyclophane F

Par
Sébastien R. Goudreau

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
Maître ès Sciences (M. Sc.)
en chimie

Décembre 2006

©, Sébastien R. Goudreau, 2006



CD
3
U54
2007
V.017



Direction des bibliothèques

AVIS

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

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

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

NOTICE

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

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

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

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire est intitulé :

Études synthétiques du cylindrocyclophane F

Présenté par :

Sébastien R. Goudreau

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur :	Hélène Lebel	F.A.S. Chimie
Directeur de recherche :	André B. Charette	F.A.S. Chimie
Membre du jury :	William D. Lubell	F.A.S. Chimie

Mémoire accepté le : _____

Sommaire

Au cours de ce mémoire, des études synthétiques ont été réalisées afin de synthétiser le cylindrocyclophane F, un [7,7]paracyclophane naturel.

Premièrement, la possibilité d'utiliser la double oléfination de Takai comme méthode de macrocyclisation a été étudiée sur un substrat modèle.

Deuxièmement, des études ont été réalisées afin d'utiliser la cyclopropanation énantiosélective, à l'aide d'un dioxaborolane dérivé de l'acide tartrique, suivie d'une hydrogénation stéréospécifique pour introduire le substituant méthyle avec la bonne stéréochimie relative et absolue.

Troisièmement, plusieurs méthodes ont été testées afin d'introduire la chaîne butyle avec la bonne stéréochimie relative et absolue. Dans un premier temps, des essais ont été tentés afin d'introduire celle-ci par une addition énantiosélective sur un nitroalcène ou par réduction énantiosélective d'un nitroalcène. Dans un deuxième temps, des essais ont été mis en oeuvre afin d'obtenir un produit d'addition homo-1,4 à partir des cyclopropanes substitués par des groupements donneurs et accepteurs vicinaux.

Finalement, la synthèse d'un intermédiaire avancé, possédant les substituants méthyle et butyle avec les bonnes stéréochimies relatives et absolues sera présentée.

Mots-clés :

- Oléfination de Takai
- Macrocyclisation
- Cyclopropanation énantiosélective
- Nitroalcène
- Ouverture de cyclopropanes

Summary

Along this thesis, synthetic studies have been conducted to synthesize cylindrocyclophane F, a natural [7,7]paracyclophane.

Firstly, the possibility to use a double Takai olefination reaction for the macrocyclisation has been studied on a model substrate.

Secondly, studies have been done to utilize enantioselective cyclopropanation, using a dioxaborolane derived from tartaric acid, followed by a stereospecific hydrogenation to introduce the methyl substituent with good relative and absolute stereochemistry.

Thirdly, many methods have been tested to introduce the butyl chain with good relative and absolute stereochemistry. As a first trial, tests have been done to introduce the butyl chain using enantioselective addition on a nitroalkene or by enantioselective reduction of a nitroalkene. As a second trial, tests have been done to obtain a homo-1,4 addition product from donor-acceptor cyclopropanes.

Finally, synthesis of an advance intermediate, with methyl and butyl substituents, as well as good relative and absolute stereochemistry, will be presented.

Key words :

- Takai olefination
- Macrocyclisation
- Enantioselective cyclopropanation
- Nitroalcene
- Cyclopropane opening

Table des matières

<i>Sommaire</i>	<i>I</i>
<i>Summary</i>	<i>II</i>
<i>Table des matières</i>	<i>III</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>V</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>V</i>
<i>Liste des schémas</i>	<i>VI</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>IX</i>
<i>Remerciements</i>	<i>XII</i>
CHAPITRE 1 Introduction	1
1.1 Les paracyclophanes synthétiques	1
1.2 Les cyclophanes naturels	2
1.3 Synthèses précédentes	4
1.3.1 La synthèse de Hoye.....	4
1.3.2 La synthèse de Smith III.....	7
1.4 Conclusion.....	9
CHAPITRE 2 Double oléfination de Takai	11
2.1 Introduction.....	11
2.2 Modèle.....	15
2.3 Rétrosynthèse	17
2.4 Synthèse	18
2.4.1 Synthèse du cyclopropyl méthanol racémique	18
2.4.2 Ouverture du cyclopropyle alcool.....	20
2.4.3 Formylation régiosélective de l'aryle.....	21
2.4.4 Synthèse de l'aldéhyde	22
2.4.5 Synthèse du <i>gem</i> -diiodoalkylaldéhyde	24
2.5 Double oléfination de Takai	25
2.6 Conclusion.....	30
CHAPITRE 3 Installation de la chaîne butyle	31
3.1 Introduction.....	31

3.2	Approche nitroalcène	31
3.2.1	Rétrosynthèse.....	31
3.2.2	Précédents de la littérature	32
3.2.3	Synthèse des substrats	35
3.2.4	Addition et réduction énantiosélective des nitroalcènes.....	37
3.3	Approche cyclopropane	39
3.3.1	Introduction	39
3.3.2	Rétrosynthèse.....	41
3.3.3	Précédents de la littérature	42
3.3.4	Cyclopropylester	46
3.3.5	Nitrocyclopropylester	47
3.3.6	Nitrocyclopropane.....	49
3.3.7	Cyclopropylmalonate	51
3.4	Conclusion.....	53
<i>CHAPITRE 4 Vers l'obtention du cylindrocyclophane F.....</i>		<i>55</i>
4.1	Introduction.....	55
4.2	Rétrosynthèse	58
4.3	Synthèse	59
4.3.1	Cyclopropanation énantiosélective de l'alcool allylique.....	59
4.3.2	Ouverture du cyclopropyle méthanol	63
4.3.3	Synthèse du styrène.....	64
4.3.4	Synthèse du cyclopropylmalonate	65
4.3.5	Ouverture du cyclopropylmalonate	66
4.3.6	Synthèse du styrène.....	68
4.4	Conclusion.....	69
<i>Conclusion</i>		<i>71</i>
<i>Partie Expérimentale</i>		<i>73</i>
<i>Bibliographie</i>		<i>121</i>

Liste des figures

Figure 1. Paracyclophanes synthétiques	1
Figure 2. [7,7]Paracyclophanes synthétiques.....	2
Figure 3. Paracyclophanes naturels.....	3
Figure 4. Les cylindrocyclophanes A et F	3
Figure 5. Spectre de masse du mélange réactionnel après 1 heure	27
Figure 6. Spectre de masse du mélange réactionnel après 3.5 heures	28
Figure 7. Spectre de masse du mélange réactionnel après 22 heures	28
Figure 8. Spectre de masse du mélange réactionnel après 29 heures	29
Figure 9. LCMS du produit brut.....	29
Figure 10. Synthèse des nitroalcènes β,β -disubstitués 72 et 73.....	37
Figure 11. (a) Chromatogramme du mélange réactionnel après conversion totale. (b) Chromatogramme du mélange obtenu après purification.....	65
Figure 12. (a) Chromatogramme du produit 103 provenant de 104 avec un rd = 77:23. (b) Chromatogramme du produit 103 provenant de 104 avec un rd = 1:1.	67

Liste des tableaux

Tableau 1. Préparation de 1,1-diiodoalcanes à partir du 1,1-diiodoalcène correspondant ¹⁹	13
Tableau 2. Double oléfination de Takai	26
Tableau 3. Addition énantiosélective sur des nitroalcènes ²⁶	33
Tableau 4. Réduction énantiosélective de nitroalcènes ²⁷	34
Tableau 5. Cyclopropanation asymétrique : formation de cyclopropylesters ³⁵	43
Tableau 6. Cyclopropanation énantiosélective : formation de nitrocyclopropylesters ³⁷	44
Tableau 7. Cyclopropanation énantiosélective : formation de cyclopropylmalonates ³⁸	45

Tableau 8. Études de dimérisation par métathèse croisée ^{9b,d}	56
Tableau 9. Cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques ^{46a}	60
Tableau 10. Cyclopropanation de l'alcool allylique 106.....	61

Liste des schémas

Schéma 1. Synthèse du précurseur de Horner-Emmons 7.....	5
Schéma 2. Synthèse du cylindrocyclophane A de Hoye	6
Schéma 3. Synthèse du syloxy acétylène	7
Schéma 4. Synthèse de la cyclobutènone.....	8
Schéma 5. Voie de synthèse de Smth III.....	8
Schéma 6 Rétrosynthèse générale du cylindrocyclophane F.....	10
Schéma 7. Oléfination de Takai	11
Schéma 8. Exemple d'Oléfination de Takai ^{17,18}	12
Schéma 9. Synthèse de 1,1-diiodoalcane.....	13
Schéma 10. Rétrosynthèse	15
Schéma 11. Modèle pour la double oléfination de Takai	16
Schéma 12. Rétrosynthèse : synthèse modèle	17
Schéma 13. Formation du cyclopropyle méthanol racémique 30	19
Schéma 14. Ouverture du cyclopropane 37	20
Schéma 15. Ouverture du cyclopropane 39	20
Schéma 16. Ouverture du cyclopropyle méthanol 30.....	21
Schéma 17. Formation de l'aldéhyde 44	22
Schéma 18. Formation de l'aldéhyde 48.....	23
Schéma 19. Autres voies envisagées pour la synthèse de l'aldéhyde 48	24
Schéma 20. Formation du <i>gem</i> -diiodoalkylaldéhyde 25	25
Schéma 21. Rétrosynthèse : approche Nitro	32
Schéma 22. Formation de nitroalcènes	34
Schéma 23. Formation de nitroalcènes β,β -disubstitués ²⁸	35

Schéma 24. Formation de l'aldéhyde 69.....	36
Schéma 25. Formation du nitroalcène monosubstitué 71	36
Schéma 26. Addition énantiosélective sur le nitroalcène 71	37
Schéma 27. Réduction énantiosélective des nitroalcènes β,β -disubstitués 72 et 73	38
Schéma 28. Cyclopropane D-A vicinaux	39
Schéma 29. Synthèse de la sertraline par Corey ³³	40
Schéma 30. Mécanismes possibles proposés.....	41
Schéma 31. Rétrosynthèse : approche cyclopropane.....	42
Schéma 32. Formation de nitrocyclopropanes	44
Schéma 33. Formation du cyclopropylester 85	46
Schéma 34. Tentative d'addition homo-1,4 sur le cyclopropylester 85.....	46
Schéma 35. Synthèse du styrène 87	47
Schéma 36. Tentative de formation du nitrocyclopropylester 88	48
Schéma 37. Synthèse du nitrocyclopropylester 91	48
Schéma 38. Addition homo-1,4 sur le nitrocyclopropylester 91	49
Schéma 39. Synthèse du nitrocyclopropane 93	50
Schéma 40. Tentative d'addition homo-1,4 sur le nitrocyclopropane 95	50
Schéma 41. Synthèse du cyclopropyle malonate 76.....	52
Schéma 42. Addition homo-1,4 sur le cyclopropylmalonate 98	52
Schéma 43. Addition homo-1,4 sur le cyclopropylmalonate 99	53
Schéma 44. Métathèse réversible ^{9c}	57
Schéma 45. Rétrosynthèse du (-)-Cylindrocyclophane F.....	58
Schéma 46. Synthèse de l'alcool allylique 106.....	59
Schéma 47. Formation du cyclopropyle méthanol 30	61
Schéma 48. Ouverture du cyclopropane 30 énantioenrichi	63
Schéma 49. Synthèse du styrène 105	64
Schéma 50. Synthèse diastéréosélective du cyclopropane 104.....	65
Schéma 51. Épimérisation.....	66
Schéma 52. Formation du produit d'addition homo-1,4 103	67
Schéma 53. Synthèse du diol 115	68

Schéma 54. Synthèse proposée du diène 102.....	69
Schéma 55. Synthèse proposée du macrocycle 117	69
Schéma 56. Voie proposée de synthèse du cylindrocyclophane F	70

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique raie D du sodium
Å.....	Angström
anal.....	analyse élémentaire
anh.	Anhydre
aq.....	aqueuse
atm.	atmosphère
Bn.....	benzyle
br.....	« broad »
c.....	concentration en g/100mL
°C.....	degré celsius
CAM.....	molybdate d'ammonium cérique
CCM.....	chromatographie sur couche mince
conv.....	conversion
cycloprop.....	cyclopropane
δ	déplacement chimique
d.....	doublet
D-A.....	donneur-accepteur
dba.....	dibenzylideneacetone
dd.....	doublet de doublet
DIBAL.....	hydrure de diisobutylaluminium
dq.....	doublet de quadruplet
dt.....	doublet de triplet
DMF.....	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMS.....	diméthyl
ee.....	excès énantiomérique
équiv.....	Équivalent
ESI-TOF.....	« electrospray ionisation – time of flight »
Et.....	éthyle
g.....	gramme

Glu.....	glucosyle attaché par le C ₁
HPLC.....	chromatographie en phase liquide haute performance
HRMS.....	spectre de masse haute résolution
IpcBH ₂	Isopinocampféylborane
IR.....	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
LAH.....	Aluminohydrure de lithium
LiHMDS.....	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LRMS.....	spectre de masse basse résolution
lit.....	littérature
m.....	multiplet
M.....	Molaire
Me.....	Méthyle
MeCN.....	acétonitrile
mg.....	milligramme
MHz.....	mégahertz
mL.....	millilitre
mmHg.....	millimètre de mercure
mmol.....	millimole
NaHMDS.....	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
<i>n</i> -Bu.....	<i>néo</i> -butyle
nd.....	non déterminé
μL.....	microlitre
MS.....	« moléculaire sieves »
PDC.....	dichromate de pyridinium
p. é.....	point d'ébullition
p. f.....	point de fusion
p/p.....	poids / poids
ppm.....	partie par million
q.....	quadruplet
quint.....	quintuplet

rd	ratio diastéréoisomérique
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonance magnétique nucléaire
sat.....	saturé
sept.....	septuplet
SFC	chromatographie avec fluide supercritique
t.....	triplet
TBAF	fluorure de tetrabutylammonium
<i>t</i> -Bu.....	<i>tert</i> -butyl
td	triplet de doublet
TIPS	triisopropylsilyle
T	température
Tf	trifluorométhanesulfonique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA.....	tetraméthyléthylène diamine
TMS.....	triméthylsilyl
tp	température pièce
<i>t</i> _r	temps de rétention
UV	ultraviolet

Remerciements

Je voudrais premièrement remercier le professeur André B. Charette pour les discussions scientifiques, l'environnement de travail propice à la recherche et à l'apprentissage et bien sûr, pour les nombreuses bouteilles de vin.

Je voudrais aussi remercier les membres du groupe pour l'environnement de travail agréable, les échanges scientifiques, l'entraide et pour les nombreuses soirées à boire de la bière. Parmi ceux-ci je voudrais remercier spécialement Guillaume (le solide Gille), Jean-Nic et Alex Côté pour les corrections de mon mémoire.

Je voudrais aussi faire un remerciement spécial à Arnaud (pump it up !) qui m'a fait rire pendant ces 2 années et m'a introduit à la culture française.

Je voudrais remercier Lucie : sans toi, je n'aurais jamais remis ce mémoire à temps...

Finalement je voudrais remercier mon père et ma mère pour l'encouragement, le support et l'amour que j'ai toujours reçu. Je partage le mérite de ce mémoire avec eux.

À la mémoire d'Adrienne Camiré Goudreau

CHAPITRE 1 Introduction

1.1 Les paracyclophanes synthétiques

Les paracyclophanes intéressent les chimistes depuis déjà plus de 50 ans. En effet, le premier paracyclophane a été rapporté en 1949 par Brown et Farthing¹ et depuis, ces intrigantes molécules n'ont cessé de susciter l'intérêt de nombreux chercheurs. Jusqu'en 1990, aucun paracyclophane naturel n'avait été rapporté et donc, pendant 40 ans les chimistes se sont intéressés aux paracyclophanes synthétiques et ce, pour plusieurs raisons : l'étude de l'empilement π ,² l'étude de la tension dans les cycles d'hydrocarbures,³ l'étude de la chimie donneur-récepteur⁴ et plus récemment, l'étude des paracyclophanes comme ligands chiraux.⁵

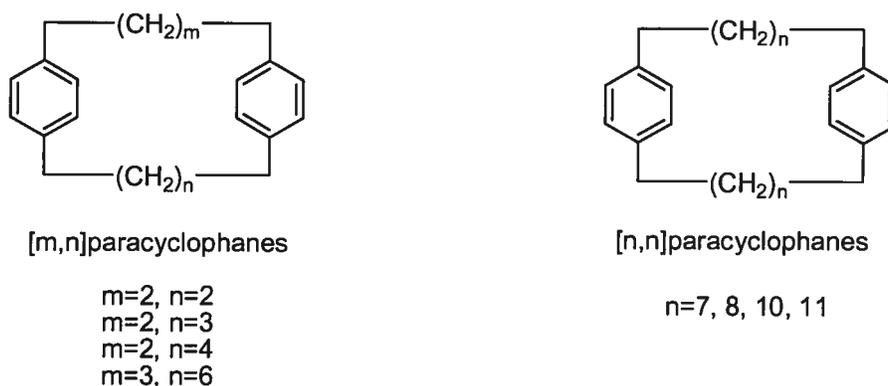


Figure 1. Paracyclophanes synthétiques

À partir d'études de la tension dans les cycles, Dale a énoncé un postulat stipulant que les cycloalcanes possédant des alcènes, alcynes ou phénylènes diamétralement opposés et liés par une chaîne avec un nombre impair de méthylènes sont stables conformationnellement, tandis que ceux avec un nombre pair de méthylènes sont plutôt instables conformationnellement.³ On constate donc que selon ce postulat, le [7,7]paracyclophane, un macrocycle à 22 membres est conformationnellement stable. La Figure 2 montre quelques

exemples de [7,7]paracyclophanes synthétiques dont les synthèses ont été publiées.^{4,6,7}

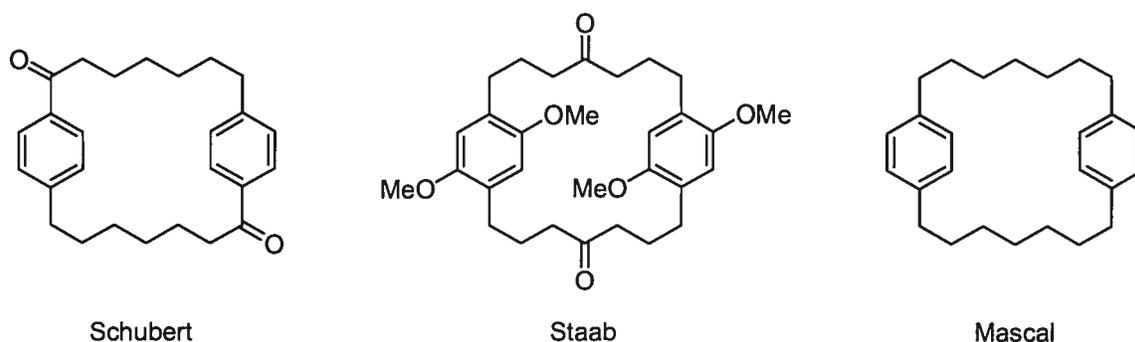
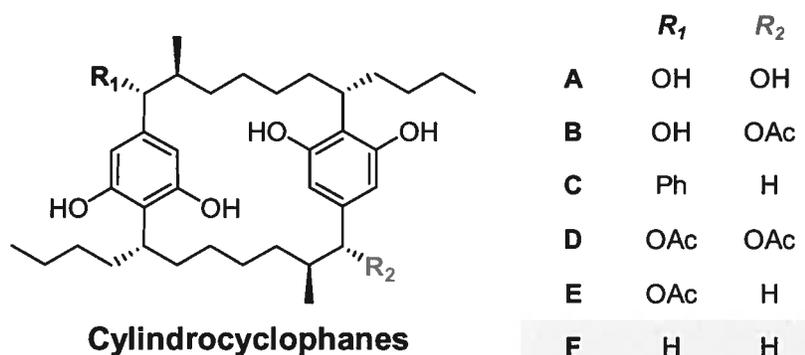


Figure 2. [7,7]Paracyclophanes synthétiques

1.2 Les cyclophanes naturels

Dans la littérature, il y a très peu d'exemples de [n,n]paracyclophanes isolés de sources naturelles. Tel que cité ci-dessus, ce n'est qu'en 1990 que les premiers [n,n]paracyclophanes naturels ont été rapportés. En effet, le groupe de Moore⁸ a réussi à isoler la famille des cylindrocyclophanes et des nostocyclophanes à partir de *Cylindrospermum licheniforme* une sorte d'algue bleu-verte ou plus précisément une espèce de Nostocaceae cyanobactérie.



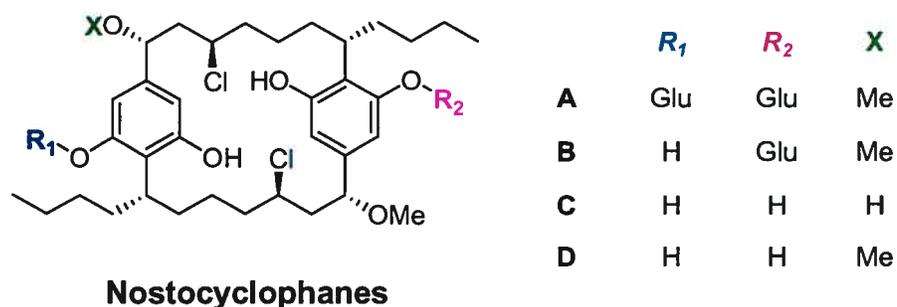


Figure 3. Paracyclophanes naturels

Ces molécules sont des [7,7]paracyclophanes et donc des macrocycles à 22 membres. Ils possèdent une activité cytotoxique modérée *in vitro* contre les lignées de cellules cancéreuses KB et LoVo.^{8a,b} Jusqu'à maintenant, les cylindrocyclophanes A et F sont les seuls [n,n]paracyclophanes naturels dont les synthèses totales ont été rapportées.^{9,10} Le cylindrocyclophane A possède six centres chiraux dont quatre de ces centres sont dépourvus d'hétéroatomes. Le cylindrocyclophane F est très similaire au cylindrocyclophane A. Il n'en diffère que par l'absence des deux groupements hydroxyles, ce qui fait qu'il ne possède que 4 centres chiraux au lieu de 6.

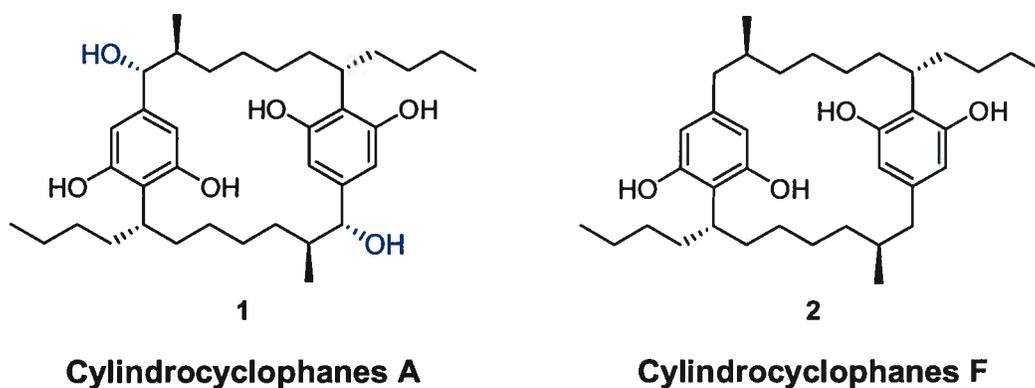


Figure 4. Les cylindrocyclophanes A et F

De plus, les cylindrocyclophane A et F sont C_2 symétriques. En ce sens, une analyse rétrosynthétique rapide nous fait constater que ces molécules peuvent provenir d'une dimérisation, ce qui, du point de vue synthétique, est grandement

avantageux, car dans les deux cas on diminue de moitié le nombre de centres chiraux à contrôler. D'ailleurs, pour les synthèses totales rapportées de ces molécules, cette approche a effectivement été utilisée.

1.3 Synthèses précédentes

Jusqu'à présent, deux groupes de recherche ont publié des synthèses totales des membres de la famille des cylindrocyclophanes, mais aucune synthèse totale n'a été rapportée pour les membres des nostocyclophanes. C'est à Smith III que revient l'honneur d'avoir synthétisé le premier [n,n]paracyclophane naturel, soit la cylindrocyclophane F.^{9a,b} Viendra ensuite le cylindrocyclophane A synthétisé par les groupes de Hoyer¹⁰ et Smith III,^{9b} soumis le même jour, mais avec des approches complètement différentes. C'est aussi dans cet article que Smith III propose une deuxième approche pour la synthèse du cylindrocyclophane F, soit l'utilisation d'une double métathèse pour former le macrocycle.

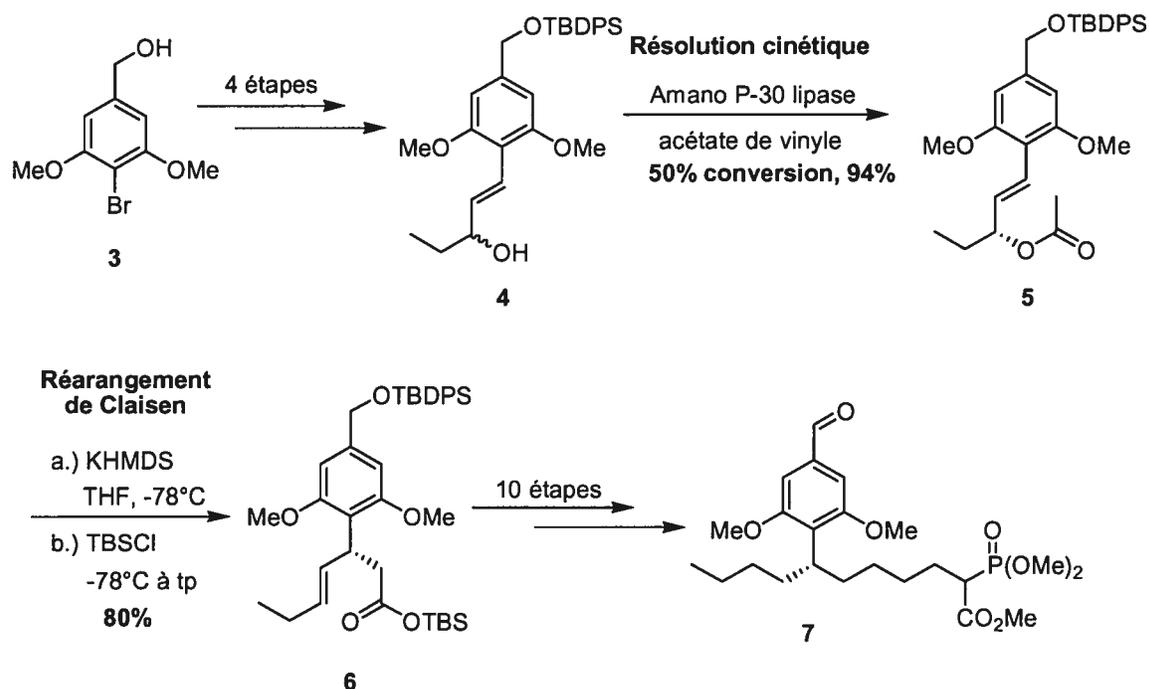
Dans cette section, la synthèse de Hoyer du cylindrocyclophane A, suivie de la synthèse deuxième génération de Smith III du cylindrocyclophane F seront présentées. Une attention particulière a été portée sur le contrôle des centres chiraux ainsi que sur les méthodes de macrocyclisation.

1.3.1 La synthèse de Hoyer

L'approche de Hoyer¹⁰ consiste en la synthèse d'un fragment contenant un phosphonoester et un aldéhyde qui pourra être dimérisé par une double oléfination de Horner-Emmons pour former le macrocycle (Schéma 1). L'alcool benzylique **3** a été utilisé comme substrat de départ pour cette synthèse. Cet alcool a pu être transformé en 4 étapes pour obtenir un mélange racémique de

l'alcool allylique **4**. L'acétate **5** énantiopure a ensuite été obtenu par résolution enzymatique dans un rendement de 94% basé sur 50% de conversion.

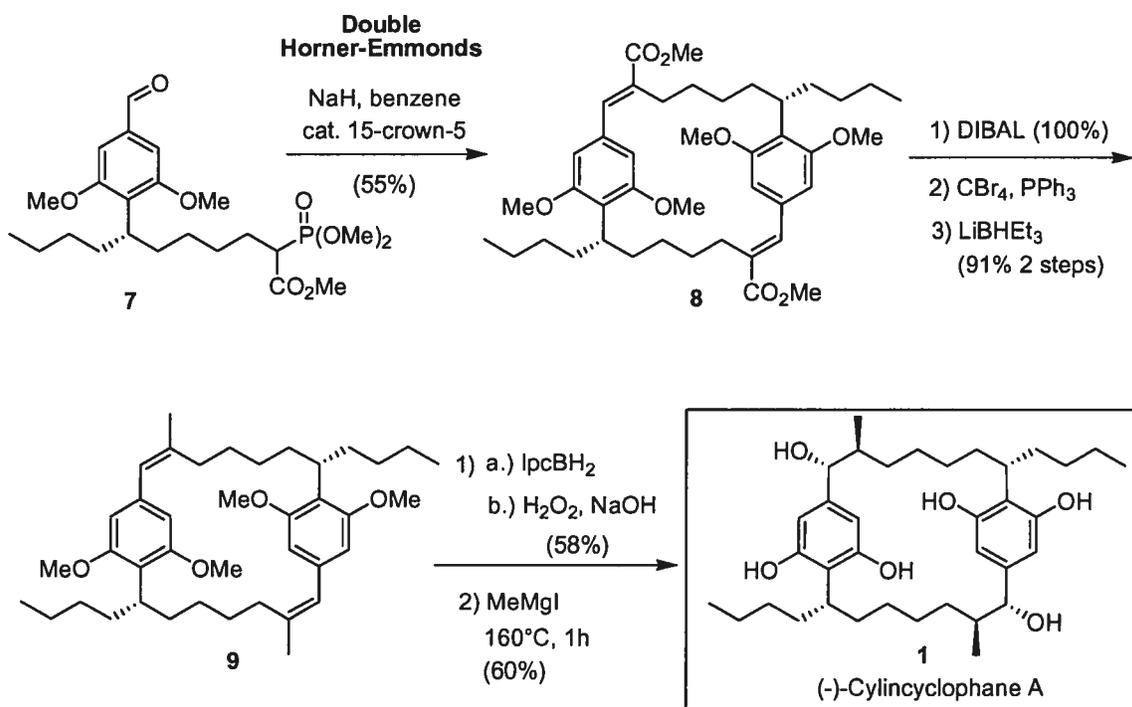
Schéma 1. Synthèse du précurseur de Horner-Emmons **7**



Un transfert total d'information stéréogénique a été observé par réarrangement d'Ireland-Claisen, ce qui a permis d'obtenir l'installation de la chaîne butyle avec la bonne stéréochimie absolue. La molécule **6** ainsi obtenue a par la suite été lancée dans une séquence de 10 étapes pour obtenir la molécule **7** comme précurseur de la double Horner-Emmons. La macrocyclisation a ensuite été obtenue avec un rendement de 55% (Schéma 2). Seul le produit *EE* a été observé et aucun produit secondaire n'a été rapporté dans l'article. La macrocyclisation ne nécessite pas une dilution élevée puisque les rendements étaient les mêmes à 0.001 M et 0.02 M. Le diester résultant a été réduit par traitement successif au DIBAL pour former le diol, au CBr_4 et PPh_3 pour substituer les alcools par des bromes, et finalement, au LiBHET_3 pour obtenir le produit **9**. Une hydroboration asymétrique dans les conditions de Brown¹¹ a été

utilisée pour obtenir la bonne stéréochimie absolue pour les méthyles et les hydroxyles ce qui, après déprotection des éthers méthyliques aromatiques, a conduit au (-)-cylindrocyclophane A.

Schéma 2. Synthèse du cylindrocyclophane A de Hoye



Cette synthèse comporte 22 étapes pour un rendement global de 3.0%. Parmi les points forts de cette synthèse, citons le réarrangement de Claisen et la double Horner-Emmons. En effet, le réarrangement de Claisen est une voie très élégante pour installer la chaîne butyle, car un transfert complet de l'information stéréogénique a été observé, et ce, dans un rendement de 80%. Cependant, le substrat énantiomériquement enrichi **5** provenait d'une résolution cinétique de l'alcool allylique **4**, et donc, au minimum 50% de cet alcool a été perdu.

Pour ce qui est de la double Horner-Emmons, il est intéressant de constater que le dimère a été majoritairement formé lors de cette réaction, ce dont témoigne le

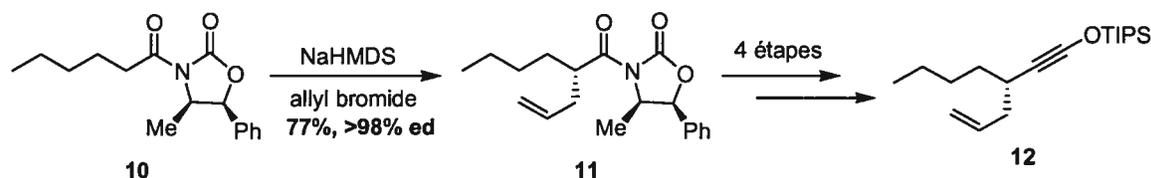
rendement de 55%. Comme cette réaction est vraisemblablement irréversible, il est possible de conclure que le dimère est le produit cinétiquement favorisé.^{10,12}

Cependant, en analysant cette synthèse, il en ressort un trop grand nombre d'étapes pour l'installation des fonctionnalités nécessaires aux réactions clés. De plus, le rendement global de 3.0% est plutôt faible.

1.3.2 La synthèse de Smith III

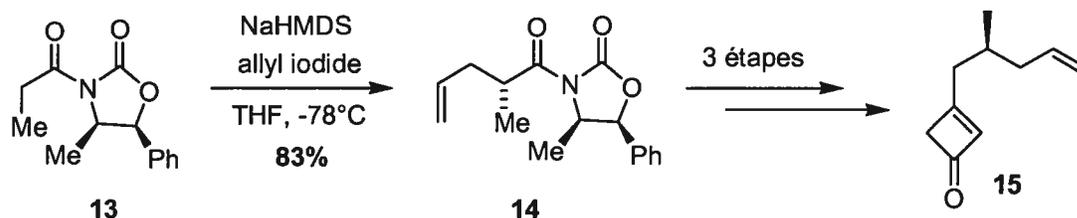
L'approche de Smith III⁹ propose une voie convergente pour la formation de l'aryle et une double métathèse pour former le macrocycle. Un des deux substrats de départ est la molécule **10**. Celle-ci a été alkylée diastéréosélectivement (>98% ed) grâce à l'auxiliaire d'Evans en traitant l'énolate généré avec le bromure d'allyle pour obtenir la molécule **11** possédant la bonne stéréochimie absolue au niveau de la chaîne butyle. Le siloxy acétylène **12** a ensuite pu être obtenu en 4 étapes.

Schéma 3. Synthèse du syloxy acétylène



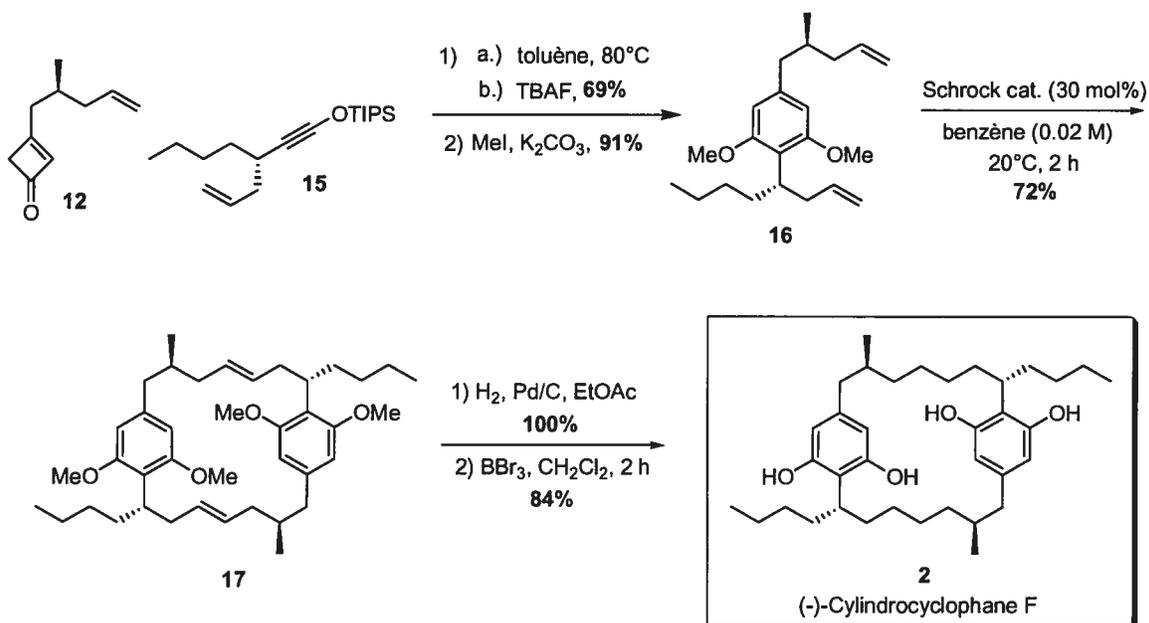
L'installation du méthyle avec la bonne stéréochimie absolue a également pu être effectuée à l'aide de l'oxazolidinone d'Evans¹³ en partant du produit **13** énantiopure. Ce dernier a été alkylé en présence de l'iodure d'allyle avec un excellent excès diastéréoisomère (de >99% après recristallisation) pour ainsi former la molécule **14**. Après trois étapes de transformation, le cyclobuténone **15** a pu être obtenu.

Schéma 4. Synthèse de la cyclobuténone



Ayant en main les précurseurs **12** et **15**, l'aryle tétrasubstitué a pu être généré à l'aide d'une benzannulation de Danheiser¹⁴ avec un rendement de 69% après traitement au TBAF. La méthylation des deux phénols a permis la formation du précurseur de métathèse **16**.¹⁵ 30 mol% du catalyseur de Schrock ont été nécessaires pour obtenir le macrocycle **17** dans un rendement de 72% avec l'isomère *EE* comme seule molécule observée. Smith a d'ailleurs démontré que cette réaction était réversible et que le macrocycle *EE* était le produit thermodynamiquement favorisé.^{9c} Il est à noter que les catalyseurs de Grubbs première et deuxième génération donnaient de moins bons rendements. Le cyclindrocyclophane **F** a été obtenu après hydrogénation des alcènes et déprotection des phénols.

Schéma 5. Voie de synthèse de Smith III



La synthèse comporte donc, pour la plus longue séquence linéaire, 10 étapes avec un rendement global de 21%. Parmi les points forts de cette synthèse, citons l'approche convergente, le rendement global élevé, le nombre d'étape plutôt faible et, bien sûr, la réaction de double métathèse. De plus, l'utilisation de l'auxiliaire d'Evans à deux reprises s'est avérée très efficace pour contrôler la stéréochimie des centres chiraux.

Cependant, cette utilisation de deux auxiliaires chiraux en début de synthèse s'avère par le fait même être un point faible de cette synthèse. En effet, ceci représente un grand gaspillage d'atomes et de produits énantiomériques coûteux. Il est à noter aussi que les produits de départ utilisés nécessitent quelques étapes de synthèse. De plus, malgré l'élégance de la double métathèse, celle-ci requiert 30 mol% du catalyseur de Schrock.

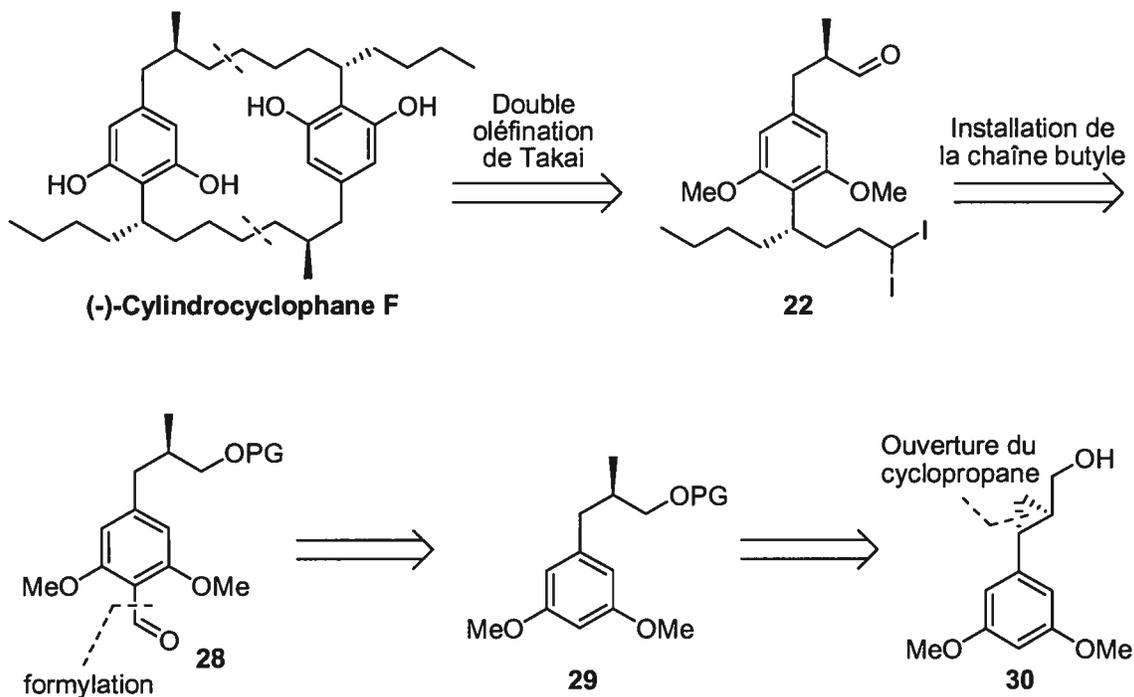
1.4 Conclusion

Jusqu'à maintenant, seulement deux familles de $[n,n]$ paracyclophanes ont été isolées de source naturelle : les cylindrocyclophanes et les nostocyclophanes. Ces deux familles sont formés d'un noyau $[7,7]$ paracyclophane conformationnellement stable selon le postulat de Dale. Jusqu'à maintenant, trois approches ont été publiées pour la synthèse de cylindrocyclophanes. Hoye a utilisé une résolution cinétique suivie d'un réarrangement de Claisen pour installer la chaîne butyle et une hydroboration dans les conditions de Brown pour obtenir le méthyle avec les bonnes stéréochimies absolues. La macrocyclisation a été obtenue par une double Horner-Emmons et la synthèse du cylindrocyclophane A a été achevée en 22 étapes avec un rendement global de 3.0%. Smith III a utilisé l'auxiliaire d'Evans et la chimie des énolates pour installer la chaîne butyle et le méthyle avec les bonnes stéréochimies absolues. Dans la synthèse deuxième génération, la macrocyclisation a été obtenue par une double

métathèse et la synthèse du cylindrocyclophane F a été achevée en 10 étapes, pour la plus longue séquence linéaire, avec un rendement global de 21%.

Dans notre groupe, plusieurs réactions énantiosélectives ont été développées. Parmi celles-ci, certaines pourraient être utilisées pour contrôler efficacement et élégamment la stéréochimie absolue des centres chiraux du cylindrocyclophane F et ainsi d'en élaborer une synthèse totale plus efficace que celles déjà rapportées. D'autre part, l'utilisation d'une oléfin de Takai en tant que réaction de macrocyclisation a été envisagée. Le CHAPITRE 2 portera donc sur la double oléfin de Takai, suivra le CHAPITRE 3 sur l'installation de la chaîne butyle, puis finalement, le CHAPITRE 4 portera sur la voie de synthèse choisie vers l'obtention du cylindrocyclophane F.

Schéma 6 Rétrosynthèse générale du cylindrocyclophane F

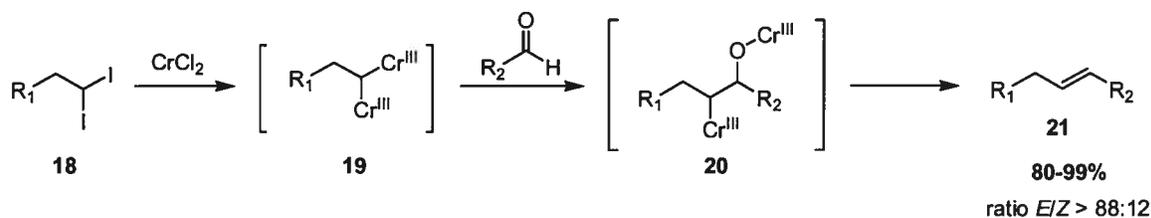


CHAPITRE 2 Double oléfination de Takai

2.1 Introduction

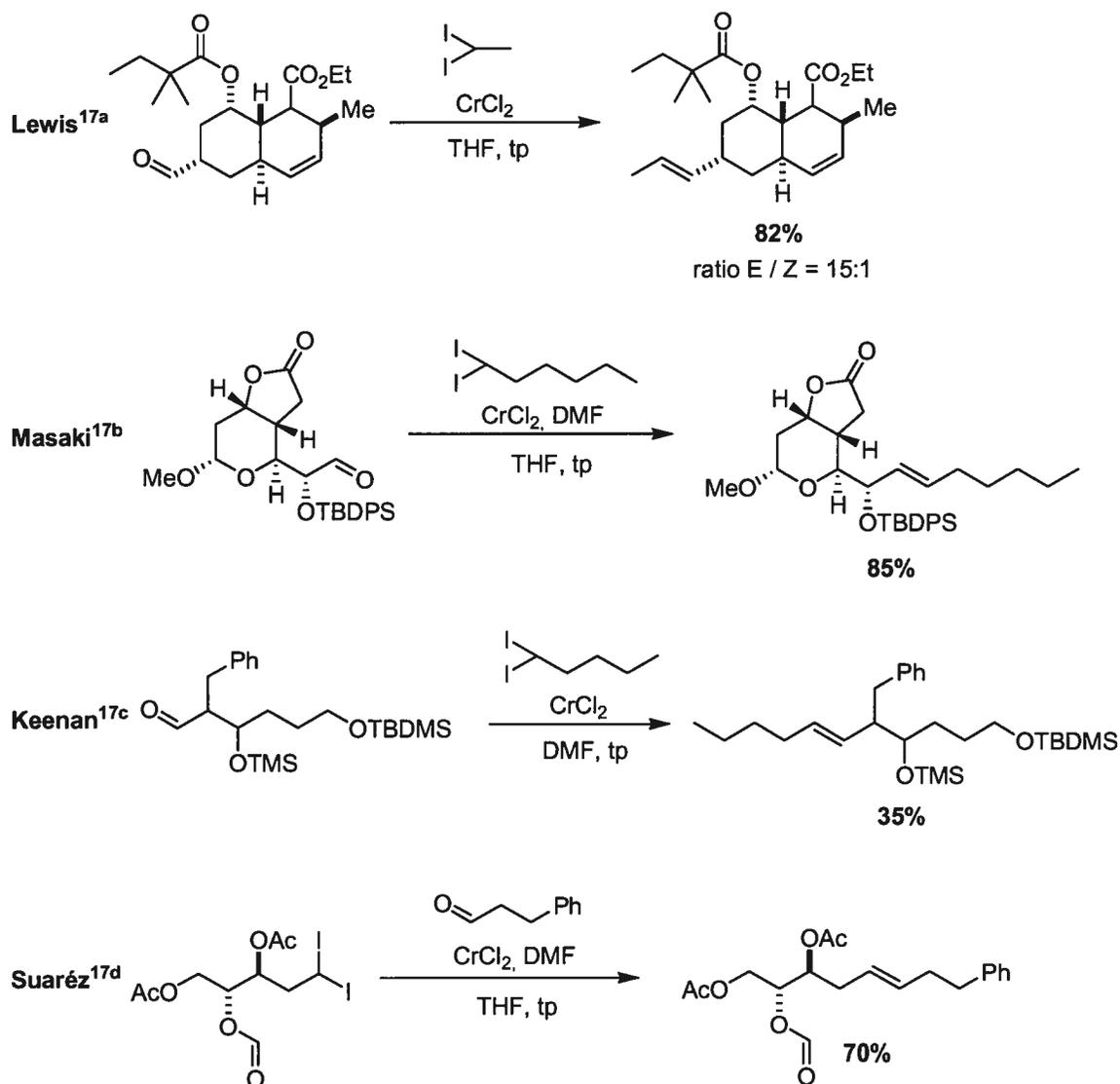
En 1987, Takai¹⁶ publie une réaction d'oléfination qui consiste à faire réagir un 1,1-diiodoalcane avec un aldéhyde en présence de chrome(II). Deux atomes de chrome viennent s'insérer dans les deux liens C-I et forme l'espèce **19** qui fait une attaque nucléophile sur un aldéhyde pour former l'espèce **20**. L'élimination de l'oxyde de chrome forme finalement l'oléfine avec de bons rendements et de bons ratios E / Z pour les exemples cités.

Schéma 7. Oléfination de Takai



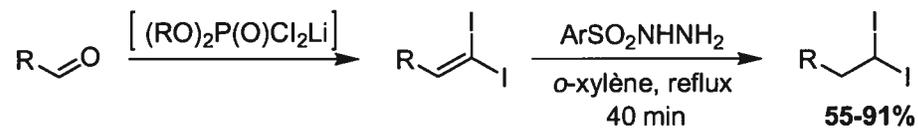
Comme le montre le Schéma 8, plusieurs groupes de recherche ont utilisé cette méthode en synthèse pour former des alcènes *E* sélectivement avec généralement de bons rendements.^{17,18}

Schéma 8. Exemple d'Oléfination de Takai^{17,18}



Cependant, il y a très peu d'exemples de ce type d'oléfination avec des 1,1-diiodoalcanes plus complexes étant donné qu'ils étaient très difficiles d'accès jusqu'en 2004. En effet, une méthode développée dans notre groupe,¹⁹ permet maintenant d'avoir accès facilement à des 1,1-diiodoalcanes à partir d'aldéhydes. La méthode consiste à former premièrement un *gem*-diiodoalcène dans des conditions d'oléfination standards, en utilisant le réactif $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}_2\text{Li}$. Ensuite la réduction avec le diimide généré *in situ*, donne le 1,1-diiodoalcane.

Schéma 9. Synthèse de 1,1-diiodoalcanes

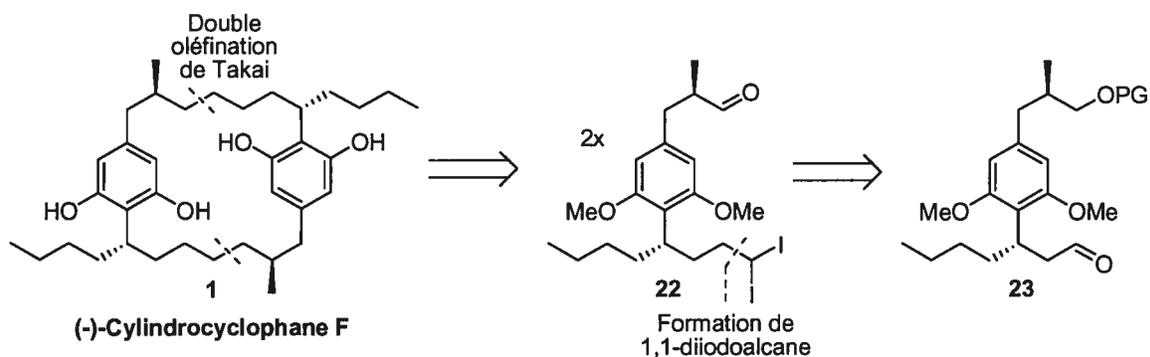


Ce protocole est compatible avec une grande variété de groupements fonctionnels et permet donc d'avoir accès à des *gem*-diiodures très fonctionnalisés.

Tableau 1. Préparation de 1,1-diiodoalcanes à partir du 1,1-diiodoalcène correspondant¹⁹

Selon cette approche, la cylindrocyclophane F pourrait donc provenir du *gem*-diiodoaldéhyde **22**. Celui-ci pourrait être formé à l'aide de la méthode développée dans notre groupe à partir de l'aldéhyde **23**.

Schéma 10. Rétrosynthèse



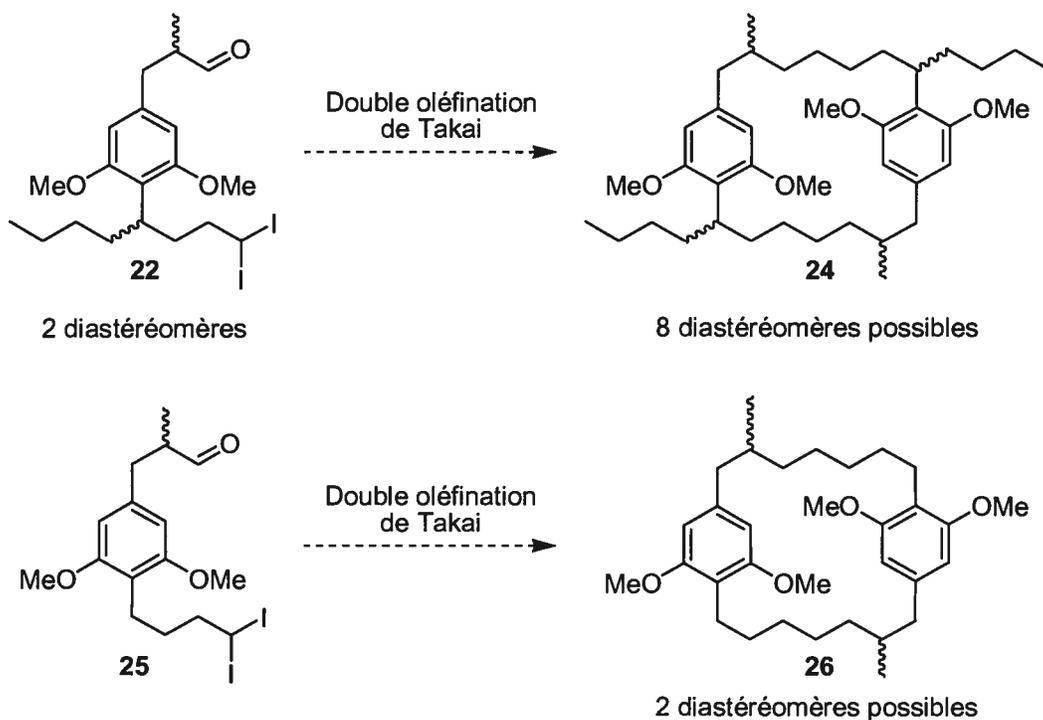
Dans ce chapitre, il sera donc question des études synthétiques qui ont été réalisées dans le but d'utiliser une double oléfination de Takai comme méthode de macrocyclisation dans la synthèse totale de la cylindrocyclophane F. La synthèse d'un *gem*-diiodure très fonctionnalisé ainsi que des tests de double Takai seront donc présentés.

2.2 Modèle

Dans l'optique où l'on veut minimiser le nombre d'étapes, la méthode d'installation de la chaîne butyle devra être choisie en fonction de la méthode de macrocyclisation. En ce sens, il était nécessaire de savoir le plus rapidement possible si la double oléfination de Takai était une méthode viable pour la macrocyclisation. Une synthèse racémique du cylindrocyclophane F a donc été envisagée dans le but de sauver du temps et d'obtenir l'information désirée rapidement. Cependant, comme les centres chiraux du cylindrocyclophane F

sont très éloignés, il était très peu probable qu'on réussisse à contrôler l'un en fonction de l'autre.

Schéma 11. Modèle pour la double oléfinatation de Takai



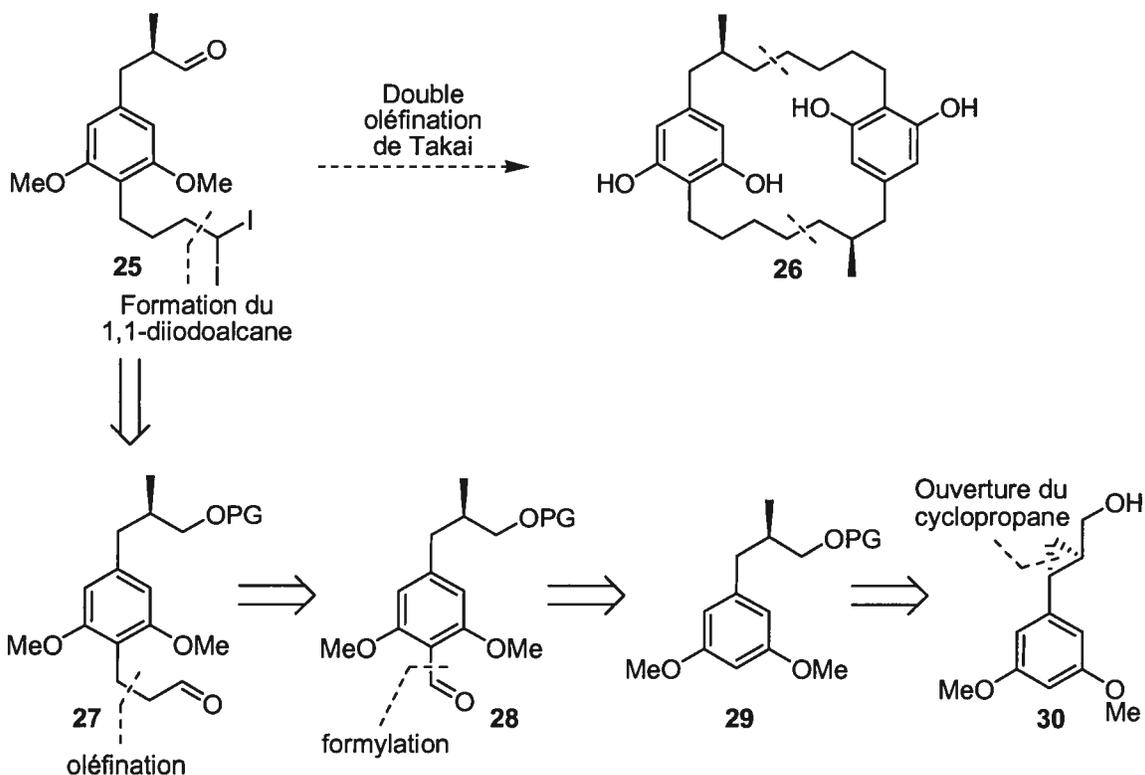
Par conséquent, comme le montre le Schéma 11, la molécule **22** serait obtenue dans un mélange 1:1 de deux diastéréoisomères. La double oléfinatation de Takai sur un tel mélange engendrerait 8 diastéréoisomères possibles après hydrogénation, ce qui rendrait l'analyse RMN très difficile. En guise de solution à ce problème, la molécule **25** a été choisie comme substrat modèle. En effet, celle-ci possède un seul centre chiral, et donc, il n'est plus question de diastéréoisomères. La double oléfinatation de Takai sur le mélange racémique ne produirait donc que deux diastéréoisomères possibles après hydrogénation et l'analyse des résultats en serait donc facilitée.

Cette approche a l'avantage d'être facile d'accès, car la synthèse est grandement simplifiée et donc l'information pourra être obtenue assez rapidement. Cependant, une lacune importante est l'absence de la chaîne butyle qui potentiellement a un rôle important à jouer dans la macrocyclisation.

2.3 Rétrosynthèse

Selon notre analyse rétrosynthétique, le *gem*-diiodoaldéhyde **25** pourrait provenir de l'aldéhyde **27** par la méthode développée dans notre groupe.¹⁹ Celui-ci pourrait être synthétisé à partir de l'aldéhyde **28**. Cet aldéhyde pourrait être formé grâce à une formylation de la molécule **29**. Cette dernière pourrait provenir de l'ouverture du cyclopropyle alcool **30**.

Schéma 12. Rétrosynthèse : synthèse modèle



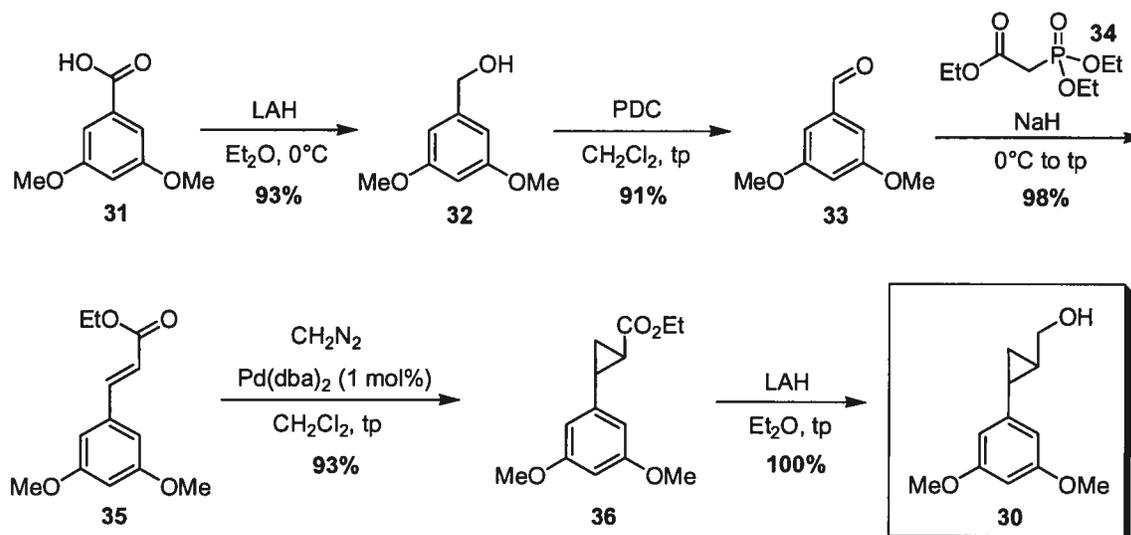
2.4 Synthèse

2.4.1 Synthèse du cyclopropyl méthanol racémique

L'acide 3,5-diméthoxybenzoïque a été choisi comme produit de départ, car il est accessible commercialement et peu coûteux. Ce dernier a été réduit à l'alcool benzylique **32** à l'aide du LAH, puis a été oxydé à l'aldéhyde en présence de PDC avec des rendements supérieurs à 90% pour les deux réactions. Comme l'alcool et l'aldéhyde se purifiaient facilement par trituration dans l'hexane, une grande quantité de l'aldéhyde **33** pur a pu être facilement synthétisé. L'ester α,β -insaturé **35** a été obtenu avec un rendement quasi quantitatif dans les conditions de Horner-Emmons avec un seul isomère observé. Celui-ci a été cyclopropané à l'aide de diazométhane et de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ en quantité catalytique avec un rendement de 93%. Par la suite, le cyclopropyle ester racémique **36** a été réduit

au LAH, ce qui nous a permis d'obtenir le cyclopropyle méthanol **30** avec un rendement quantitatif.

Schéma 13. Formation du cyclopropyle méthanol racémique **30**



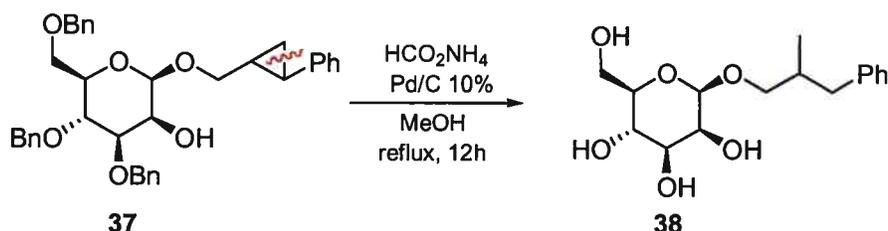
Une quantité importante du cyclopropyle méthanol **30** a donc rapidement été obtenue. Le cyclopropane *trans* a été synthétisé en tant qu'unique diastéréoisomère dans un rendement de 77% sur 5 étapes.

Il est à noter que la cyclopropanation au diazométhane a été préférée, car la cyclopropanation de l'alcool allylique correspondant en présence d'un carbénoïde de zinc générerait un produit de méthylation de l'aryle indésirable qui diminuait les rendements et rendait la purification très difficile (voir section 4.3.1). D'autre part, la cyclopropanation du styrène correspondant au diazoacétate d'éthyle catalysée par le rhodium donnait un mélange de deux diastéréoisomères avec un ratio *cis* / *trans* près de 1:1. Ce mélange, très difficile à séparer par chromatographie sur gel de silice, n'était pas souhaitable pour l'étude de l'ouverture de cyclopropane qui s'en suivait (section 4.3.2). Cette voie de synthèse n'a donc pas été retenue.

2.4.2 Ouverture du cyclopropyle alcool

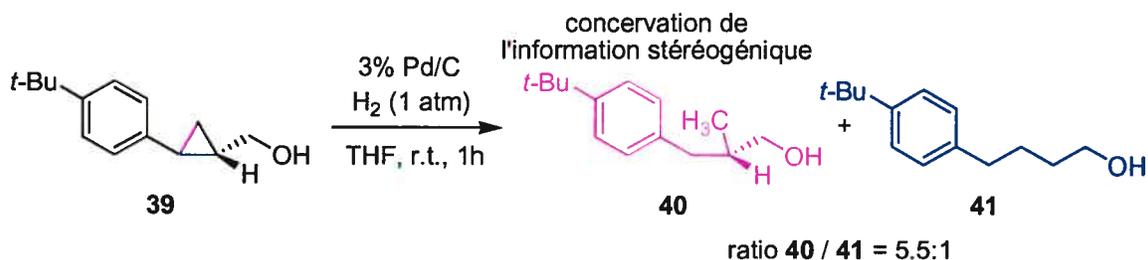
Bernard Côté, un ancien membre du groupe, avait observé que seul le produit **38** avec le méthyle était obtenu en traitant le cyclopropane **37**, un dérivé de l'alcool cinnamylique, dans des conditions d'hydrogénation. Ce composé résulte de l'ouverture régiosélective du cyclopropane benzylique (Schéma 14).²²

Schéma 14. Ouverture du cyclopropane **37**



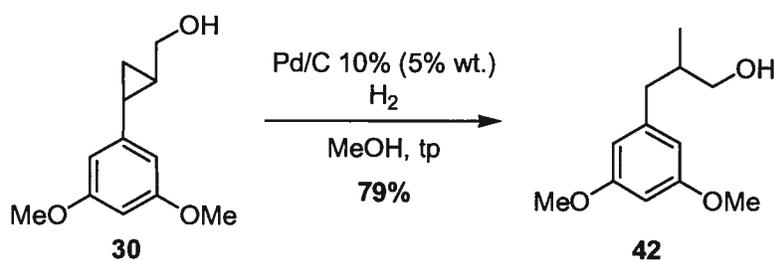
En 1998, Roje *et al.* ont utilisé l'ouverture régiosélective du cyclopropane **39** pour obtenir l'alcool **40**.²³ Ils ont cependant observé un ratio de 5.5 :1 du produit chiral **40** par rapport au produit d'élongation **41**. Tel qu'attendu, l'information stéréogénique du carbone chiral de l'alcool **39** a été complètement conservée dans le produit **40**.

Schéma 15. Ouverture du cyclopropane **39**



À la lumière de ces observations, l'obtention du méthyle avec la bonne stéréochimie absolue par l'hydrogénation du cyclopropylalcool énanti enrichi a été envisagée. Dans le but de vérifier s'il était possible d'obtenir majoritairement le bon produit, le cyclopropyle alcool racémique **30** a été soumis à des conditions standard d'hydrogénation.

Schéma 16. Ouverture du cyclopropyle méthanol **30**

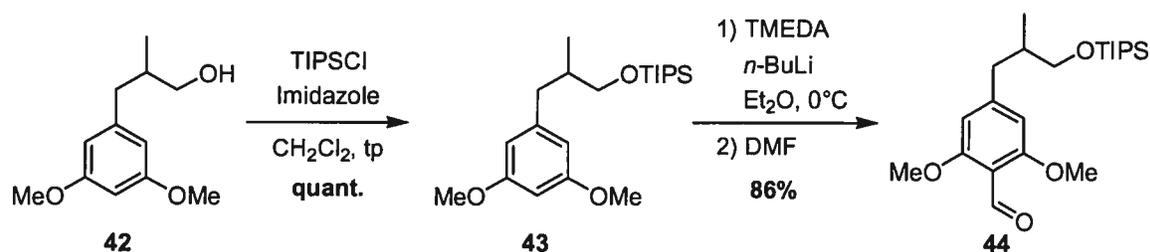


Nous avons été heureux de constater que le produit désiré **42**, pouvait être obtenu après purification sur gel de silice avec un rendement de 79% et ce, sur une échelle de 10 g. Il était alors fort probable qu'à partir du cyclopropane **30** énantiomériquement enrichi, le produit **42** énantiomériquement enrichi allait pouvoir être obtenu. L'analyse plus détaillée de cette réaction sera présentée à la section 4.3.2. À ce moment, tous nos efforts étaient déployés pour continuer la séquence afin de tester la double oléfination de Takai.

2.4.3 Formylation régiosélective de l'aryle

Ayant la chaîne du haut installée, il était nécessaire de fonctionnaliser l'aryle pour installer la chaîne du bas. L'alcool **42** a donc été protégé à l'aide d'un groupement TIPS pour ainsi former la molécule **43** avec un rendement quantitatif. Ce silane a ensuite été soumis aux conditions d'ortho lithiation, ce qui a permis de former exclusivement l'aryllithien en position ortho des deux groupements méthoxy. L'addition du DMF comme électrophile²⁴ a permis d'obtenir après traitement et purification l'aldéhyde **44** avec un rendement de 86%.

Schéma 17. Formation de l'aldéhyde **44**

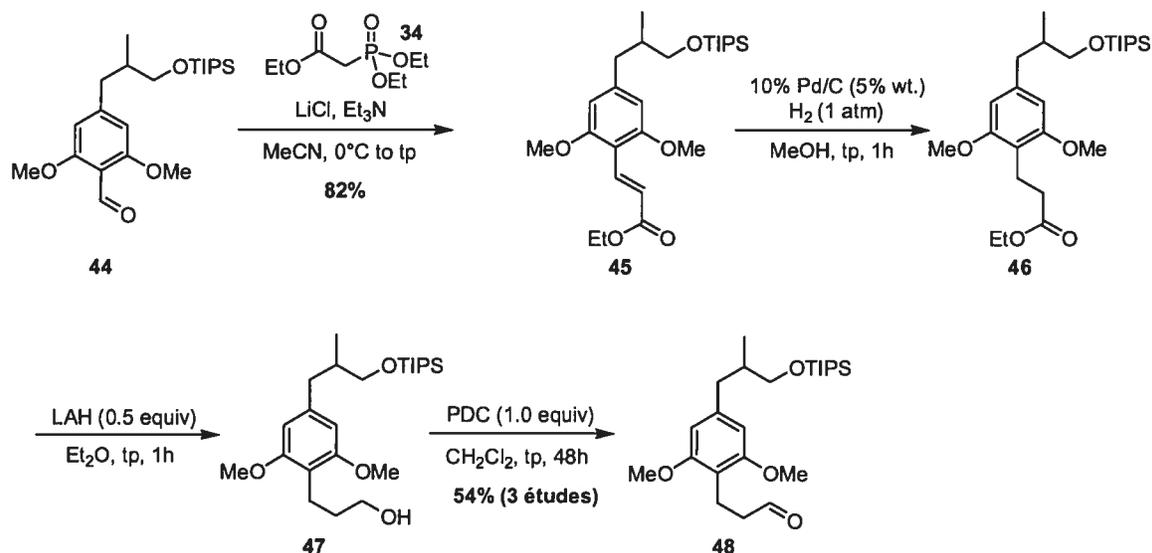


Cette méthode a donc permis de fonctionnaliser régiosélectivement l'aryle de façon efficace, ce qui démontrait que cette approche était envisageable pour la synthèse totale du cylindrocyclophane F.

2.4.4 Synthèse de l'aldéhyde

Ayant en main l'aryle fonctionnalisé **44**, la synthèse pouvait être continuée. L'ester α,β -insaturé **45** a été obtenu à l'aide d'une oléfination de Horner-Emmons sur l'aldéhyde **44**. Celui-ci a ensuite été hydrogéné pour former l'ester **46** qui, sans purification, a été réduit avec le LAH pour obtenir l'alcool **47**. Le produit brut a ensuite été traité au PDC pendant 48 heures pour ainsi obtenir l'aldéhyde **48** avec un rendement de 54% sur 3 étapes.

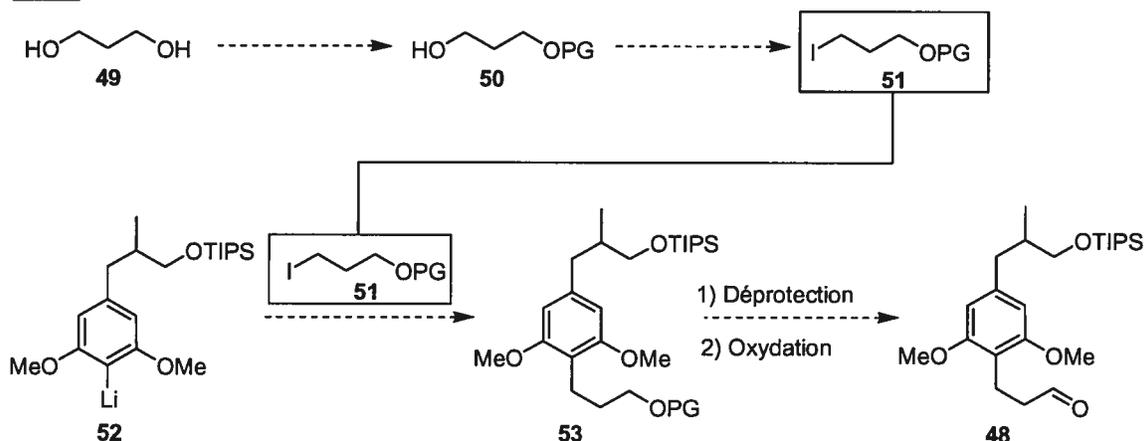
Schéma 18. Formation de l'aldéhyde 48



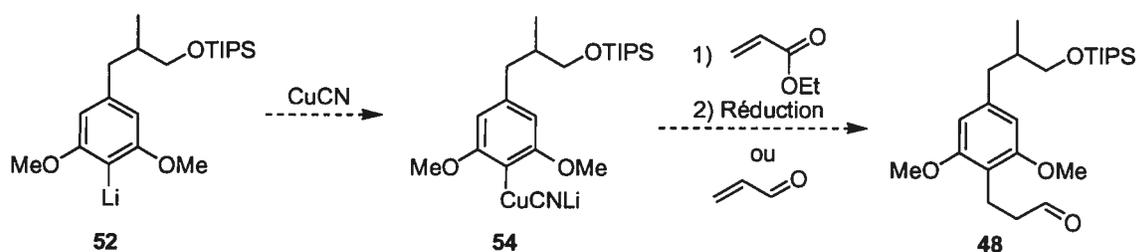
Deux autres voies avaient été envisagées pour obtenir l'aldéhyde 48 (Schéma 19). La première voie consiste à passer par l'alkylation de l'aryle lithien avec un iodopropanoyle protégé et la deuxième par l'attaque de l'aryle cuprate sur l'acrylate d'éthyle ou sur l'acroléine. Ces dernières n'avaient pas été retenues pour deux raisons. Premièrement, les essais initiaux pour utiliser la voie 1 ou 2 ne s'étaient pas avérés très concluants. Deuxièmement, l'optimisation de la formylation de l'aryle était un meilleur investissement en temps, car vraisemblablement, cette réaction devrait être utilisée dans la synthèse du cylindrocyclophane F.

Schéma 19. Autres voies envisagées pour la synthèse de l'aldéhyde 48

Voie 1



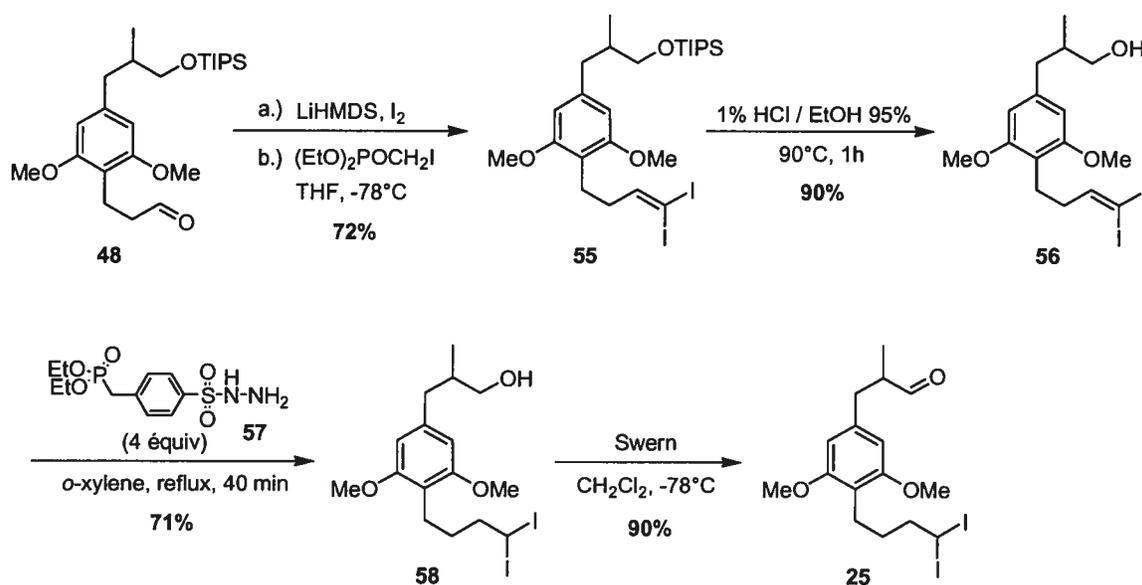
Voie 2



2.4.5 Synthèse du *gem*-diiodoalkylaldéhyde

Le *gem*-diiodoalcène 55 a été synthétisé à partir de l'aldéhyde 48 avec un rendement satisfaisant de 72% dans des conditions d'oléfination standard ((EtO)₂P(O)Cl₂Li).¹⁹ Une réaction de déprotection en milieu acide a permis l'isolation du *gem*-diiodoalcényle alcool 56. Celui-ci a pu être réduit, à l'aide de la méthode développée dans notre groupe (Tableau 1), au *gem*-diiodo alcool 58 avec un rendement de 71%. Cet alcool a ensuite été oxydé dans les conditions de Swern pour obtenir le *gem*-diiodoaldéhyde 59 dans un rendement de 90%.

Schéma 20. Formation du *gem*-diiodoalkylaldéhyde 25

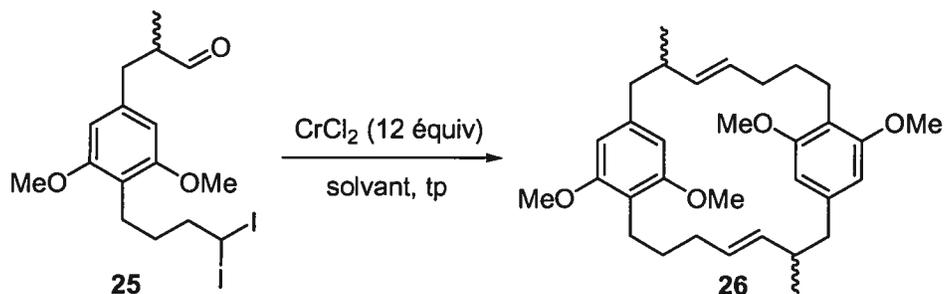


Ce substrat synthétisé, la double oléfinatation de Takai pouvait être essayée.

2.5 Double oléfinatation de Takai

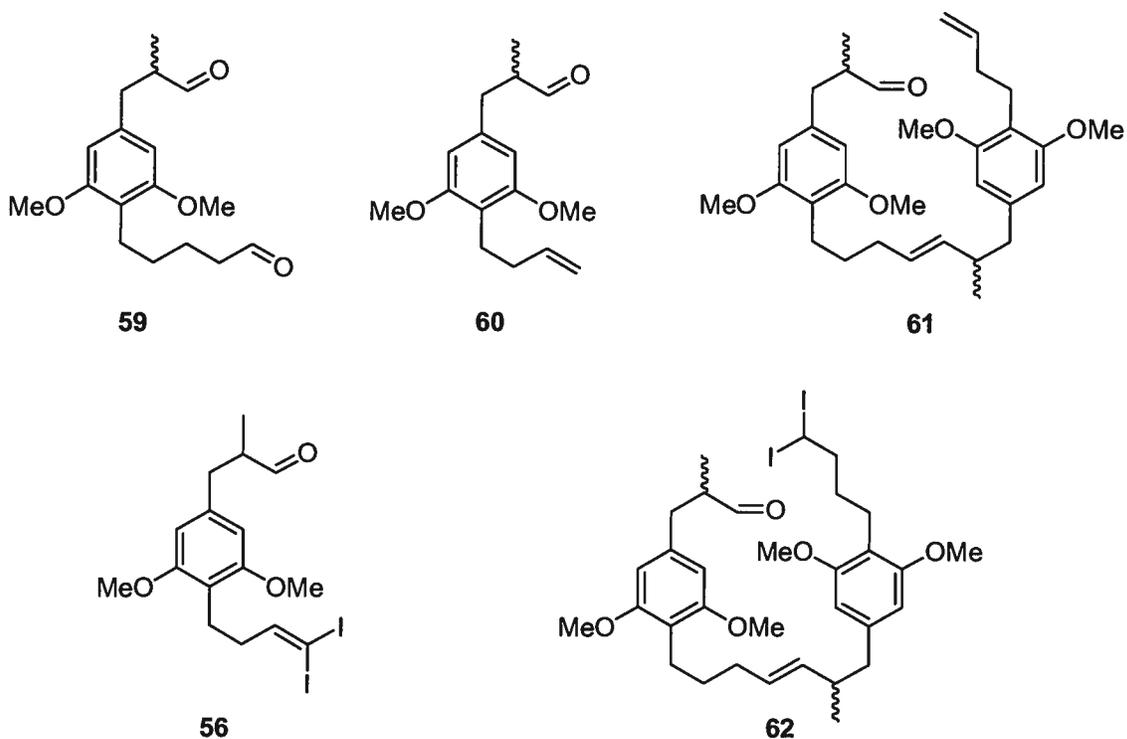
Sachant que Takai utilise 8 équivalents de CrCl_2 pour ses oléfinations, il a été décidé d'en utiliser 12 équivalents afin de favoriser le plus possible la réaction. Trois tests de double oléfinations de Takai ont donc été tentés dans des conditions standards (Tableau 2).^{16,17}

Tableau 2. Double oléfination de Takai



Entrée	Solvant	Concentration	Temps	Produits
1	DMF	0.01 M	19 h	59, 60^a
2	THF	0.01 M	18 h	60, 61^b
3	THF	0.1 M	72 h	56, 60, 61^{b,c}

^a Produits isolés par chromatographie sur gel de silice. ^b Déterminé par MS. ^c Déterminé par LCMS.



Premièrement, la molécule **25** a été traitée au CrCl_2 dans le DMF (0.01 M) à température ambiante pendant 19 h. Aucune trace du macrocycle n'a pu être observée et les produits **59** et **60** ont été isolés. **59** représente le produit après parachèvement de l'addition de l'espèce dichromique sur le DMF. Par

conséquent, le DMF n'était pas un bon solvant pour cette réaction. Le produit **60** quant à lui provient de la formation d'un carbénoïde de chrome suivit d'une migration d'hydrure 1,2. Ce résultat était plutôt négatif, car ceci signifie que la migration d'hydrure 1,2 est plus rapide que l'addition sur l'aldéhyde dans ces conditions.

Un deuxième essai a été tenté, mais cette fois-ci, dans le THF à 0.01 M pendant 18 h. Par spectrométrie de masse, le produit **60** a été observé ainsi que ce qui semble être le produit **61**. Celui-ci proviendrait soit d'une oléfination de Takai entre **25** et **60**, soit d'une oléfination de Takai entre deux molécules **24** pour former **62** suivie d'une migration d'hydrure 1,2.

Un troisième et dernier test a donc été tenté dans le THF à 0.1 M et la réaction a été suivie par spectrométrie de masse. Comme le montre la Figure 5, après 1 heure, le mélange était composé majoritairement du produit de départ. Cependant, le produit de migration d'hydrure 1,2 était aussi présent.

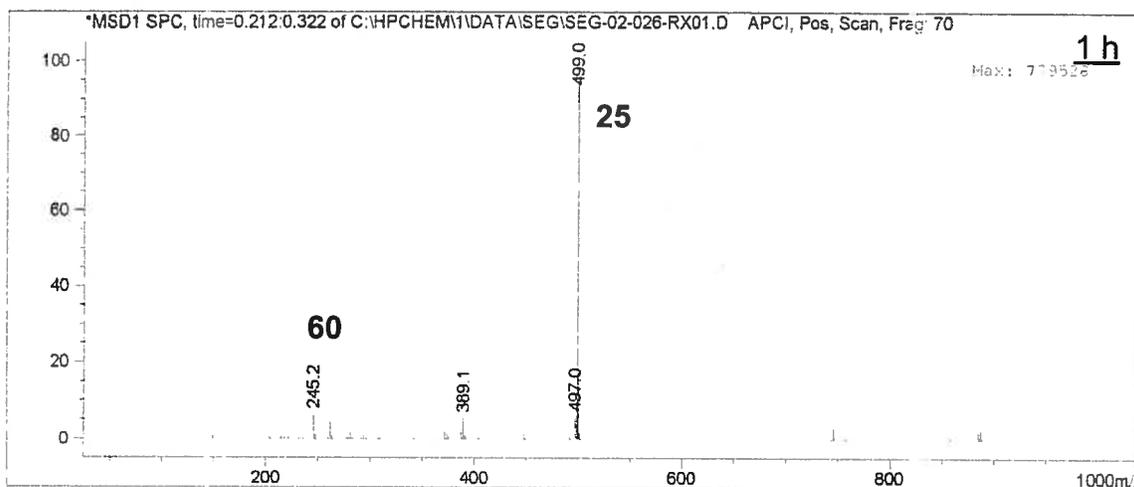


Figure 5. Spectre de masse du mélange réactionnel après 1 heure

Après 3.5 h, l'apparition d'un produit possédant une nouvelle masse correspondant au produit **62**, soit une première oléfination de Takai, a été

observée. Cependant, une augmentation du signal correspondant au produit **60** a également été constatée, démontrant une forte compétition entre les deux réactions.

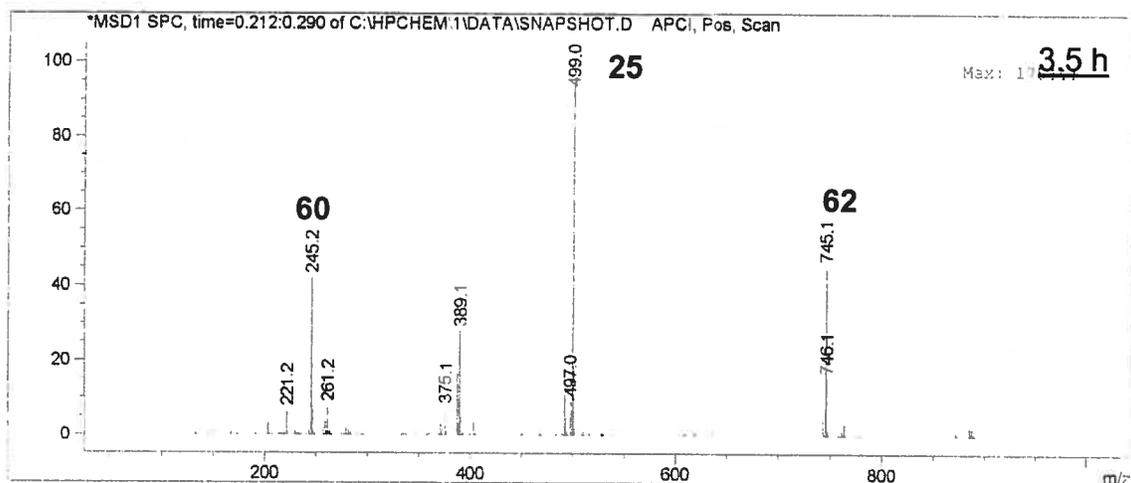


Figure 6. Spectre de masse du mélange réactionnel après 3.5 heures

Après 22 h, un produit est apparu. Malheureusement, sa masse correspondait à la formation d'un carbénoïde de chrome sur la molécule **62**, suivit d'une migration d'hydrure 1,2. De plus, aucun signal pouvant correspondre au macrocycle n'a été observé.

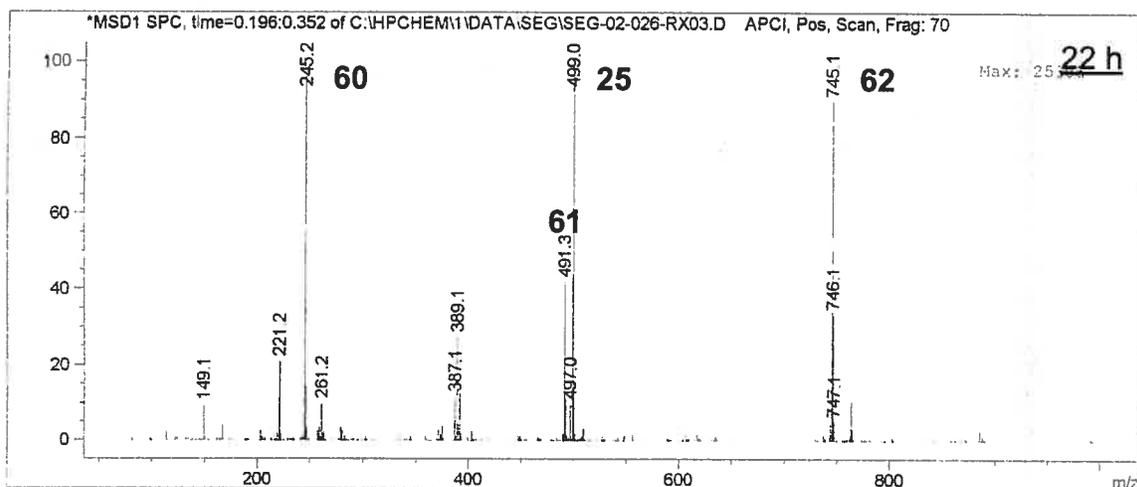


Figure 7. Spectre de masse du mélange réactionnel après 22 heures

Après 29 h, il n'y avait plus de produit de départ et presque plus de produit **62**. Les deux produits observés provenaient d'une migration d'hydrure 1,2 et aucun signal correspondant au macrocycle n'a pu être observé.

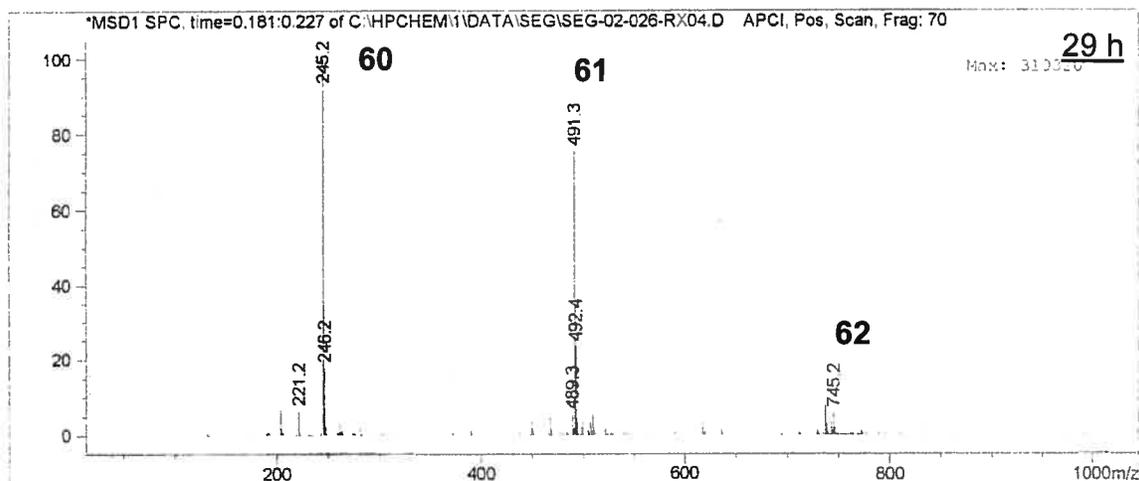


Figure 8. Spectre de masse du mélange réactionnel après 29 heures

La possibilité que le macrocycle ne soit pas détectable par spectrométrie de masse a donc été considérée. Toutefois, un LCMS du produit brut (Figure 9) démontre clairement que les produits majoritaires étaient les produits de migration d'hydrure 1,2, soit **60** et **61**. Le troisième pic majoritaire a été identifié comme étant le produit **56**, une impureté du produit de départ. Il est à noter que ce qui semble être les produits **61** et **62** n'ont pas été caractérisés et leur structures n'ont été proposées qu'en fonction des masses trouvées sur le spectre de masse.

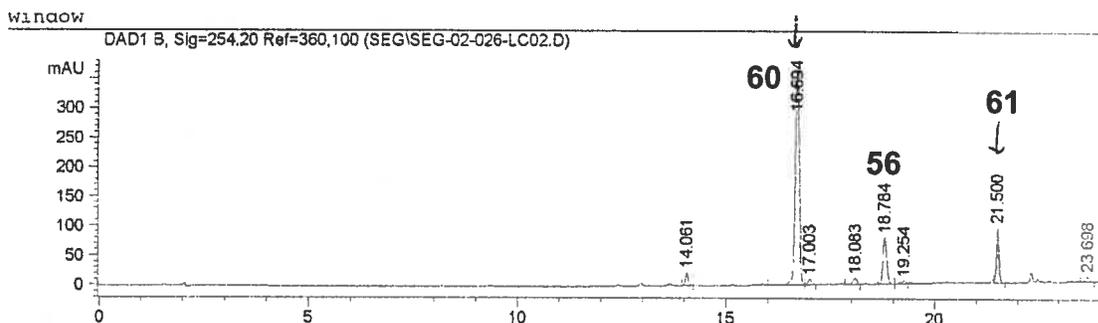


Figure 9. LCMS du produit brut

Aucun autre pic minoritaire ne correspond au macrocycle **26**, et même si les coefficients d'absorption sont inconnus pour chaque molécule, il est très probable qu'il y en avait moins de 1%. Notons aussi que le produit **61** n'a pu être isolé car la réaction avait été réalisée sur une trop petite quantité.

Le fait que le macrocycle **26** n'ait pas été observé, mais que le dimère **62** l'ait été, amène à se questionner sur la molécule modèle utilisée. En effet, il est possible que la chaîne butyle ait un rôle important dans la macrocyclisation. Celle-ci pourrait favoriser certaines conformations qui, elles, seraient favorables à la fermeture de cycle.²⁵ Cependant, qu'il y ait une chaîne butyle ou non, les produits issus de la migration d'hydrure 1,2 devraient toujours être observés. Comme l'indique nos résultats, ce processus semblait beaucoup plus rapide que l'oléfination de Takai. Par conséquent la double oléfination de Takai ne semblait pas être une voie viable pour la macrocyclisation.

2.6 Conclusion

Dans le but d'étudier la possibilité d'utiliser une double oléfination de Takai comme méthode de cyclisation, la synthèse d'un substrat modèle, soit sans la chaîne butyle, a été envisagée. Le *gem*-diiodoaldéhyde **25** a donc été synthétisé en 11 étapes avec un rendement global de 12 %.

Malheureusement, les tests de double Takai sur ce substrat ont démontré que cette méthode ne semblait pas viable pour la synthèse du macrocycle. En effet, une réaction secondaire en compétition avec l'oléfination de Takai se produisait de façon importante, soit la formation d'un carbénoïde de chrome suivi d'une migration d'hydrure 1,2. Une autre méthode pour la macrocyclisation a donc du être envisagée.

CHAPITRE 3 Installation de la chaîne butyle

3.1 Introduction

Dans le chapitre précédent, il a été mentionné que la méthode d'installation de la chaîne butyle devait être choisie en fonction de la méthode de macrocyclisation. Cependant, à la lumière des résultats sur la double oléfination de Takai, il a semblé plus logique de trouver d'abord une méthode pour installer la chaîne butyle puis de choisir la méthode de macrocyclisation en fonction de celle-ci. Comme la méthode pour installer le méthyle était déjà définie, une méthode énantiosélective pour installer la chaîne butyle devait donc être trouvée.

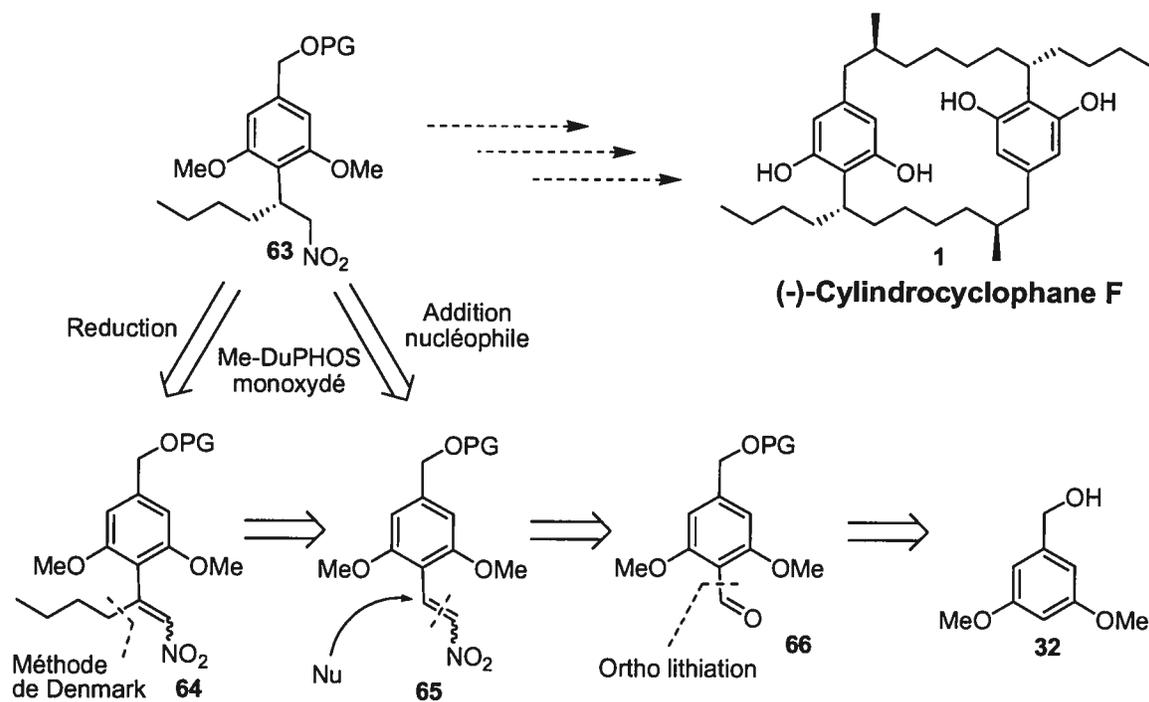
Dans ce chapitre, il sera présenté deux approches qui ont été explorées pour installer la chaîne butyle avec la bonne stéréochimie absolue : l'approche nitroalcène et l'approche cyclopropane.

3.2 Approche nitroalcène

3.2.1 Rétrosynthèse

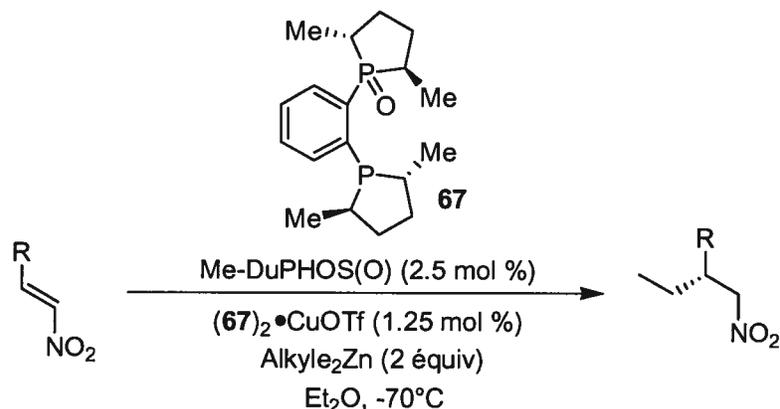
Comme le montre le Schéma 21, une rétrosynthèse a été élaborée à partir du nitroalcane **63**. Celui-ci pourrait être obtenu soit par l'addition énantiosélective du dibutylzinc sur le nitroalcène **66** ou par réduction énantiosélective du nitroalcène β,β -disubstitué **65**. Le nitroalcène β,β -disubstitué pourrait provenir du nitroalcène **66**. Ce dernier pourrait être obtenu à partir de l'aldéhyde **67** par une réaction de Henry suivie d'une déshydratation. Finalement, l'aldéhyde **67** pourrait provenir d'une fonctionnalisation de l'aryle par ortho-lithiation et parachèvement avec le DMF, après protection de l'alcool de la molécule **32**.

Schéma 21. Rétrosynthèse : approche Nitro



3.2.2 Précédents de la littérature

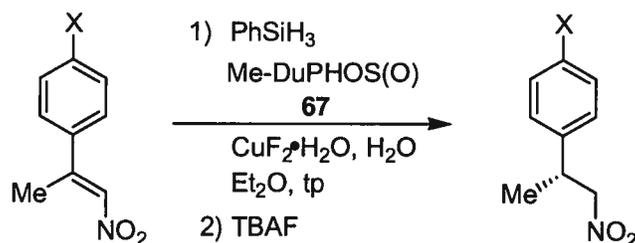
Récemment, notre groupe a démontré qu'en traitant un nitro alcène avec du diéthylzinc et du cuivre complexé par un ligand Me-DuPhos monooxydé **67**, il était possible d'obtenir le produit d'addition conjuguée avec de bons rendements et une excellente énantiosélectivité.²⁶

Tableau 3. Addition énantiosélective sur des nitroalcènes²⁶

Entrée	R	Rdt (%)	ee(%)
1	Ph	92	95
2	<i>p</i> -Cl-Ph	93	98
3	<i>p</i> -F-Ph	99	96
4	<i>p</i> -CF ₃ -Ph	92	94
5	<i>m</i> -MeO-Ph	98	95
6	<i>p</i> -MeO-Ph	95	89
7	<i>p</i> -Me-Ph	89	95
8	2-furyle	90	83
9	<i>c</i> -hexyle	70	98
10	<i>n</i> -heptyle	91	95

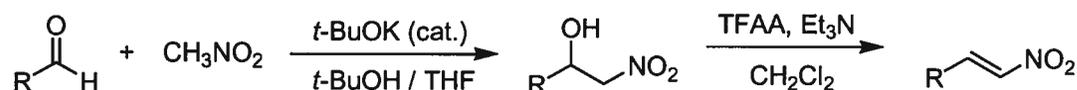
En effet, les rendements et les excès énantiomères sont généralement supérieurs à 90%. Notamment, lors de l'utilisation du *para*-méthoxyphényle (entrée 6), soit un aryle riche en électrons, l'excès énantiomère était de 89%. Ceci laissait croire qu'en ayant deux groupements méthoxy en ortho, l'excès énantiomère devrait aussi être bon.

Aussi dans notre groupe, il a été démontré qu'il était possible de réduire énantiosélectivement, à l'aide de PhSiH₃ et de cuivre complexé par un ligand Me-DuPhos monoxydé **67**, des nitroalcènes β,β-disubstitués afin d'obtenir des nitroalcane chiraux avec d'excellents excès énantiomères.²⁷

Tableau 4. Réduction énantiosélective de nitroalcènes²⁷

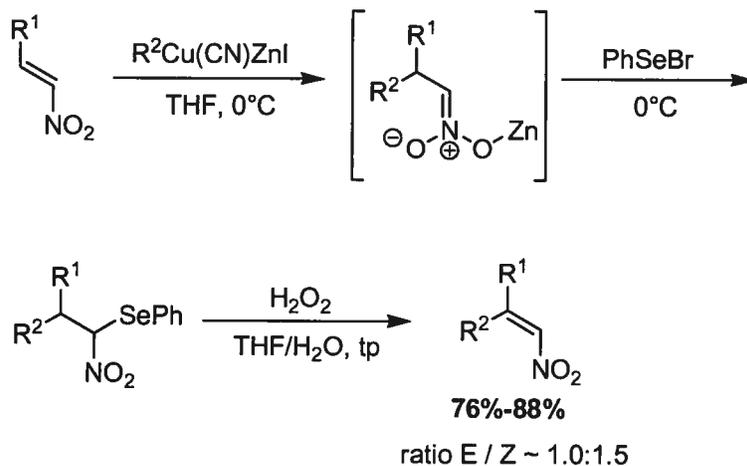
Entrée	X	Rendement (%)	ee (%)
1	H	83	93
2	Cl	92	94
3	MeO	68	94

Cette méthode s'avère être très efficace et les excès énantiomères ne semblent pas être affectés par un substituant aryle riche en électrons (entrée 3).

Schéma 22. Formation de nitroalcènes

Les nitroalcènes de type 2-aryl-1-nitroalcène sont facilement accessibles par une réaction de Henry suivie d'une déshydratation de l'aldéhyde correspondant (Schéma 22).²⁸ Cependant, les nitroalcènes β,β -disubstitués ne peuvent être obtenus de la même façon à partir de cétones à cause de la réversibilité de la réaction de Henry.²⁸ Selon la méthode développée par Denmark,²⁸ ceux-ci peuvent provenir d'une attaque d'un réactif organo-cuivre-zinc qui, après addition, forme un nitronate de zinc qui pourra être parachevé à l'aide de PhSeBr. Un traitement oxydatif permet par la suite la formation d'un sélénioxyde qui éliminera spontanément à température ambiante pour former un nitroalcène β,β -disubstitué dans un ratio *E* / *Z* d'environ 1 :1.5 et avec des rendements entre 76% et 80%.

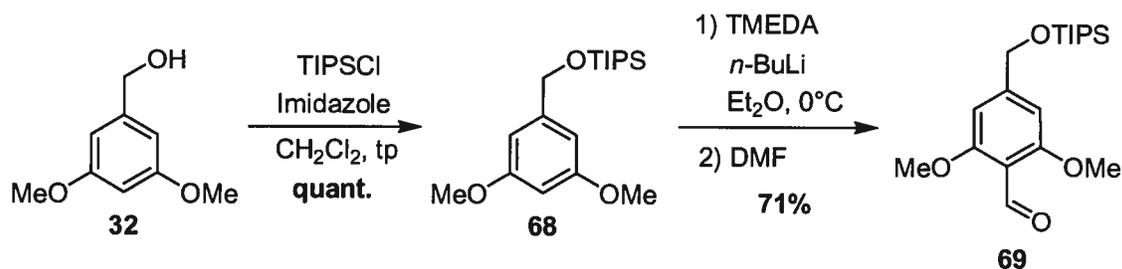
Schéma 23. Formation de nitroalcènes β,β -disubstitués²⁸



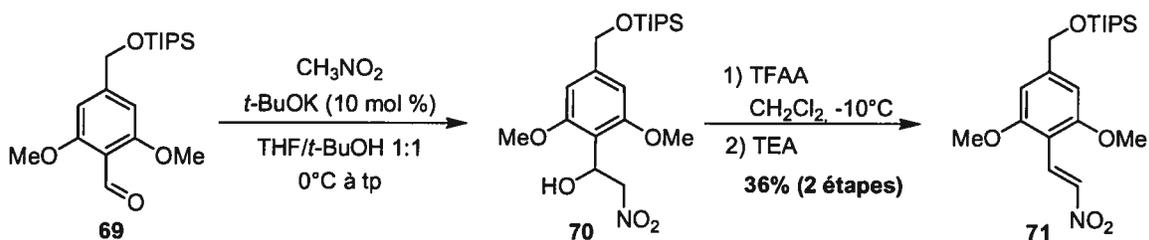
Les isomères *E* et *Z* de ces produits peuvent généralement se séparer sur gel de silice. Cependant, il est possible que les deux isomères donnent le même énantiomère après réduction. Par contre, il est à noter que ce n'était pas le cas pour la méthode de Carreira qui utilise un système similaire.²⁹ Toutefois, advenant cette éventualité, chaque isomère pourrait être réduit avec l'un énantiomère approprié du ligand afin de donner le même produit. Ceci s'appuie sur le fait que Carreira a démontré qu'avec sa méthode, les isomères *E* et *Z* donnaient des excès énantiomères similaires, mais pas le même énantiomère.^{29a}

3.2.3 Synthèse des substrats

L'alcool benzylique **32**, dont la synthèse a été présentée à la section 2.4.1, a été choisi comme substrat de départ. Celui-ci a été protégé à l'aide d'un TIPS avec un rendement quantitatif. Tel que présenté à la section 2.4.3, le silane **68** ainsi obtenu a pu être lithié régiosélectivement puis formylé à l'aide du DMF comme électrophile pour former l'aldéhyde **69** avec un rendement de 71% (Schéma 24).

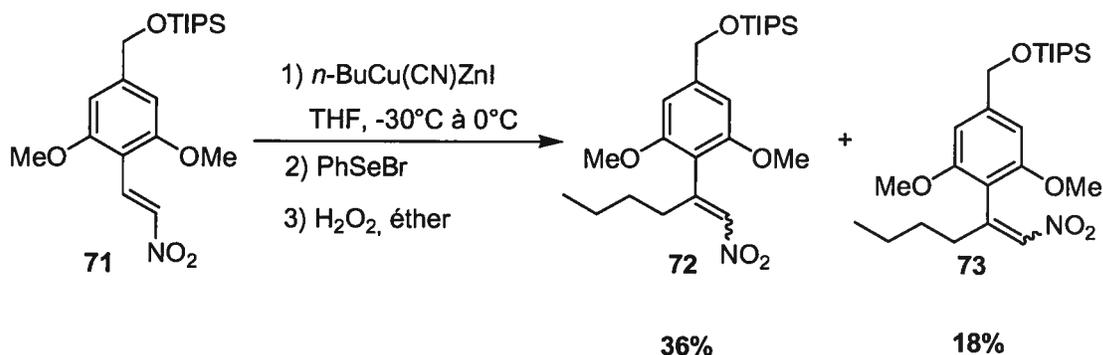
Schéma 24. Formation de l'aldéhyde **69**

Le nitroalcène **71** a pu être obtenu en deux étapes. Premièrement, le nitrométhane sous forme de nitronate de potassium a été additionné à l'aldéhyde **69** pour former l' α -nitroalcool **70**. Par la suite, le produit brut a été traité avec de l'anhydride trifluoroacétique puis avec de la triéthylamine et ainsi le nitroalcène **71** a été obtenu avec un rendement modeste de 36% sur 2 étapes (Schéma 25).

Schéma 25. Formation du nitroalcène monosubstitué **71**

Les nitroalcènes β,β -disubstitués ont été obtenus à partir du nitroalcène **71**. En effet, ce dernier a été traité avec du *n*-BuCu(CN)ZnI, ce qui a permis l'addition conjuguée et la formation d'un nitronate de zinc, qui lui a été parachévé au PhSeBr. Un traitement successif au peroxyde d'hydrogène a permis d'obtenir le produit **72** et le produit **73** avec des rendements non optimisés de 36% et 18% respectivement (Schéma 26).

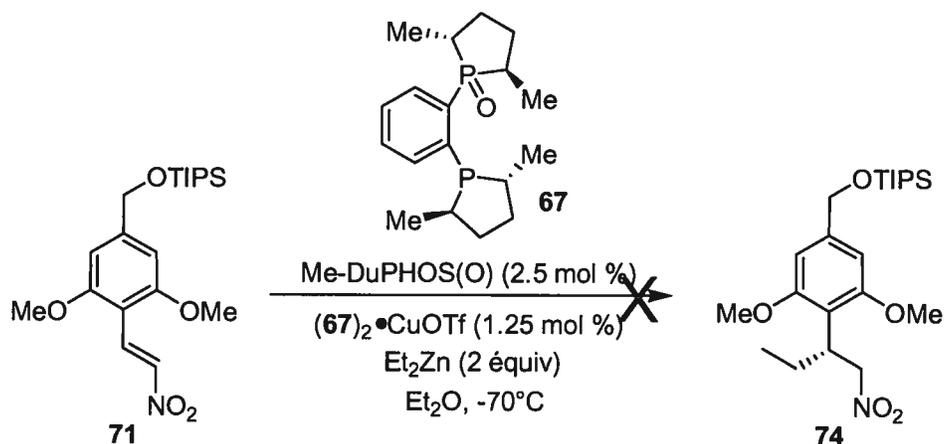
Figure 10. Synthèse des nitroalcènes β,β -disubstitués **72** et **73**



3.2.4 Addition et réduction énantiosélective des nitroalcènes

Le substrat **71** a été traité dans les conditions développées dans notre groupe en utilisant le diéthylzinc. Celui-ci a été favorisé pour les premiers essais afin de comparer les résultats à ceux obtenus par Alexandre Côté.²⁶

Schéma 26. Addition énantiosélective sur le nitroalcène **71**



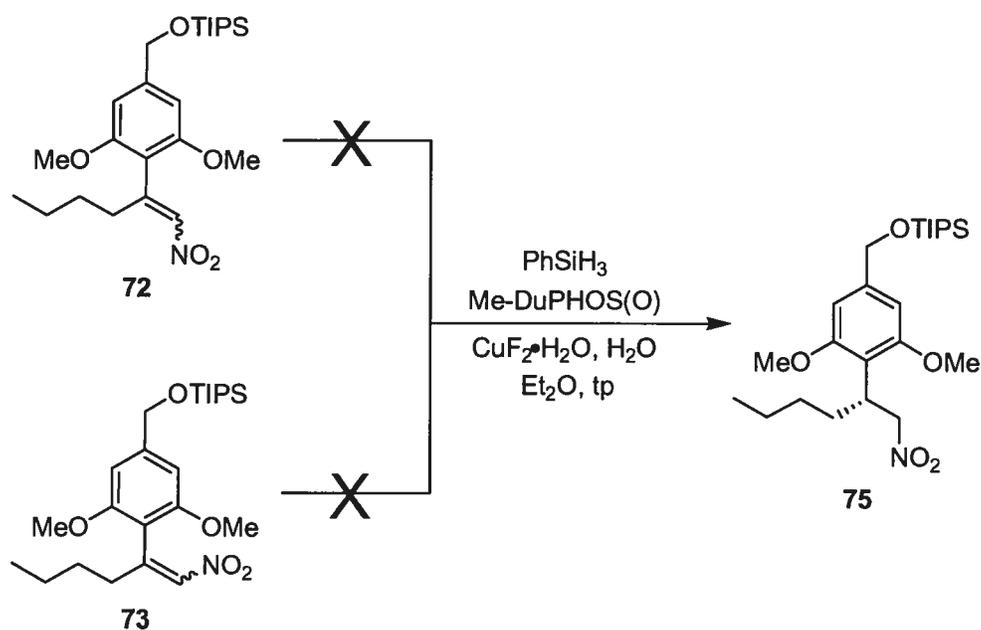
Malheureusement, la réaction n'a pas fonctionné. En effet, après 24 h de réaction, la conversion était plus petite que 1% (Schéma 26). En laissant réchauffer à -50°C la réactivité n'était guère plus grande. Il est à noter que seul le produit de départ a été récupéré. Des tests ont aussi été faits par Vincent Lindsay sur un substrat similaire, soit avec les deux groupements méthoxyl en ortho mais sans le CH_2OTIPS en para.³⁰ Encore une fois, dans ces conditions,

après 24 h de réaction, la conversion était plus petite que 1%. Une conversion raisonnable a été observée à partir de -40°C , cependant le produit d'addition était racémique.

La faible réactivité de ce substrat peut s'expliquer par la faible électrophilie du nitroalcène due au double effet donneur d'électrons des groupements méthoxy en ortho. De plus, si la molécule **71** parvient à atteindre un état excité où la fonction nitroalcène se positionne de façon perpendiculaire à l'aryle, brisant ainsi la conjugaison mais diminuant la densité électronique et rendant ainsi l'alcène plus électrophile, les groupements méthoxy opèrent alors comme des boucliers en bloquant stériquement l'attaque de nucléophiles.

Les substrats **72** et **73** ont quant à eux été traités indépendamment dans les conditions de réduction énantiosélective développées par notre groupe (Schéma 27).

Schéma 27. Réduction énantiosélective des nitroalcènes β,β -disubstitués **72** et **73**



Malheureusement, encore une fois, les réactions n'ont pas fonctionné et seul produit de départ a été récupéré, probablement pour les mêmes raisons citées précédemment. Sachant que Carreira²⁹ a utilisé le nitrométhane comme additif pour réduire des nitroalcènes riches, Jean-Nicolas Desrosiers a tenté de réduire les nitroalcènes **72** et **73** en ajoutant du nitrométhane, mais sans succès.²⁷ Chauffer le mélange réactionnel ne s'avérait pas une solution, car à plus haute température le silane réagit avec l'eau beaucoup plus rapidement et donc la dégradation des réactifs devient prédominante.²⁷ Par conséquent, une autre approche a été considérée.

3.3 Approche cyclopropane

3.3.1 Introduction

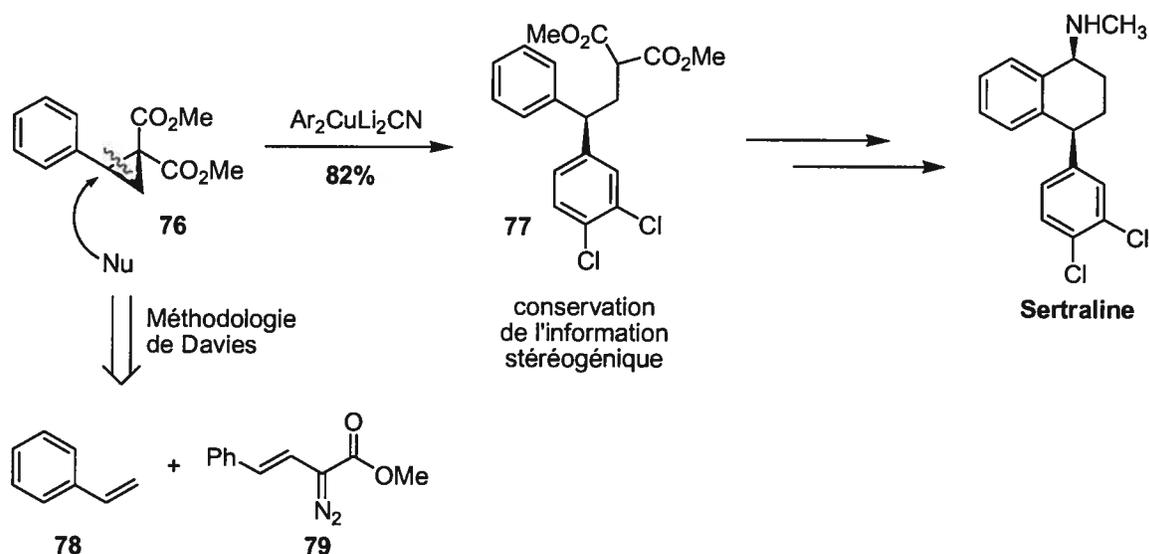
Ces dernières années, les cyclopropanes ont été de plus en plus utilisés comme fonctionnalités et intermédiaires clés en synthèse organique.³¹ Principalement, les cyclopropanes substitués par des groupements donneurs et accepteurs (cyclopropane D-A) ont suscité un vif intérêt à cause de leur facilité de préparation et leur grande réactivité.³² En effet, leur caractère ambiphilique par rapport aux électrophiles et aux nucléophiles a permis l'élaboration de plusieurs réactions utiles. Principalement, ce sont les cyclopropanes D-A vicinaux qui présentent les propriétés les plus intéressantes, car ceux-ci ont une réactivité similaire aux dipôles-1,3. En effet, ces cyclopropanes peuvent être vus comme des zwitterions (cycle ouvert) comme le montre le Schéma 28.

Schéma 28. Cyclopropane D-A vicinaux



Un bel exemple de ce type de chimie se trouve dans la synthèse totale de la sertraline.³³ En effet, Corey a démontré qu'il est possible d'ajouter un aryle cuprate de façon régiosélective sur un cyclopropylmalonate énanti enrichi afin d'obtenir un produit d'addition homo-1,4 avec conservation de l'information stéréogénique. À partir du cyclopropylmalonate **76**, la molécule **77** énanti enrichie a pu être obtenue avec un rendement de 82% ce qui a permis, après quelques étapes, l'obtention de la sertraline énantio pure après recristallisation (Schéma 29).

Schéma 29. Synthèse de la sertraline par Corey³³

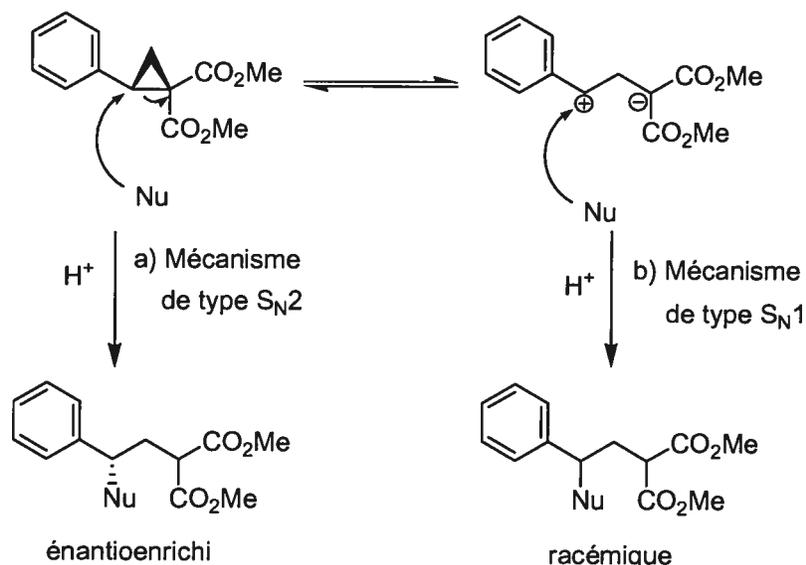


Le cyclopropylmalonate **76** a pu être obtenu à partir du styrène et du dérivé diazo **79** par cyclopropanation selon la méthode de Davies (94% ee) suivie de 2 autres étapes.³³

Dans le cas de la synthèse de la sertraline présentée ci-dessus, le phényle sert de groupement donneur et le malonyle diester sert de groupement accepteur. Cependant, la conservation de l'information stéréogénique de cette réaction laisse croire que celle-ci passe par un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}2$ plutôt que par l'attaque du nucléophile sur l'intermédiaire zwitterionique (Schéma 30).

D'ailleurs, cette hypothèse est en accord avec les observations récentes de Johnson et Kerr concernant la réactivité des cyclopropylmalonates.³⁴

Schéma 30. Mécanismes possibles proposés

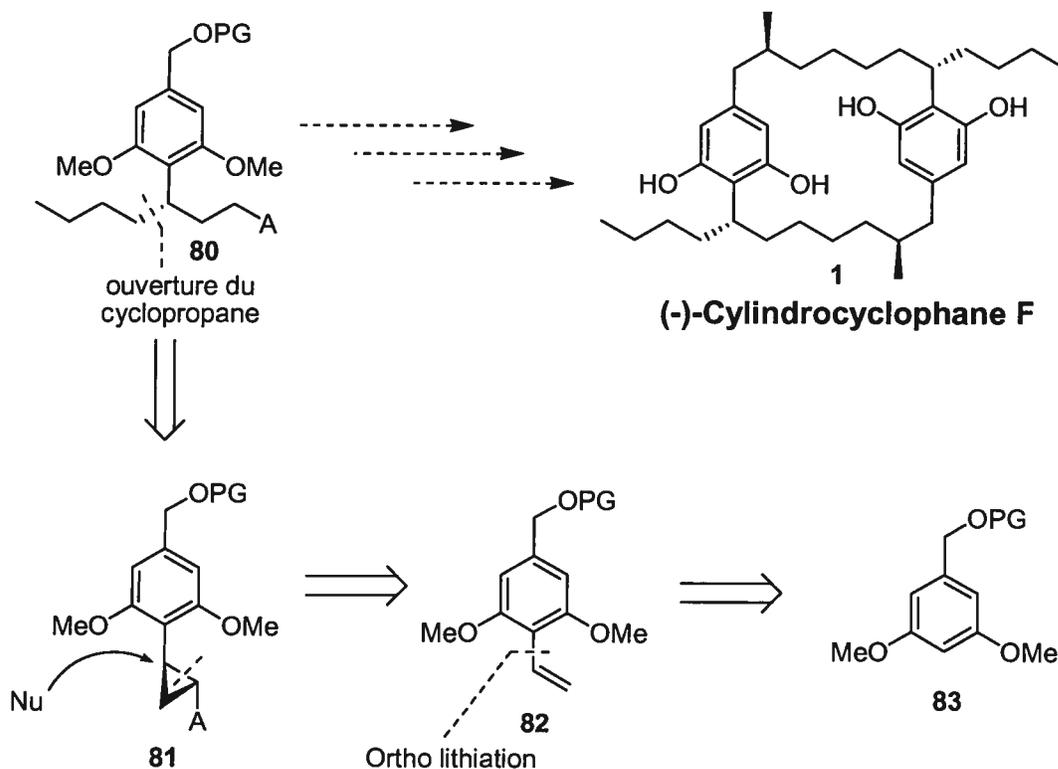


À la lumière de ces résultats, il a été envisagé d'obtenir la chaîne butyle avec la bonne stéréochimie absolue à l'aide de l'ouverture d'un cyclopropane D-A vicinaux énantiomériquement enrichi par l'addition d'un *n*-butyle cuprate.

3.3.2 Rétrosynthèse

Une rétrosynthèse a donc été élaborée à partir de la molécule **80** possédant un groupement donneur d'électron (di-*ortho*-méthoxyaryle) et un groupement accepteur d'électrons (A). Comme le montre le Schéma 31, celle-ci pourrait être obtenue par l'ouverture régiosélective du cyclopropane D-A **81** par une addition homo-1,4. Le cyclopropane **82** pourrait être obtenu à partir du styrène **82** par cyclopropanation énantiosélective. Finalement, le styrène **82** pourrait provenir d'une oléfinatation précédée d'une formylation de l'aryle par ortho-lithiation de la molécule **83** (Schéma 31).

Schéma 31. Rétrosynthèse : approche cyclopropane

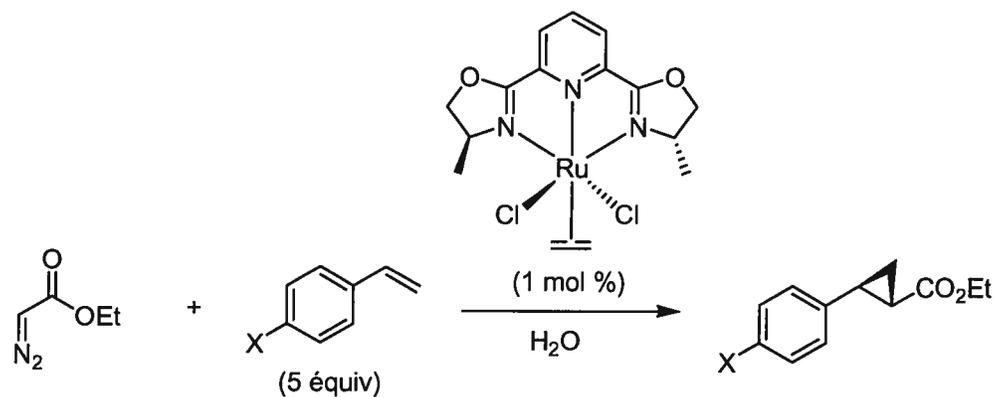


A : groupement accepteur d'électrons

Par conséquent, des cyclopropanes énantiomériques avec un groupement aryle et un groupement accepteur d'électron (aryle-A) vicinaux devaient être accessibles pour obtenir la bonne stéréochimie absolue au niveau de la chaîne butyle.

3.3.3 Précédents de la littérature

Dans notre groupe plusieurs méthodes de cyclopropanation énantiosélective ont été développées. Parmi ces méthodes, notons la cyclopropanation de dérivés styréniques par catalyse asymétrique dans l'eau à l'aide de diazoacétate d'éthyle pour former des cyclopropyles esters énantiomériques.^{35,36}

Tableau 5. Cyclopropanation asymétrique : formation de cyclopropylesters³⁵

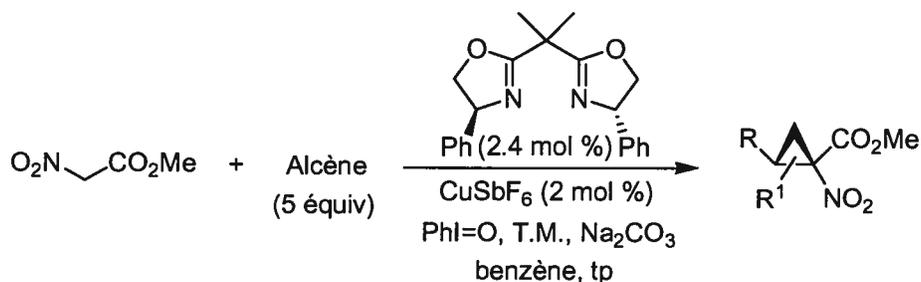
Entrée	X	Rdt (%)	ratio <i>trans/cis</i>	ee (%) ^a
1	H	46	19:1	90
2	Cl	31	24:1	83
3	MeOH	42	19:1	87

^a Produit *trans*

Cette méthode permet la synthèse de cyclopropyle esters avec des rendements modestes, de bons ratios *trans* / *cis* et de bons excès énantiomères (Tableau 5).

D'autre part, notre groupe a publié en 2005 une méthode très efficace pour synthétiser des nitrocyclopropylesters. Ceux-ci sont obtenus à l'aide du cuivre complexé par un ligand chiral qui catalyse la dégradation de l'ylure d'iodonium du nitroacétate de méthyle généré *in situ*.³⁷

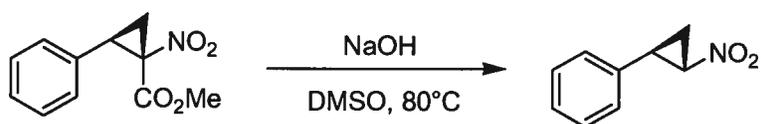
Tableau 6. Cyclopropanation énantiosélective : formation de nitrocyclopropylesters³⁷



Entrée	Alcène	Rdt (%)	rd	ee (%)
1	styrène	82	94:6	91
2	4-Cl-styrène	45	92:8	91
3	4-MeO-styrène	71	93:7	68
4	4-Me-styrène	76	93:7	92
5	1-NaphtCH=CH ₂	53	93:7	91
6	2-NaphtCH=CH ₂	74	91:9	91
7	2,4,6-Me ₃ -styrène	54	95:5	93
8	4- <i>t</i> -Bu-styrène	80	93:7	90
9	indène	72	95:5	98
10	1,3-butadiène	84	82:18	90

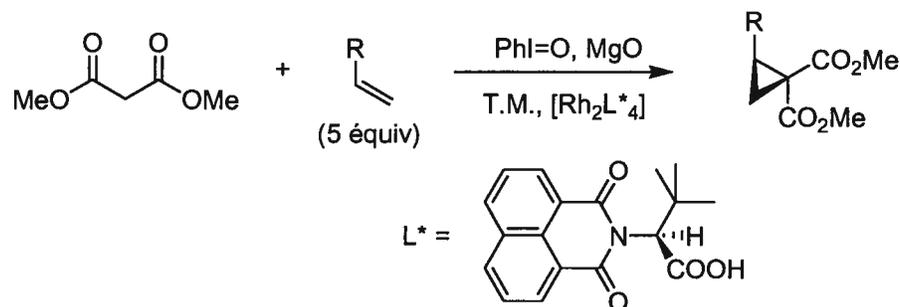
Cette méthode donne en général de bons rendements, de bons ratios diastéréoisomères et de bons excès énantiomères (Tableau 6). Les aryles riches en électrons semblent toutefois un peu plus problématiques en donnant des excès énantiomères moyens (entrée 3). Par la suite, une simple décarboxylation d'un nitrocyclopropyle ester suffit pour obtenir le nitrocyclopropane correspondant.

Schéma 32. Formation de nitrocyclopropanes



Les cyclopropylmalonates sont quant à eux accessibles énantiosélectivement par une méthode développée par Müller.³⁸

Tableau 7. Cyclopropanation énantiosélective : formation de cyclopropylmalonates³⁸



Entrée	R	Rdt (%)	ee (%)	config
1	Ph	75	82	<i>R</i>
2	4-Cl-Ph	71	65	<i>R</i>
3	4-Me-Ph	62	87	<i>R</i>
4	4-Br-Ph	65	90	<i>R</i>
5	4-CF ₃ -Ph	63	87	<i>R</i>
6	C ₃ H ₅	56	98	<i>S</i>

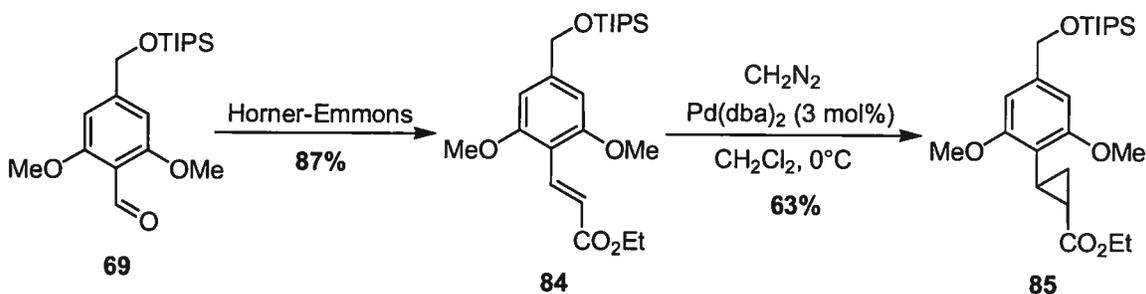
Comme le montre le Tableau 7, cette méthode permet d'avoir accès aux cyclopropyle malonates avec des rendements moyens et des excès énantiomères allant de moyens à excellents. Cependant, ces derniers sont plutôt imprévisibles. D'ailleurs, pour ce qui est des dérivés styréniques, les excès énantiomères sont généralement moyens. Ces cyclopropanes énantioenrichis peuvent aussi être accessibles par la méthode de Davies avec de bon excès énantiomères, mais trois étapes sont nécessaires à partir du styrène correspondant.³³

Pour ces raisons, utiliser un cyclopropylmalonate comme substrat pour l'addition homo-1,4 était donc moins attrayante. Par conséquent, les études d'addition homo-1,4 ont débutés sur d'autres dérivés cyclopropanes.

3.3.4 Cyclopropylester

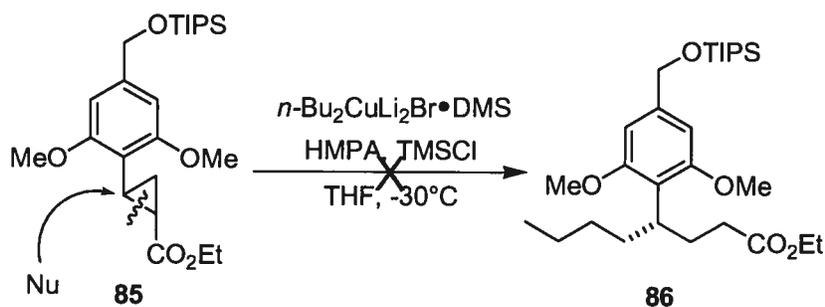
En premier lieu, l'addition homo-1,4 sur un cyclopropylester racémique a été tentée. Ce dernier a été synthétisé en utilisant l'aldéhyde préparé à la section 3.2.3 comme produit de départ. En partant de celui-ci, l'ester α,β -insaturé **84** a pu être formé à l'aide d'une réaction de Horner-Emmons avec un rendement de 87%. Celui-ci a pu être cyclopropané à l'aide de diazométhane et d'un catalyseur au palladium pour former le cyclopropane **85** avec la configuration *trans* uniquement et avec un rendement de 63% (Schéma 33).

Schéma 33. Formation du cyclopropylester **85**



En traitant ce cyclopropane avec un *n*-butyle cuprate, aucun produit d'ouverture du cyclopropane n'a pu être obtenu et seul le produit de départ a été récupéré (Schéma 33).

Schéma 34. Tentative d'addition homo-1,4 sur le cyclopropylester **85**



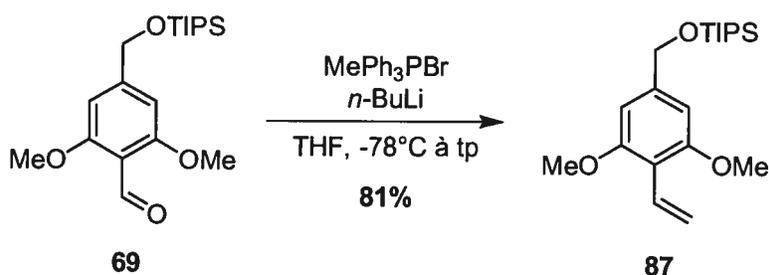
Il est à noter que le cuprate de Gilman a été utilisé, car celui-ci est reconnu pour être plus réactif que le cuprate de Lipshutz.³⁹ Ce dernier a d'ailleurs été testé, mais des résultats similaires ont été observés.

Sachant que l'addition conjuguée sur les esters α,β -insaturés est généralement difficile dû à la faible électrophilicité de l'ester,^{39b} il a été envisagé d'améliorer le caractère accepteur du cyclopropane afin d'en augmenter sa réactivité face aux nucléophiles.

3.3.5 Nitrocyclopropylester

Voulant activer davantage le cyclopropane, l'addition homo-1,4 d'un cuprate sur un nitrocyclopropylester énantiométrique a été considérée. Ce type de cyclopropane pourrait être suffisamment activé pour permettre l'addition homo-1,4. La synthèse du nitrocyclopropylester **88** a donc été tentée. À partir de l'aldéhyde **69** synthétisé à la section 3.2.3, le styrène **87** a été obtenu par oléfination de Wittig avec un rendement de 81% (Schéma 35).

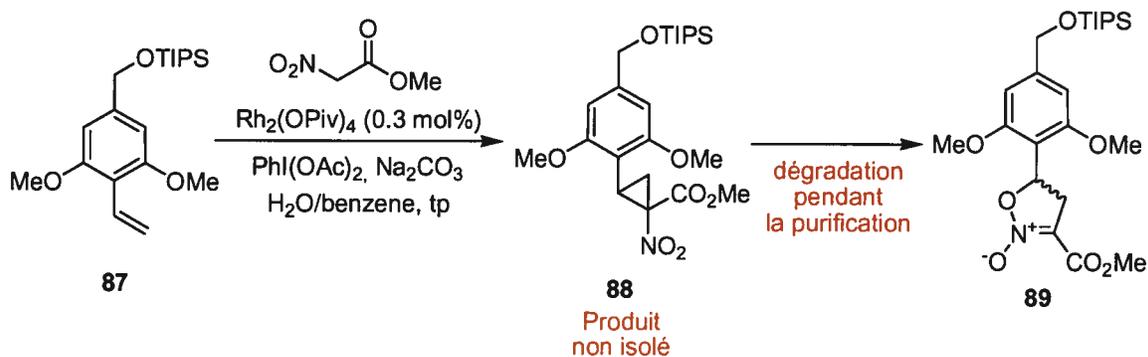
Schéma 35. Synthèse du styrène **87**



La cyclopropanation dans les conditions menant à un mélange de produits racémiques a été tentée, mais malheureusement, le produit attendu n'a pas été isolé. En effet, le produit se dégradait lors de la purification pour former ce qui

semblait être l'isoxazoline N-oxydée **89** (Schéma 36). Il est à noter que Benoît Moreau avait observé le même problème avec les aryles riches en électrons.⁴⁰

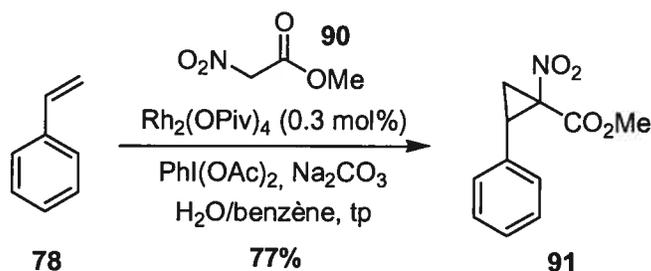
Schéma 36. Tentative de formation du nitrocyclopropylester **88**



Néanmoins, l'addition du cuprate sur le produit brut était toujours possible car la dégradation avait majoritairement lieu durant la purification. En effet, **88** a pu être observé par CCM de la réaction et sur le spectre RMN du produit brut.

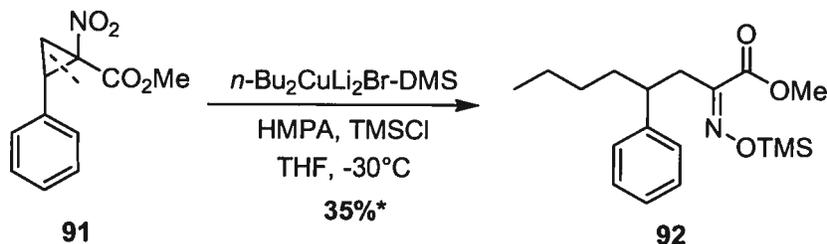
Afin de simplifier les analyses et de s'assurer d'avoir un nitrocyclopropylester dans le mélange réactionnel, la molécule **91** a été synthétisée en guise de substrat test. Celle-ci a donc pu être obtenue à partir du nitroacétate de méthyle dont l'ylure d'iodonium généré *in situ* a été transformé par le pivaloate de rhodium pour former le carbénoïde qui a finalement réagi avec le styrène pour former le nitrocyclopropylester **91** (Schéma 37).⁴¹

Schéma 37. Synthèse du nitrocyclopropylester **91**



En traitant ce cyclopropane avec un *n*-butyle cuprate, la molécule **92** proposée est obtenue avec un rendement de 35% (Schéma 38). Les analyses RMN confirment l'ouverture du cyclopropane et la présence de la chaîne butyle. Cependant, par RMN, IR ou MS, il est difficile de déduire la fonctionnalité de l'azote, d'autant plus que le produit est instable.

Schéma 38. Addition homo-1,4 sur le nitrocyclopropylester **91**



* Considérant que le produit est bien **92**

Il est à noter que cette réaction n'était pas très propre par CCM et une panoplie de sous-produits non identifiés a été obtenue. Le cuprate de Lipshutz ($\text{R}_2\text{CuCNLi}_2$) a aussi été testé sur ce substrat et des résultats similaires ont été observés.

Ce test a donc démontré qu'en activant suffisamment le cyclopropane, l'attaque homo-1,4 était possible. Cependant, en considérant le mauvais rendement (35%) du produit d'addition homo-1,4 **92** et l'ouverture spontanée du cyclopropane **88**, il a été envisagé de diminuer le caractère accepteur du cyclopropane afin de pallier à ces problèmes.

3.3.6 Nitrocyclopropane

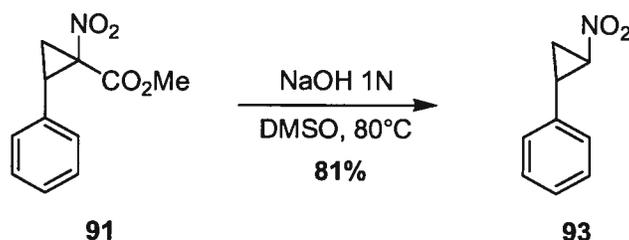
À la lumière des résultats présentés aux sections précédentes, l'addition homo-1,4 d'un cuprate sur des nitrocyclopropanes énantiométriques a été envisagée. Le groupement nitro étant plus électroattracteur que le groupement ester, ce type de

cyclopropane pourrait être suffisamment activé pour permettre l'addition homo-1,4, sans toutefois avoir les désavantages observés avec les nitrocyclopropylesters.

Ces cyclopropanes sont facilement accessibles par la méthode développée dans notre groupe, soit la décarboxylation du nitrocyclopropylester correspondant.³⁷ Bien sûr, le problème de l'isolement du nitrocyclopropylester tient toujours. Cependant, il est possible de décarboxyler *in situ* ces molécules et ainsi obtenir les nitrocyclopropanes à partir de l'alcène correspondant par deux réactions en un seul pot.³⁷

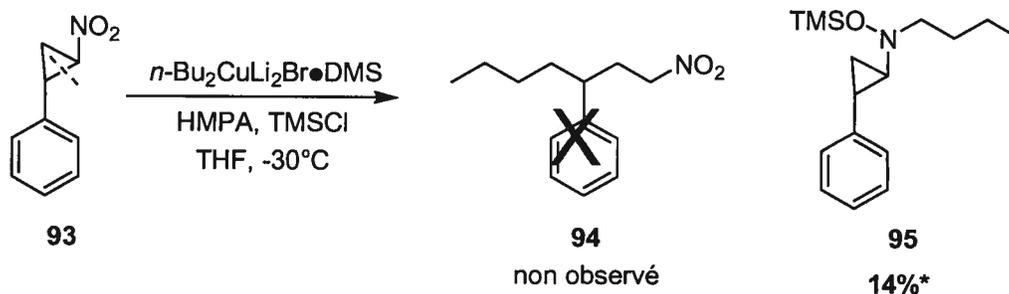
Il a toutefois été jugé préférable d'essayer en premier lieu l'addition homo-1,4 sur le substrat test **93**. Celui-ci a été obtenu par décarboxylation à partir du nitrocyclopropylester **91** avec un rendement de 81% (Schéma 39).

Schéma 39. Synthèse du nitrocyclopropane **93**



En traitant le nitrocyclopropane **93** avec un *n*-butyle cuprate, aucun produit d'addition homo-1,4 n'a été observé. Le produit majoritaire semblait être le produit **95**, soit l'addition du cuprate sur le nitro. Celui-ci, si la structure est correcte, a été isolé avec un rendement de 14% (Schéma 40). Encore une fois, plusieurs sous-produits non identifiés ont été observés.

Schéma 40. Tentative d'addition homo-1,4 sur le nitrocyclopropane **95**



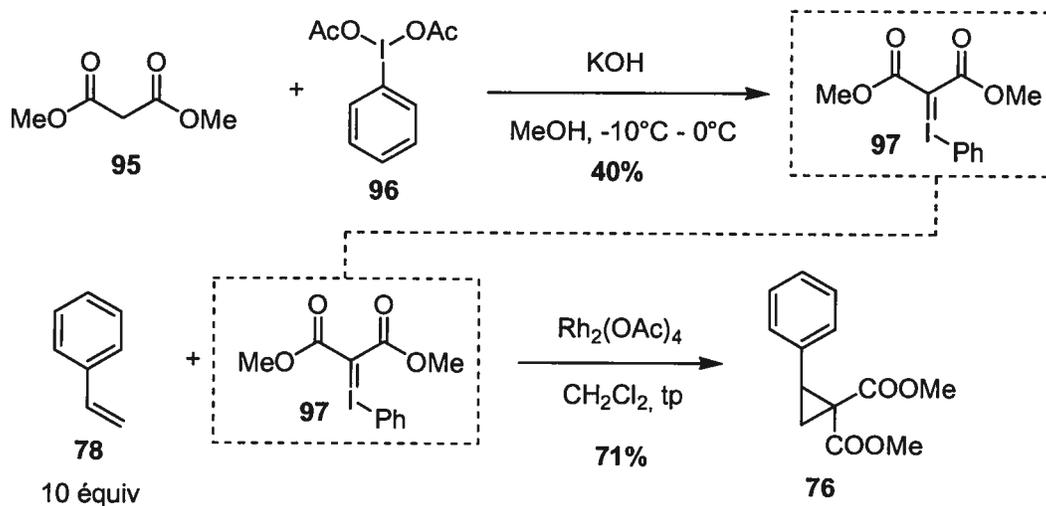
Cette expérience laisse croire que l'addition homo-1,4 sur le nitrocyclopropyle ester **92** n'a pas donné un bon rendement parce que le cuprate avait réagi avec le groupement nitro pour donner une panoplie de sous-produits. Par conséquent, le groupement nitro a été exclu des groupements accepteurs d'électrons pour l'addition homo-1,4 à l'aide de cuprates.

Cette intéressante réactivité pourrait toutefois donner accès à des arylcyclopropyle amines généralement difficiles d'accès. En effet, ces produits pourraient être obtenus en traitant le nitrocyclopropane correspondant avec un aryle cuprate.

3.3.7 Cyclopropylmalonate

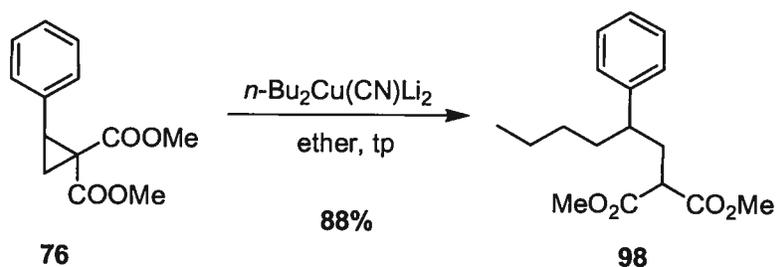
Comme l'addition homo-1,4 n'était pas fructueuse sur les autres types de cyclopropane, il a été envisagé d'utiliser finalement les cyclopropylmalonates. Encore une fois, il a été jugé préférable de commencer les essais sur un substrat test, soit le cyclopropylmalonate **76** dérivé du styrène. Ce cyclopropane racémique a pu être synthétisé grâce à la méthode de Müller.⁴² Premièrement, l'ylure d'iodonium **97** a pu être obtenue sous forme de poudre blanche dans un rendement de 40%, en traitant le diméthylmalonate en présence de bis(acétoxy)iodobenzène et de KOH. Cet ylure, en présence de styrène et de rhodium(II) en quantité catalytique, a permis la formation du cyclopropylmalonate **76** avec un rendement de 71% (Schéma 41).

Schéma 41. Synthèse du cyclopropyle malonate **76**



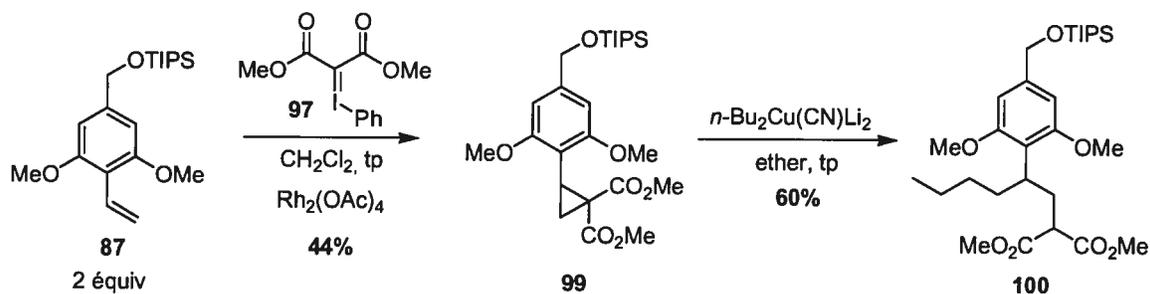
En traitant le cyclopropane **76** à l'aide d'un *n*-butyle cuprate, le produit d'addition homo-1,4 a pu être obtenu avec un rendement de 88% (Schéma 42).

Schéma 42. Addition homo-1,4 sur le cyclopropylmalonate **98**



Étant donné ce résultat, il a été envisagé d'essayer cette réaction sur le substrat **99**. Celui-ci a donc été synthétisé à partir du styrène **87** en présence de l'ylure **97** et de l'acétate de rhodium en quantité catalytique avec un rendement de 44% (Schéma 43).⁴²

Schéma 43. Addition homo-1,4 sur le cycloproylmalonate **99**



En traitant le cyclopropane **99** à l'aide d'un *n*-butyle cuprate, le produit d'addition homo-1,4 a pu être obtenu avec un rendement de 60% (Schéma 43). Ce résultat démontre que, contrairement aux observations faites dans le cas des nitroalcènes, le cyclopropylmalonate conserve sa réactivité malgré la présence des deux groupements méthoxy. Ce résultat démontre donc que cette méthode peut être utilisée pour installer la chaîne butyle.

Bien qu'il ait été anticipé que l'addition du cuprate se fait avec une inversion de configuration au centre benzylique, aucun effort n'a été fait à ce moment-là pour le prouver compte tenu que **99** énantiomériquement enrichi n'était pas encore accessible.

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre plusieurs méthodes ont été testées pour installer la chaîne butyle avec la bonne stéréochimie relative et absolue. Dans un premier temps, des essais ont été tentés afin d'obtenir celle-ci par addition énantiosélective sur un nitroalcène et par réduction énantiosélective d'un nitroalcène. Dans les deux

cas, les substrats ne se sont pas avérés assez réactifs et donc malheureusement ces méthodes ne pouvaient être utilisées.

Dans un deuxième temps, des essais ont été mis en oeuvre afin d'obtenir un produit d'addition homo-1,4 sur des cyclopropanes D-A. D'une part, le cyclopropylester ne s'est pas avéré assez réactif et, d'autre part, les nitrocyclopropylesters et les nitrocyclopropanes donnaient des produits de dégradation sous l'action du cuprate.

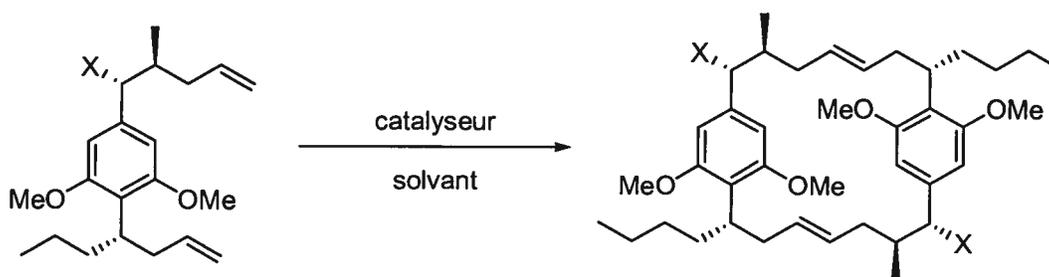
Toutefois, l'addition homo-1,4 sur le dérivé cyclopropylmalonate **99** s'est avérée concluante. En effet, le produit d'addition homo-1,4 **100** a pu être obtenu avec un bon rendement. Dans le chapitre 4, des études portant sur la conservation de la stéréochimie absolue à la position benzylique ainsi que les progrès vers la synthèse du cylindrocyclophane F seront présentés en détail.

CHAPITRE 4 Vers l'obtention du cylindrocyclophane F

4.1 Introduction

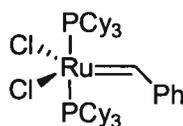
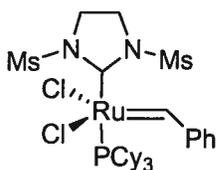
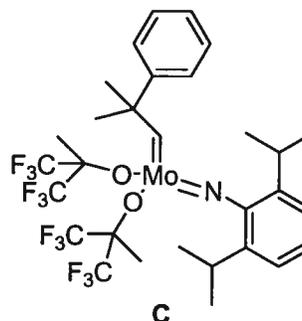
Dans les précédents chapitres, des méthodes ont été trouvées pour introduire les substituants méthyle et butyle en position C₂ et C₇. Toutefois, considérant l'échec de la réaction de double oléfination de Takai pour synthétiser le macrocycle, une autre méthode de cyclisation a été envisagée.

Dans la littérature, il y a plusieurs exemples de macrocyclisations à l'aide de la réaction de métathèse.⁴³ Mais, bien sûr, l'exemple le plus pertinent pour cette synthèse est la double métathèse de Smith III qui a permis l'obtention du cylindrocyclophane F. En effet, comme il a déjà été montré à la section 1.3.2, le macrocycle a pu être obtenu avec un rendement de 72% à l'aide de 30 mol% du catalyseur de Schrock (Tableau 8, entrée 5). D'ailleurs, lors de la synthèse du cylindrocyclophane A de Smith III, le macrocycle a aussi pu être obtenu avec un bon rendement (77%) (entrée 6).

Tableau 8. Études de dimérisation par métathèse croisée^{9b,d}

Entrée	X	catalyseur (mol %)	solvant	temps de réaction, température	Rdt ^a (%)
1	H	A (15)	CH ₂ Cl ₂	25 h, 20°C	55
2	H	A (20)	CH ₂ Cl ₂	75 h, 20°C	61
3	H	B (15)	CH ₂ Cl ₂	4 h, 40°C	48
4	H	B (15)	C ₆ H ₆	27 h, 40°C	58
5	H	C (30)	C ₆ H ₆	2 h, 20°C	72
6	OTES	C (34)	C ₆ H ₆	1h, 20°C	77

^a Rendements isolés après chromatographie

**A****B****C**

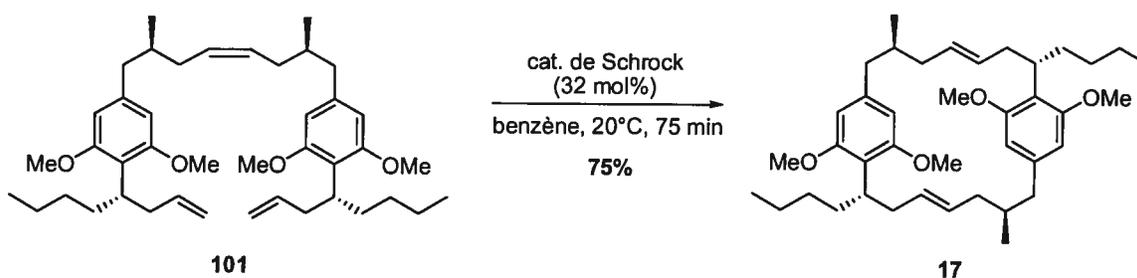
Il est à noter cependant qu'une grande quantité de catalyseur de Schrock (≥ 15 mol%) a été nécessaire dans tous les exemples de Smith III pour obtenir des rendements décents lors de la double métathèse.^{9b,d} Les catalyseurs de Grubbs, première et deuxième génération, ont aussi été testés, mais les rendements ont été moins bons.

Un autre point intéressant est la réversibilité de la métathèse démontrée par Smith III lors de ses études synthétiques. En effet, non seulement pour le

cylindrocyclophane F, mais aussi pour le cylindrocyclophane A, une seule molécule a été observée comme produit lors de la double métathèse. Ceci est assez impressionnant compte tenu du fait que sept dimères pouvaient être formés. Selon les calculs,^{9c} le [7,7]-*E,E*-macrocycle de symétrie C_2 est plus stable de ~ 2.6 - 4.7 kcal/mol par rapport aux autres dimères possibles, indiquant que le squelette des [7,7]paracyclophanes naturels est favorisé thermodynamiquement. Ceci s'explique par la nature réversible de la réaction de métathèse.⁴⁴

En effet, la molécule **101**, un produit potentiel de la double métathèse, a été soumise aux mêmes conditions de métathèse et seule la molécule **17** a été obtenue avec un rendement de 75% (Schéma 44).

Schéma 44. Métathèse réversible^{9c}



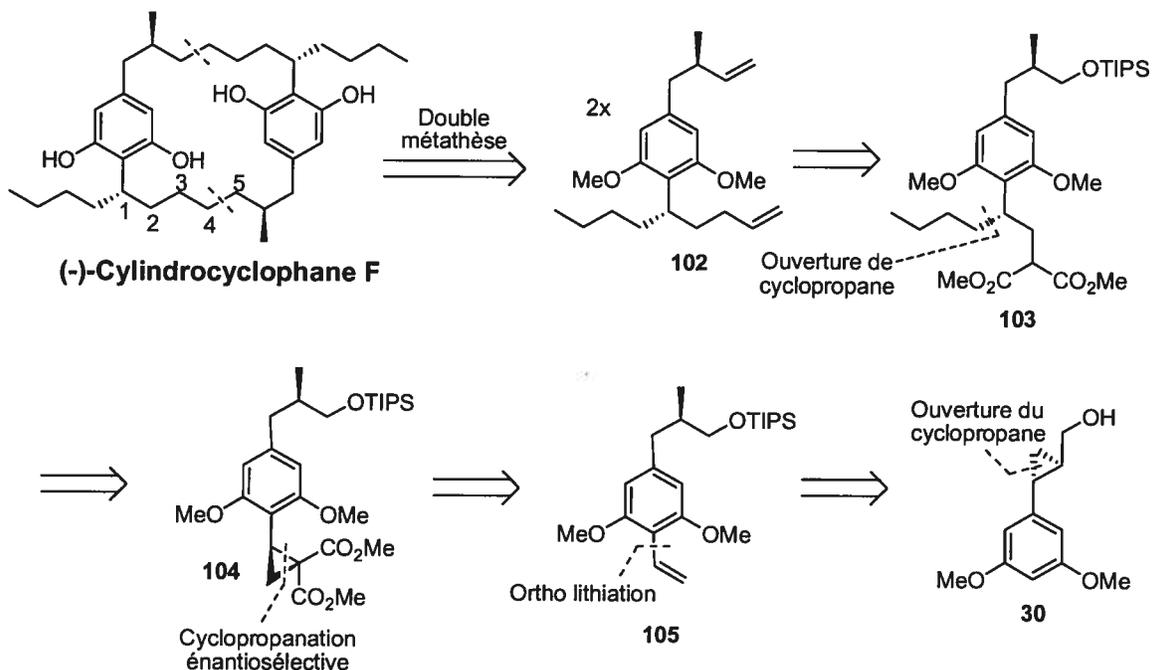
Ce résultat signifie que peu importe le dimère formé, celui-ci pourra revenir en arrière dans la cascade de métathèse pour finalement former le produit le plus stable, soit la molécule **17**.

À la lumière de ces résultats, la double métathèse s'avérait être une méthode fiable pour obtenir une macrocyclisation. Ce chapitre portera donc sur les efforts déployés vers la synthèse totale énantiosélective du cylindrocyclophane F en visant l'utilisation de la double métathèse pour former le macrocycle.

4.2 Rétrosynthèse

Il a donc été envisagé que le cylindrocyclophane F pourrait provenir du diène **102** par double métathèse. Celui-ci pourrait être obtenu à partir de la molécule **103** par décarboxylation suivit de quelques transformations. Le diméthyle malonate **103** possédant la chaîne butyle avec la bonne stéréochimie absolue pourrait provenir de l'ouverture du cyclopropylmalonate **104** à l'aide du *n*-butyle cuprate. Ce dernier pourrait être obtenu par cyclopropanation énantiosélective du styrène **105**. Finalement, l'aryle pourrait être fonctionnalisé par ortholithiation et le méthyle avec la bonne stéréochimie absolue pourrait être obtenu à partir de cyclopropylalcool énantioenrichi **30**. Le TIPS pourrait être utilisé comme groupement protecteur de l'alcool, car il s'est avéré efficace dans les études précédentes.

Schéma 45. Rétrosynthèse du (-)-Cylindrocyclophane F



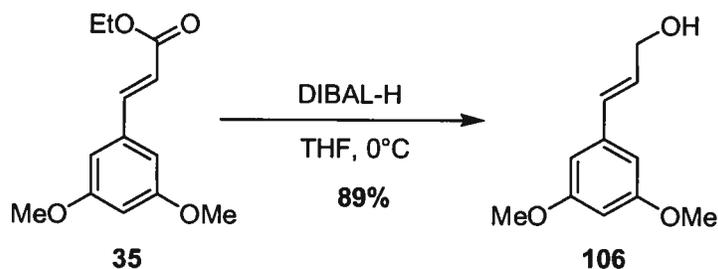
Il est important de souligner que la double métathèse prévue se situe entre les carbones 4 et 5 (Schéma 45) contrairement aux carbones 3 et 4 dans la synthèse de Smith III (Schéma 5).

4.3 Synthèse

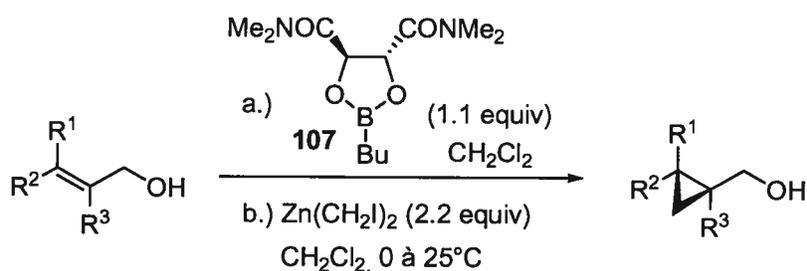
4.3.1 Cyclopropanation énantiosélective de l'alcool allylique

L'alcool allylique **106**, connu de la littérature,⁴⁵ a été choisi comme produit de départ. Celui-ci a été obtenu en traitant l'ester α,β -insaturé **35** avec l'hydrure de di-*tert*-butylaluminium avec un rendement de 89%. (Schéma 46).

Schéma 46. Synthèse de l'alcool allylique **106**



Ce substrat devait donc être cyclopropané énantiosélectivement. Dans notre groupe, une méthode de cyclopropanation énantiosélective utilisant le dioxaborolane **107** comme ligand chiral a été développée.⁴⁶

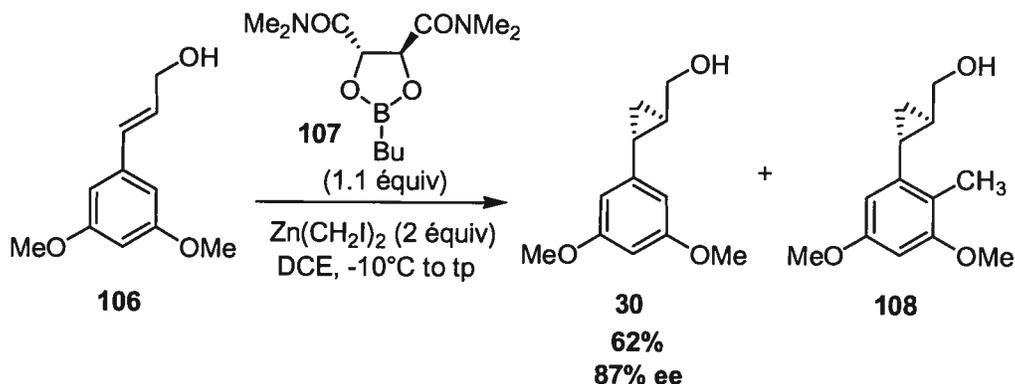
Tableau 9. Cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques^{46a}

Entrée	R ¹	R ²	R ³	Rdt (%)	ee (%)
1	H	Ph	H	95	94
2	H	3-MeOPh	H	>98	93
3	H	Pr	H	80	93
4	H	PhCH ₂ CH ₂	H	90	94
5	H	BnOCH ₂	H	87	94
6	H	Bu ₃ Sn	H	88	90
7	H	I	H	83	90
8	Bu ₃ Sn	H	H	73	90
9	I	H	H	90	93
10	Et	H	H	90	93
11	TBDPSOCH ₂	H	H	93	91
12	BnOCH ₂	H	H	93	91
13	Me	Me	H	85	94
14	H	Ph	Me	96	85
15	H	Et	CH ₂ OTIPS	>98	89
16	Me	Me	CH ₂ OTIPS	85	88

Cette méthode est très efficace et permet en général de cyclopropaner des alcools allyliques avec de très bons rendements et de très bons excès énantiomères (Tableau 9).

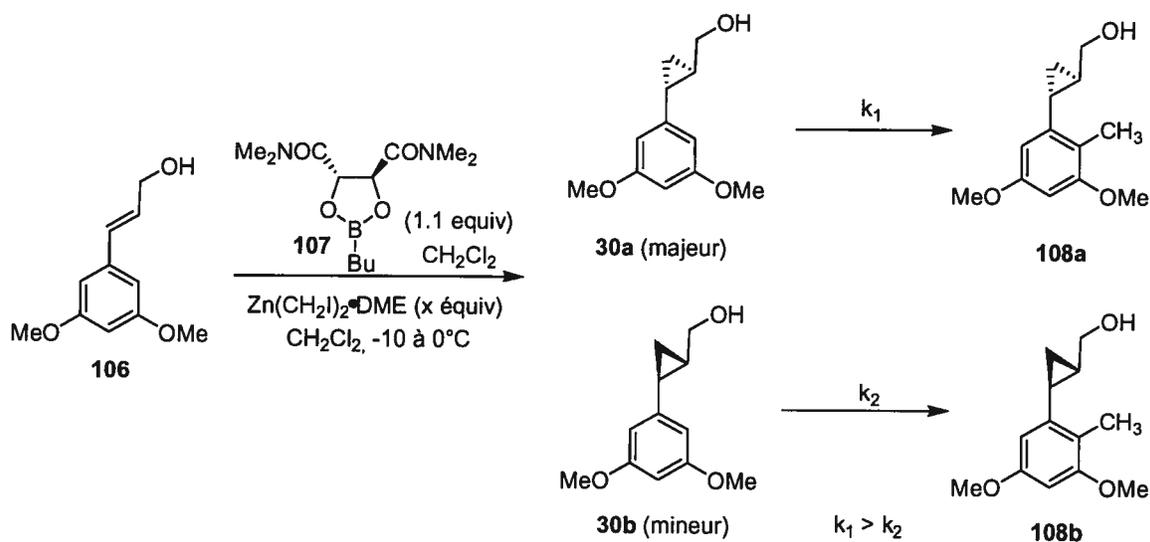
L'alcool allylique **106** a donc été traité par un carbénoïde de zinc (2 équivalents) en présence du dioxaborolane **107** pendant 5 heures (Schéma 47). Le cyclopropane **30** a pu être obtenu avec un rendement de 62% et un excès énantiomère de 87% ee (voir partie expérimentale pour toutes les conditions de séparation d'énantiomères).

Schéma 47. Formation du cyclopropyle méthanol **30**



Cependant, en analysant plus profondément cette réaction, une observation intéressante a été faite. En effet, comme le montre l'entrée 2 du Tableau 10, une réaction secondaire s'est produite et le produit de méthylation **108** a été obtenu.

Tableau 10. Cyclopropanation de l'alcool allylique **106**



Entrée	équiv	temps	ratio ^a			ratio ^a
			106/30/108	30a/30b	108a/108b	
1	2	3h	26:72:2	96:4	nd	96:4
2	2	5h	0:71:29	94:6	>99:1	96:4
3	3	5h	0:42:58	87:13	>99:1	96:4

^a Déterminé par RMN ^1H

En effet, à la fin de la réaction, le produit brut comportait un mélange du cyclopropane **30** et du cyclopropane méthylé **108** dans un ratio de 71:29. De plus, le ratio énantiomère du produit **30** était de 94:6 (88% ee) ce qui était plus bas que le résultat attendu. Effectivement, selon l'entrée 2 du Tableau 10, un substituant aryle avec un méthoxy en méta devrait donner un excès énantiomère d'au moins 90%.

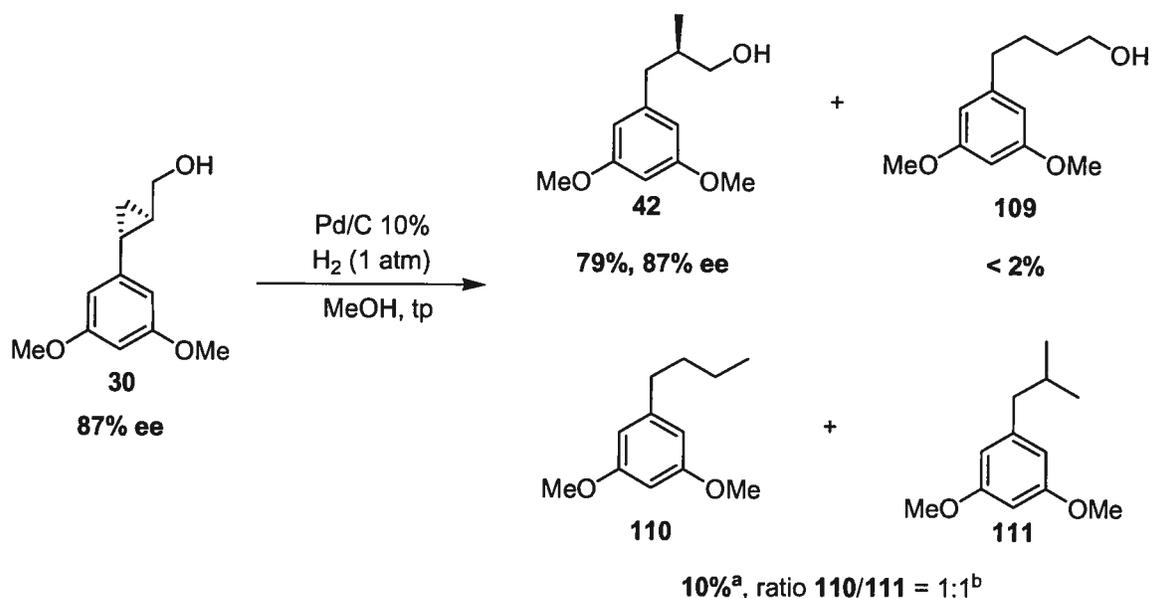
D'autre part, le ratio énantiomère du produit **108** était de >99 :1, ce qui était plutôt inattendu. Par contre, le ratio énantiomère des cyclopropanes **30a** + **108a** par rapports aux cyclopropanes **30b** + **108b** était de 96:4 (92% ee) soit le résultat attendu pour le cyclopropane **30**. Suite à l'analyse de ces résultats, il semble que la réaction de méthylation ne s'effectuait pas à la même vitesse pour chacun des deux énantiomères ce qui conduit à une résolution cinétique. Toutefois, le produit consommé plus rapidement était le produit désiré. Par conséquent, le rendement et l'excès énantiomère diminuaient en augmentant la quantité de **108** formé.

En effet, l'entrée 1 démontre que lorsqu'il n'y avait presque pas de produit de méthylation formé, le ratio énantiomère du cyclopropane **30** était de 96 :4 (92% ee), tandis que lorsqu'il y avait plus de produit **108** formé (entrée 3) le ratio énantiomère chutait à 87:13 (74% ee) sans toutefois affecter le ratio **30a+108a/30b+108b** qui restait à 96:4. Ceci signifie que le produit **30** se formait avec 92% ee pendant que l'énantiomère majoritaire de celui-ci réagissait sélectivement avec le carbénoïde de zinc pour former le produit **108** avec >98% ee. Ces résultats consolidaient avec la théorie de la résolution cinétique anti productive. Il est à noter d'une part qu'aucun produit de méthylation de l'alcool cinnamylique n'a été observé. D'autre part, il est connu dans la littérature la possibilité de méthyler un aryle riche en électron en passant par l'intermédiaire cyclopropane.⁴⁷

4.3.2 Ouverture du cyclopropyle méthanol

Ayant, le cyclopropyle méthanol **30** énantiométrique, il était maintenant possible de tester l'ouverture du cyclopropane utilisé à la section 2.4.2 afin de vérifier s'il y avait bien conservation de l'information stéréogénique. La molécule **30** a donc été traitée en présence de palladium sur charbon et d'hydrogène gazeux pendant 3 heures (Schéma 48).

Schéma 48. Ouverture du cyclopropane **30** énantiométrique



^a Considérant que les produits sont bien **110** et **111**.

^b Déterminé par RMN

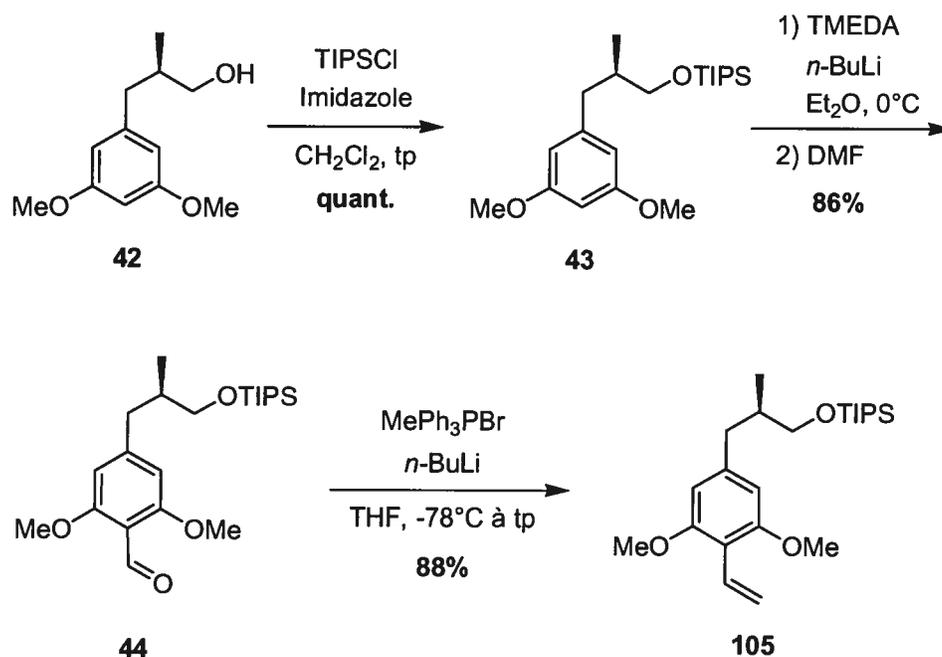
Comme montré à la section 2.4.2, Roje *et al.* avaient observé un ratio de 5.5:1 du produit avec le méthyle par rapport au produit d'élongation de chaîne.²³ Lors de l'ouverture du cyclopropane du substrat **30**, un peu moins de 2% du produit d'élongation de chaîne a été isolé. Par contre, un mélange 1:1 de ce qui semble être les isomères **110** et **111** a aussi été recueilli. Ces molécules, inséparables par chromatographie sur silice, ont été obtenues dans un rendement cumulatif de 10%.

Le produit désiré **42** a été isolé avec un rendement de 79% et un excès énantiomère de 87%, soit le même excès énantiomère que le produit de départ. Il y avait donc bien conservation de l'information stéréogénique, ce qui consolidait notre méthode pour installer le substituant méthyle avec la bonne stéréochimie absolue.

4.3.3 Synthèse du styrène

Ayant le méthyle installé, l'aryle devait être fonctionnalisé dans le but d'installer la chaîne butyle. Tel que décrit à la section 2.4.3, l'alcool **42** a été protégé à l'aide d'un groupement TIPS avec un rendement quantitatif. Le silane ainsi obtenu a été lithié en ortho des deux méthoxy puis parachevé à l'aide de DMF pour obtenir l'aldéhyde **44** avec un rendement de 86 % (section 2.4.3). Le styrène a finalement été obtenu par une réaction de Wittig avec un rendement de 88%.

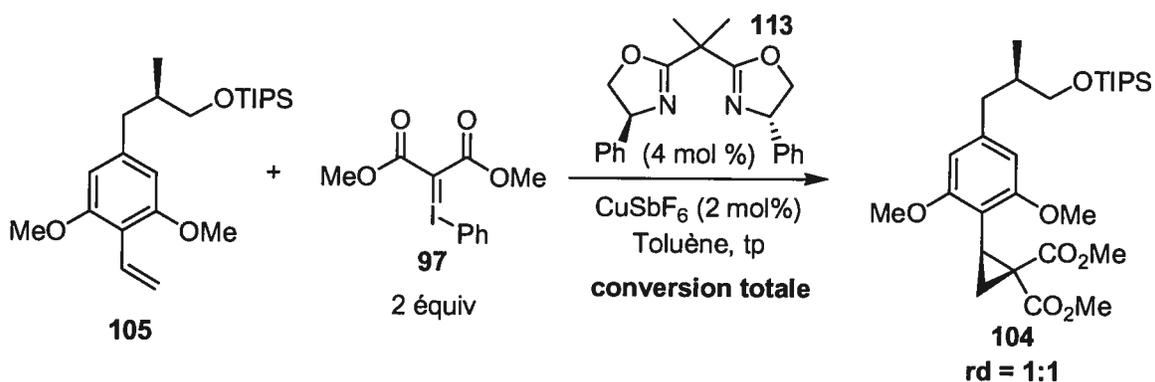
Schéma 49. Synthèse du styrène **105**



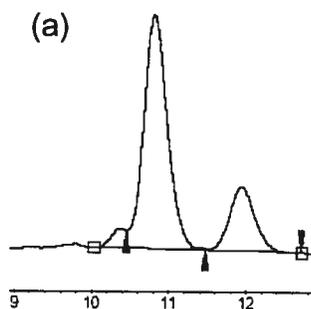
4.3.4 Synthèse du cyclopropylmalonate

Ayant le styrène **105** en main, celui-ci a été cyclopropané de façon diastéréosélective à l'aide de l'ylure d'iodonium **97** et du complexe cuivre bis(oxasoline) comme catalyseur (Schéma 50).⁴⁸ En effet, nos travaux préliminaires avaient démontré que la cyclopropanation du styrène dans ces conditions donnait le cyclopropane correspondant avec un ratio énantiomérique de 80:20.

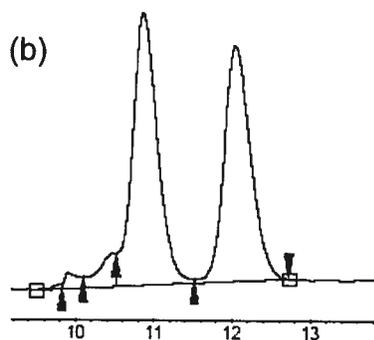
Schéma 50. Synthèse diastéréosélective du cyclopropane **104**



Mélange réactionnel



Après purification

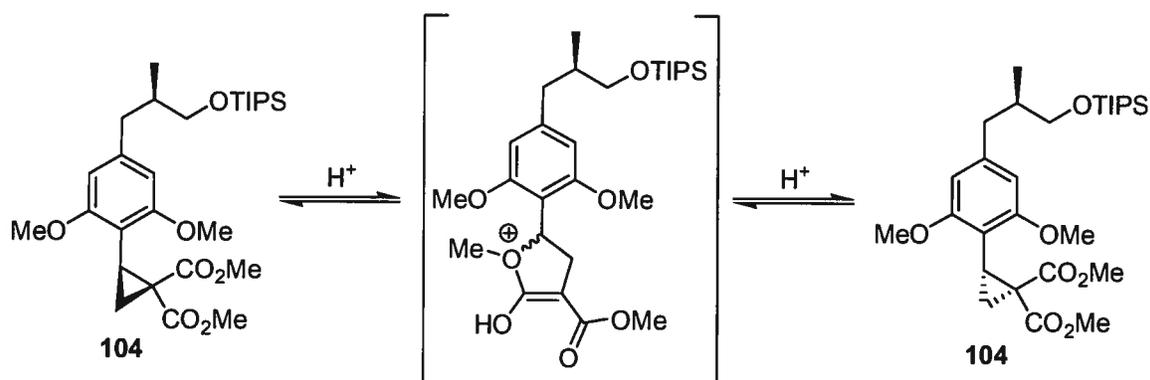


SFC : OD, iPrOH 5%, 150 bar, 2mL/min, 50°C

Figure 11. (a) Chromatogramme du mélange réactionnel après conversion totale. (b) Chromatogramme du mélange obtenu après purification.

Comme le montre la Figure 11, après conversion totale, le ratio diastéréoisomérique du produit **104** était d'environ 80:20. Malheureusement, après purification, il a été constaté que les deux diastéréoisomères avaient été obtenus dans un ratio de 1:1. Ce résultat décevant et inattendu pouvait s'expliquer car, ce cyclopropane étant de type D-A vicinaux, il était possible que celui-ci épimérise pendant la purification. En effet, au même titre que les nitrocyclopropylesters, il est possible qu'en milieu acide (silice) le cyclopropane se soit ouvert puis se soit refermé non sélectivement. Cette épimérisation a aussi été confirmée par RMN proton. Afin de contourner ce problème, il a été prévu d'essayer l'addition homo-1,4 directement sur le mélange réactionnel.

Schéma 51. Épimérisation



4.3.5 Ouverture du cyclopropylmalonate

Le styrène **105** a donc été soumis aux conditions de cyclopropanation diastéréosélective pour former le cyclopropylmalonate. Après avoir vérifié qu'il n'y avait plus de produit de départ, le butyle cuprate a été ajouté au mélange réactionnel et le produit d'addition homo-1,4 **103** a été obtenu avec un rendement de 62% (Schéma 52).

Il est à noter que la différence de ratios diastéréoisomères obtenus pour les produits **104** et **103** est sûrement due à l'incertitude des mesures causées par la mauvaise séparation des produits sur SFC ainsi que par la différence probable

des coefficients d'absorption des diastéréoisomères. D'autre part, les deux diastéréoisomères du produit **103** sont non différenciables par RMN.

Schéma 52. Formation du produit d'addition homo-1,4 **103**

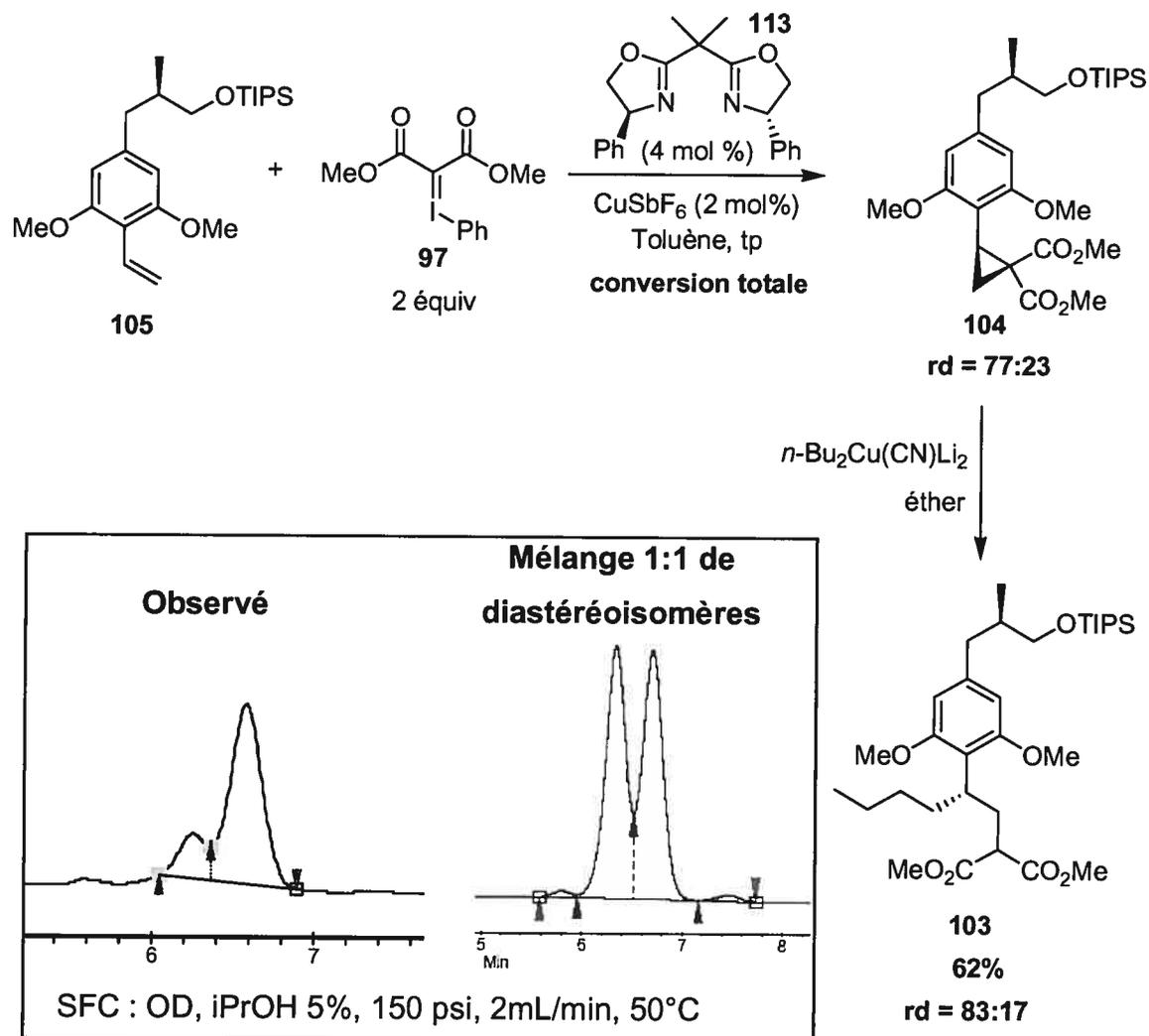


Figure 12. (a) Chromatogramme du produit **103** provenant de **104** avec un rd = 77:23. (b) Chromatogramme du produit **103** provenant de **104** avec un rd = 1:1.

Le cyclopropane **104** a donc été obtenu avec un ratio diastéréoisomérique d'environ 77:23 et le produit d'addition homo-1,4 a été obtenu avec un ratio diastéréoisomérique d'environ 83 :17 (Figure 12). Il y avait donc, tel que prévu,

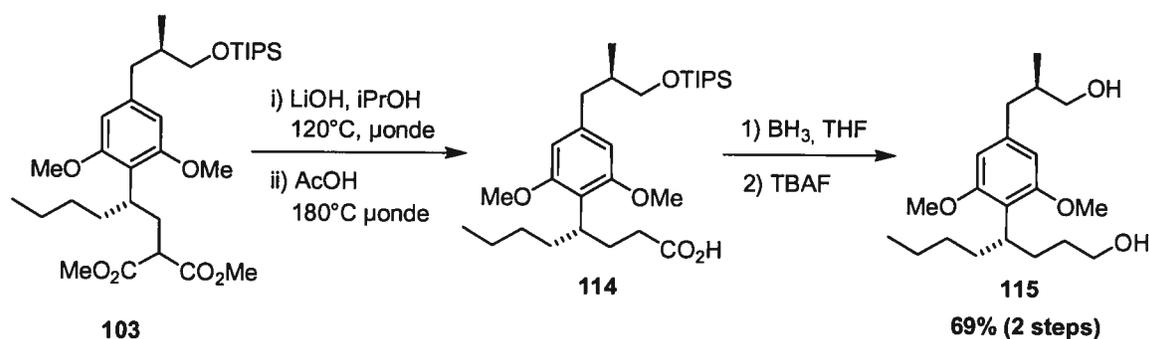
conservation de l'information stéréogénique lors de l'addition homo-1,4. Cela démontre que cette méthode pourra être utilisée pour introduire la chaîne butyle avec la bonne stéréochimie absolu, en choisissant l'énantiomère du ligand approprié. Cependant, afin d'obtenir une meilleure diastéréosélectivité, la méthode de cyclopropanation devra être optimisée.

Il est à noter que le diastéréoisomère majoritaire n'a pas encore été identifié. En effet, les centres chiraux étant très loins l'un de l'autre, il a été impossible de les différencier par RMN. Toutefois, comme les deux énantiomères du ligand sont connus, celui approprié pourra être éventuellement sélectionné.

4.3.6 Synthèse du styrène

Ayant le produit d'addition homo-1,4 **103**, il ne restait plus qu'à décarboxyler celui-ci pour obtenir le squelette du diène **102**, précurseur de la double métathèse. En traitant la molécule **103** en présence de LiOH dans l'isopropanol à 120°C sous l'action des micro-ondes, le dicarboxylate a pu être obtenu. L'addition d'acide acétique suivit d'un chauffage à 180°C sous l'action des micro-ondes a permis d'obtenir l'acide **114** (Schéma 53).

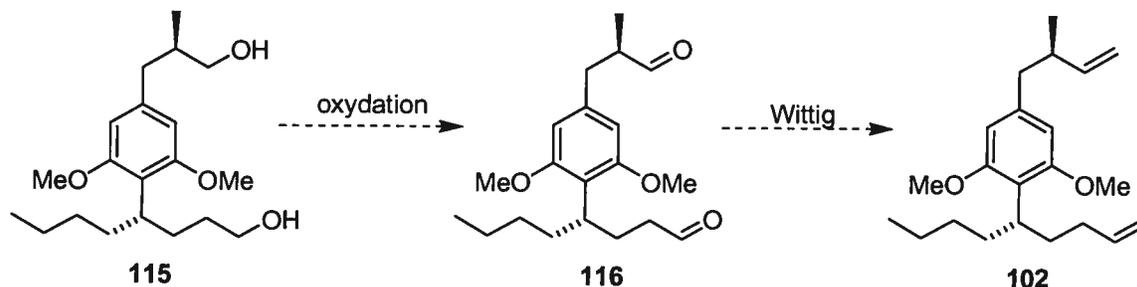
Schéma 53. Synthèse du diol **115**



Le diol **115** a pu être obtenu par une réduction au BH_3 suivit d'un traitement au TBAF avec un rendement de 69% sur deux étapes. Ayant maintenant le diol **115**,

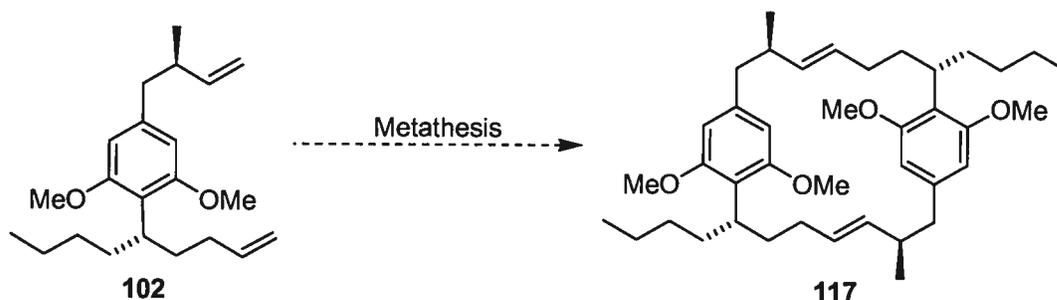
celui-ci pourra être oxydé pour former le dialdéhyde **116**. Ce dernier pourra être traité dans les conditions de Wittig pour obtenir le diène **102** (Schéma 54).

Schéma 54. Synthèse proposée du diène **102**



À ce moment, le macrocyle **117** pourra être obtenu par double métathèse. L'hydrogénation de celui-ci puis la déprotection permettra ensuite d'obtenir le cylindrocyclophane F (Schéma 55).

Schéma 55. Synthèse proposée du macrocyle **117**

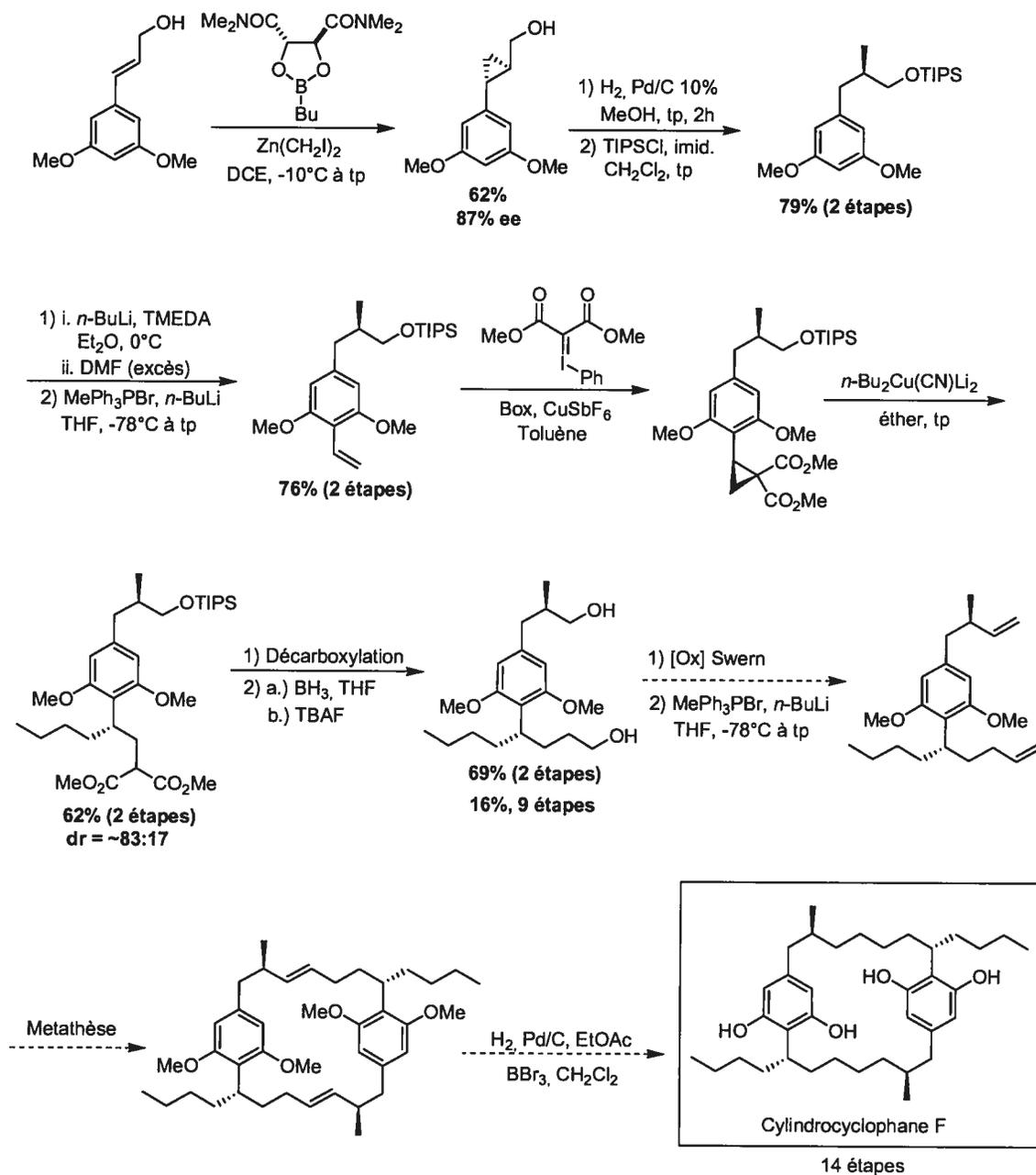


4.4 Conclusion

Le diol **115** a pu être obtenu en 9 étapes avec un rendement total de 16%, soit 82% de rendement en moyenne par étape. Il a donc été possible d'installer le méthyle et la chaîne butyle avec les bonnes stéréochimies relatives et absolues. Deux transformations simples devraient donner accès au diène **102**, soit le précurseur de la double métathèse. D'après les observations de Smith III, il est très probable que la double métathèse fonctionne.

Par conséquent, il est tout à fait probable que la synthèse totale du cylindrocyclophane F soit obtenue par la voie de synthèse présentée au Schéma 56.

Schéma 56. Voie proposée de synthèse du cylindrocyclophane F



Conclusion

Au cours de ce mémoire, des études synthétiques ont été réalisées afin de synthétiser le cylindrocyclophane F, un [7,7]paracyclophane naturel.

La possibilité d'utiliser la double oléfination de Takai comme méthode de macrocyclisation a été étudiée sur un substrat modèle. Malheureusement, les tests ont démontré que cette méthode ne semblait pas viable pour la synthèse du macrocycle. En effet, une réaction secondaire en compétition avec l'oléfination de Takai se produisait de façon importante, soit la formation d'un carbénoïde de chrome suivi d'une migration d'hydrure.

Par la suite, il a été déterminé qu'une cyclopropanation énantiosélective, à l'aide d'un dioxaborolane dérivé de l'acide tartrique, suivit d'une hydrogénation stéréospécifique permettait l'introduction du méthyle avec un bon contrôle de la stéréochimie relative et absolue. De plus, un cas intéressant de résolution cinétique a été étudié au cours de la cyclopropanation

Suite à ceci, plusieurs méthodes ont été testées pour installer la chaîne butyle avec un bon contrôle de la stéréochimie absolue. Dans un premier temps, des essais ont été tentés afin d'obtenir celle-ci par addition énantiosélective sur un nitroalcène ou par réduction énantiosélective d'un nitroalcène. Dans les deux cas, les substrats ne se sont pas avérés assez réactifs et donc malheureusement ces méthodes ne pouvaient être utilisées. Dans un deuxième temps, des essais ont été mis en oeuvre afin d'obtenir un produit d'addition homo-1,4 sur des cyclopropanes D-A. D'une part, le cyclopropylester ne s'est pas avéré assez réactif et, d'autre part, les nitrocyclopropylesters et les nitrocyclopropanes donnaient des produits de dégradation sous l'action du cuprate. Toutefois, l'addition homo-1,4 sur le dérivé cyclopropylmalonate s'est

avérée concluante et le produit d'addition homo-1,4 a pu être obtenu avec de bons rendements et avec conservation de l'information stéréogénique.

Finalement, un intermédiaire avancé, possédant le méthyle et la chaîne butyle avec les bonnes stéréochimies absolues, a pu être obtenu en 9 étapes avec un rendement total de 16%. Deux transformations simples devraient donner accès au précurseur de la double métathèse. Par conséquent, il est tout à fait probable que la synthèse totale du cylindrocyclophane F soit obtenue par la voie de synthèse proposée.

Cette synthèse devrait être achevée au cours de mon doctorat.

Partie Expérimentale

Notes générales

Les réactions sous atmosphère d'argon ont été effectuées avec de la verrerie séchée à la flamme et refroidie sous argon. Les solvants (THF, CH₂Cl₂, DMF, Et₂O, benzène, toluène, CH₃CN, hexanes) ont été séchés par un système de filtration de solvants GlassContour constitué de deux colonnes de zéolites sous pression d'argon. La triéthylamine, le chlorure de triméthylsilyle, la pyridine et la diisopropyléthylamine ont été distillés sur de l'hydrure de calcium. Le diméthoxyéthane (DME) a été distillé sur du sodium/benzophénone. Le diiodométhane a été lavé avec une solution de Na₂SO₃ et distillé sur du cuivre. Le diéthylzinc provient de chez AkzoNobel et a été utilisé sans aucune purification. Le BF₃•Et₂O a été distillé sur CaH₂ ou Ca(OH)₂. Les autres produits ou solvants sont de qualité réactif.

Les réactions exécutées à température supérieure à la température ambiante ont été chauffées à l'aide de bains d'huile.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (Merck GF-UV254, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence. Après l'élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : UV, iode/SiO₂, solution aqueuse de molybdate d'ammonium cérique (CAM) et solution aqueuse de permanganate de potassium. Les purifications par chromatographie éclair ont été réalisées avec le gel de silice Merck 9385 ou Silicycle (40-63 µm; 230-240 mesh).

Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 (Na). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante, et la concentration est exprimée en g/100 mL.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F et DEPT 135 ont été enregistrés sur les appareils Bruker AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 160 MHz) AV-400 (400 MHz, 100 MHz) et ARX-400 (400 MHz, 100 MHz, 213 MHz). Les déplacements chimiques pour les spectres ^1H sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne du solvant résiduel non deutéré (chloroforme, 7.26 ppm ou benzène, 7.16 ppm). L'analyse des spectres est présentée en spécifiant le déplacement chimique, suivie de la multiplicité, de la constante de couplage en Hz, de l'intégration et de l'assignation. Les déplacements chimiques des spectres ^{13}C sont exprimés en ppm en utilisant le pic central du deutérochloroforme (77.00 ppm) comme référence interne.

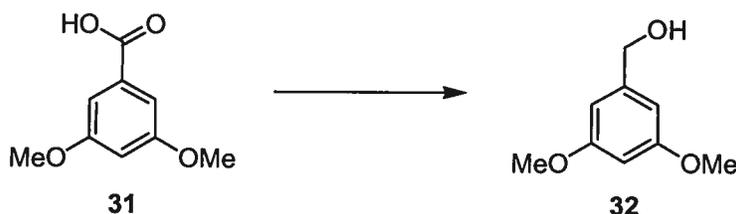
Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 783 ou un Perkin-Elmer Spectrum One. Les bandes d'absorption majeure sont exprimées en cm^{-1} . Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Büchi et n'ont pas été corrigés.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés purifiés par chromatographie avec des solvants qualité HPLC et séchés sous vide pendant au moins 24 heures. Les spectres de masse basse résolution ont été enregistrés soit au Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal sur un appareil de type Autospec Vg de géométrie EBEQQ, soit sur un appareil LC Agilent 110 équipé d'un détecteur UVV en utilisant les techniques d'ionisation "electrospray" ou APCI. Les masses exactes ont été déterminées sur un spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique d'impact électronique (EI) ou par "Fast Atom Bombardement" (FAB). Pour la masse, nous avons utilisé aussi un appareil LC Agilent 1100 équipé d'un "electrospray" ou d'un détecteur APCI. Purification de la cystothiazole et rapport E/Z déterminés à l'aide d'un LCMS (LC:liquid handler de chez Gilson, MS: MSQ Surveyor de chez Thermo Finigan). Colonne Alltech de type Prevail C 18 5μ , length:250 mm, ID:22mm.

Les excès énantiomères ont été déterminés à l'aide d'un instrument de chromatographie avec fluide supercritique équipé d'un détecteur UV de barrette de diodes. Les résultats sont présentés comme ceci : (type de colonne, éluant, débit, température du four, pression : temps de rétention).

La stéréochimie absolue des cyclopropanes **30** et **108** a été supposée par comparaison avec des produits similaires obtenus dans la littérature dans les mêmes conditions.⁴⁶

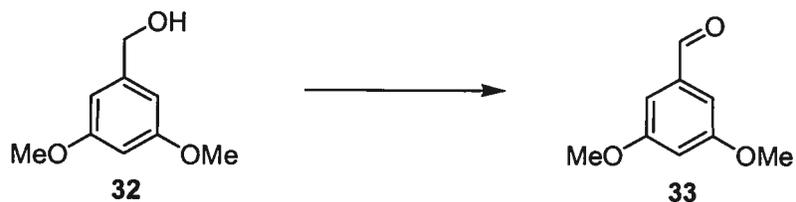
La stéréochimie du cyclopropane **104** a été supposée par comparaison avec des substrats similaires utilisés pour former des nitrocyclopropylester dans la littérature en utilisant le même ligand dans des conditions similaires.³⁷

(3,5-dimethoxyphenyl)methanol (32)

Dans un ballon de 2 L sous argon, l'acide **31** (100 g, 549 mmol) et de l'éther anh. (800 mL) sont ajoutés. Le mélange hétérogène est refroidi à 0°C (bain glace / eau) et le LiAlH₄ (25 g, 659 mmol) est ensuite ajouté en petites portions pendant 2 h, s'assurant à l'aide d'une sonde que la température ne dépasse jamais 20 °C. Le mélange est laissé réchauffer à température ambiante et agité pendant 15 h. Une gomme grise est formée à l'intérieur du mélange laiteux. La réaction est parachevée à l'aide de Na₂SO₄·10 H₂O (130 g). De l'eau (130 mL) est ensuite ajoutée puis une solution aqueuse de NaOH 2.5N (130 mL). La suspension crémeuse blanche est ensuite séchée à l'aide de Na₂SO₄ (500 g). Le mélange salin est ensuite filtré et lavé avec beaucoup d'éther puis concentré sous pression réduite pour obtenir 86 g d'un solide blanc. Le produit est purifié par trituration dans l'hexane pour obtenir l'alcool **32** (85.4 g, 93%) sous forme de solide blanc.

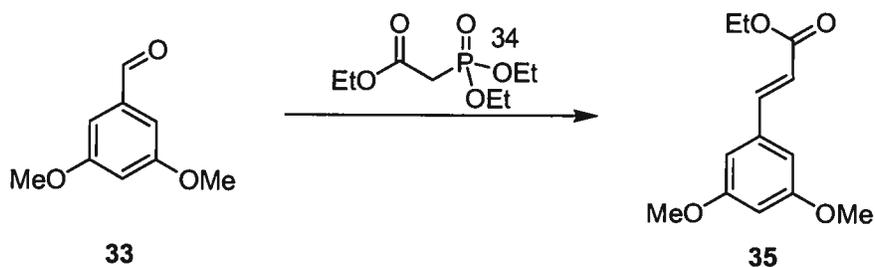
p. f. 43-46°C, (lit.⁴⁹ p. f. 42-43°C) ; R_f 0.32 (50% acétate d'éthyle / hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, 2xHAr), 6.39 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, HAr), 4.64 (s, 2H, CH₂OH), 3.80 (s, 6H, 2xOCH₃), 1.59 (br, 1H, OH); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 143.3, 104.2, 99.1, 64.4, 54.9; IR (solide) ν 3343, 2940, 2839, 1598, 1463, 1430, 1205, 1155; HRMS (ESI-TOF) calculé pour C₉H₁₂O₃ [M+H]⁺ : 169.086, trouvé : 169.085. Les données spectrales sont en accord avec celles de la littérature.⁴⁹

3,5-dimethoxybenzaldehyde (33)



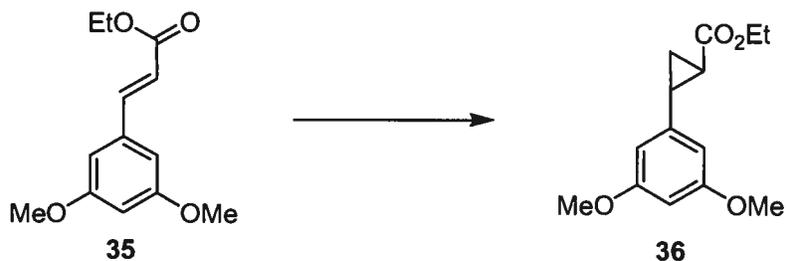
Dans un ballon de 250 mL sous argon, du CH_2Cl_2 anh. (60 mL) et le PDC (4.63 g, 12.3 mmol) sont ajoutés. Dans un autre ballon sous argon, l'alcool **32** (2.07 g, 12.3 mmol) et du CH_2Cl_2 anh. (10 mL) sont ajoutés. Cette solution est ajoutée à la suspension de PDC en 5 min et le ballon est ensuite rincé avec du CH_2Cl_2 anh. (5 mL). Le mélange noir opaque est agité pendant 20 h. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'éther, filtré sur célite, filtré sur silice et concentré sous pression réduite pour obtenir une huile incolore. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (20% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir **33** (1.94 g, 95%) sous forme de solide blanc.

p. f. 45-46°C, (lit.⁴⁹ p. f. 45-46°C) ; R_f 0.33 (20% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (s, 1H, CHO), 7.01 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H, 2x HAr), 6.70 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, HAr), 3.84 (s, 6H, 2x OCH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 191.9, 161.2, 138.3, 107.1, 107.0, 55.5; IR (solide) ν 3064, 2943, 2843, 1693, 1590, 1466, 1297, 1205, 1155, 1164; Les données spectrales sont en accord avec ceux de la littérature.⁴⁹

ethyl (2E)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)acrylate (**35**)

Dans un ballon de 1L sous argon, du MeCN anh. (300 mL), LiCl (5.6 g, 132 mmol) et le phosphonate **34** (21.7 mL, 108 mmol) sont ajoutés. Le mélange est refroidi à 0°C (bain de glace / eau) et la triéthylamine (16.8 mL, 120.4 mmol) est ajoutée. L'aldéhyde **33** (10.0 g, 60.2 mmol) est ensuite ajouté rapidement puis on laisse le mélange atteindre la température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 17 h au cours duquel un solide blanc précipite lentement. À la fin de la réaction, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau et de l'éther puis le mélange est acidifié avec une solution aqueuse de HCl 10%. La phase organique est extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées avec du MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10-30% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'ester **35** (13.9 g, 98%) sous forme d'un solide blanc.

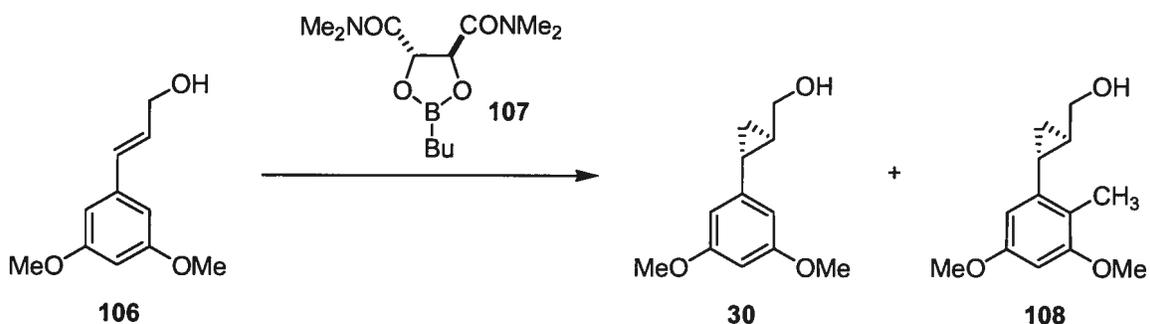
p. f. 45-46°C, (lit.⁵⁰ p. f. 45-46°C); R_f 0.55 (30% acétate d'éthyle / hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, J = 16 Hz, 1H, HAr), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 2H, 2xHAr), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H, CH=CH), 6.40 (d, J = 16 Hz, 1H, CH=CH), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.80 (s, 6H, 2xOCH₃), 1.33 (t, J = 7.2, 3H, OCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 160.9, 144.5, 136.3, 118.7, 105.8, 102.4, 60.5, 55.3, 14.3; IR (solide) ν 2938, 1709, 1639, 1591, 1458, 1428, 1280, 1206, 1175, 1156 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF) calculé pour C₁₃H₁₆O₄ [M+H]⁺ : 237.1121, trouvé : 237.1119; Anal. calculé pour C₁₃H₁₆O₄ : C, 66.09; H, 6.83; O, 27.09; trouvé : C, 65.90; H, 7.20. Les données spectrales sont en accord avec celles de la littérature.⁵⁰

ethyl 2-(3,5-dimethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (**36**)

Dans un ballon de 2L sous argon, l'oléfine **35** (12.0 g, 50.8 mmol), le Pd(dba)₂ (292 mg, 0.51 mmol) et de l'éther anh. (200 mL) sont ajoutés. Une solution de CH₂N₂ 0.32 M (250 mL, 81.3 mmol) (Attention : explosif) est ajoutée goutte à goutte sur une période de 5 min. Un dégagement d'hydrogène est observé. Le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir **36** (11.8 g, 93%) sous forme d'huile jaune.

R_f 0.20 (10% acétate d'éthyle / hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, *H*Ar), 6.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, 2x*H*Ar), 4.14 (dq, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.72 (s, 6H, 2xOCH₃), 2.47-2.42 (m, 1H, *H*cycloprop), 1.91-1.86 (m, 1H, *H*cycloprop), 1.57-1.52 (m, 1H, *H*cycloprop), 1.29-1.23 (m, 4H, *H*cycloprop + OCH₂CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 160.6, 142.3, 104.0, 98.1, 60.4, 55.0, 54.9, 26.1, 23.8, 16.7, 14.0; IR (film) ν 2938, 2839, 1719, 1405, 1291, 1204, 1179, 1149, 1063, 1024, 828 cm⁻¹; Anal. calculé pour C₁₄H₁₈O₄ : C, 67.18; H, 7.25; O, 25.57; trouvé : C, 67.52; H, 7.39.

[(1*R*,2*R*)-2-(3,5-dimethoxyphenyl)cyclopropyl]methanol (30**) et
 [(1*R*,2*R*)-2-(3,5-dimethoxy-2-methylphenyl)cyclopropyl]methanol (**108**)**

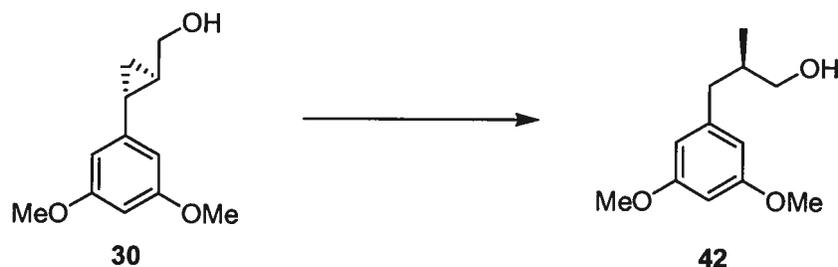


Dans un ballon de 1L sous argon, du CH₂Cl₂ anh. (90 mL) et du DME anh. (6.44 mL, 61.8 mmol) sont ajoutés. Le mélange est refroidi à -10°C (cryostat) et le Et₂Zn (6.36 mL, 61.8 mmol) est ajouté lentement. Le CH₂Cl₂ (10 mL, 124 mmol) est ensuite ajouté lentement et le mélange réactionnel est agité 10 min. Dans un vial de 20 mL, le dioxaborolane **107** et du CH₂Cl₂ anh. (10 mL) sont ajoutés. La solution est ensuite canulée dans le ballon de 1L et le vial est rincé avec du CH₂Cl₂ anh. (1 x 5 mL). Dans un ballon de 100 mL, l'alcool **106** et du CH₂Cl₂ (30 mL) sont ajoutés. La solution est ensuite canulée dans le ballon de 1L et le ballon est rincé avec du CH₂Cl₂ (1 x 15 mL). Le mélange réactionnel est agité entre -5°C et 0°C pendant 30 min. et le mélange est laissé à température ambiante et agité pendant 5 h. La réaction est parachevée en ajoutant une solution aqueuse de NH₄Cl saturée. Le mélange est acidifié avec une solution aqueuse de HCl 10% puis extrait 2 fois à l'éther. Une solution aqueuse de NaOH 2N et une solution aqueuse de H₂O₂ 30% sont ajoutées aux phases organiques combinées. Le mélange est agité vigoureusement pendant 10 min. La phase organique est par la suite lavée avec une solution aqueuse de HCl 10%, une solution aqueuse de NaHCO₃ sat. et de la saumure. La phase organique est séchée avec du MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour obtenir un mélange du cyclopropane **30** et du cyclopropane **108**. Le produit brut est

purifié par chromatographie sur gel de silice (30-50% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir le **30** (3.98 g, 62%) sous forme d'huile incolore.

30 : Les ee (87%) ont été déterminé par analyse SFC (Chiralcel OD, 10% MeOH, 2 mL/min, 40°C, 150 bar : t_r (minoritaire) 6.05 min, t_r (majoritaire) 6.47 min); R_f 0.32 (50% acétate d'éthyle / hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -56.1 (c 0.46, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.27 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, *HAr*), 6.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, 2x*HAr*), 3.72 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.61 (s, 1H, OH), 3.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂OH), 1.75-1.70 (m, 1H, *Hcycloprop*), 1.43-1.35 (m, 1H, *Hcycloprop*), 0.93-0.85 (m, 2H, H₂*cycloprop*); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 145.0, 103.6, 97.1, 65.4, 54.7, 24.8, 21.2, 13.5; IR (film) ν 3339, 3000, 2938, 2838, 1592, 1457, 1426, 1203, 1148, 1057, 1023, 830, 691 cm^{-1} . Les données spectrales sont en accord avec celles de la littérature.⁵¹

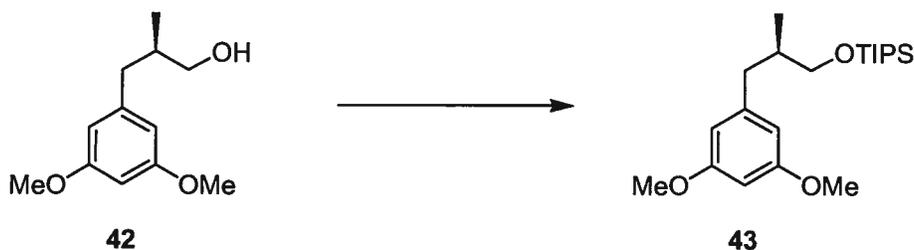
108 : Les ee (> 99%) ont été déterminé par analyse SFC (Chiralcel OD, 10% MeOH, 2 mL/min, 40°C, 150 bar : t_r (majoritaire) 11.5 min, t_r (minoritaire) 13.6 min). Huile incolore; R_f 0.32 (50% acétate d'éthyle / hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -51.1 (c 0.44, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.34 (d, $J = 2.4$ Hz, *HAr* en ortho du cyclopropyle), 6.21 (d, $J = 2.4$ Hz, *HAr* en ortho des deux méthoxyles), 3.80-3.73 (m, 7H, 2xOCH₃ et CH_aH_bOH), 3.60 (dd, $J = 10.8, 7.0$ Hz, CH_aH_bOH), 2.22 (s, 3H, CH₃Ar), 1.86-1.79 (m, 2H, ArCH*cycloprop*), 1.41-1.33 (m, 1H, CH₂CH*cycloprop*), 0.93-0.86 (m, 2H, CH₂*cycloprop*); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 158.1, 141.5, 118.3, 103.0, 96.0, 66.6, 55.5, 55.2, 23.2, 19.9, 11.8, 10.9; IR (film) ν 3342, 2998, 2935, 2836, 1602, 1587, 1456, 1420, 1201, 1146, 1086, 1025.

(2R)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-methylpropan-1-ol (42)

Dans un ballon de 1 L, le cyclopropane **30** (3.98 g, 19.1 mmol), du palladium sur charbon 10% (2.0 g, 5% p/p) et du méthanol (95 mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est mis sous vide et purgé 3 fois avec de l'hydrogène. Le mélange est ensuite agité pendant 3 h sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Les suspensions noires sont ensuite filtrées sur Celite™ et le filtrat est concentré. L'huile incolore résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'alcool **42** (2.9 g, 73%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.19 (30% acétate d'éthyle / hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 9.6 (c 0.39, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, $2x\text{HAr}$), 6.31 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, HAr), 3.46-3.57 (m, 2H, CH_2OH), 3.79 (s, 6H, $2x\text{OCH}_3$), 2.70 (dd, $J = 13.2, 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$), 2.36 (dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$), 1.99-1.92 (m, 1H, CHCH_3), 1.42 (br, 1H, OH), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 143.1, 107.2, 97.8, 67.7, 55.2, 40.1, 37.6, 16.5; IR (film) ν 3348, 2927, 2837, 1595, 1460, 1429, 1205, 1149, 1056; Les données spectrales sont en accord avec celles de la littérature.⁵²

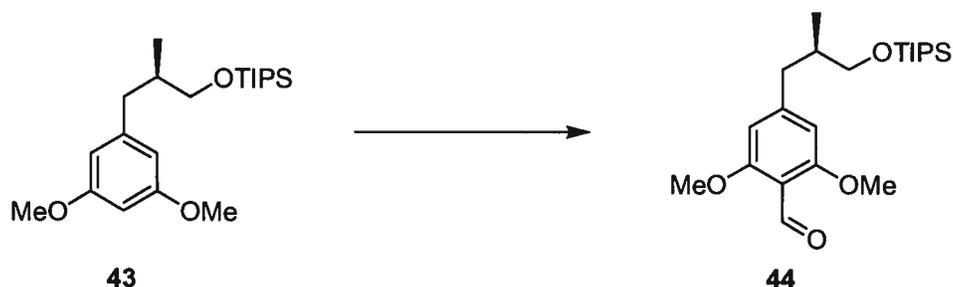
{[(2*R*)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-methylpropyl]oxy}(triisopropyl)silane (43)



Dans un ballon de 500 mL sous argon, l'alcool **42** (2.9 g, 14 mmol), du CH₂Cl₂ anh. (70mL), l'imidazole (2.32 g, 34 mmol) et finalement le TIPSCI (6.4 mL, 30 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h pour obtenir une solution jaunâtre avec un précipité blanc. Le mélange réactionnel est filtré sur silice, élué avec 500 mL de 20 % acétate d'éthyle / hexane et concentré. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (5% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'éther silylique **43** (5.05 g, 99%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.60 (20% acétate d'éthyle / hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 0.3 (c 0.88, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (d, J = 2.4 Hz, 2H, 2xHAr), 6.33 (t, J = 2.4 Hz, 1H, HAr), 3.79 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.60-3.53 (m, 2H, CH₂OTIPS), 2.84 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H, CH_aH_bAr), 2.31 (dd, J = 13.2, 8.4 Hz, 1H, CH_aH_bAr), 1.98-1.93 (m, 1H, CHCH₃), 1.16-1.05 (m, 21H, OTIPS), 0.92 (d, 6.8 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 143.7, 107.2, 97.7, 67.8, 55.1, 39.9, 38.1, 18.0, 16.5, 12.0; IR (film) ν 2941, 2864, 1595, 1461, 1205, 1151, 1060.

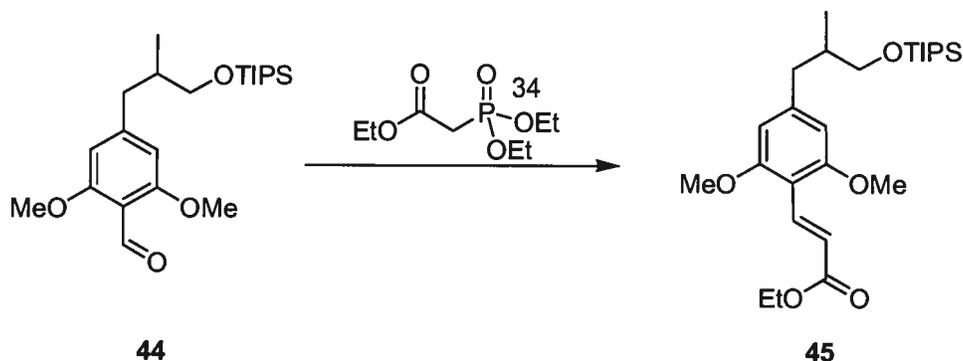
**2,6-dimethoxy-4-((2*R*)-2-methyl-3-
[(triisopropylsilyl)oxy]propyl)benzaldehyde (**44**)**



Dans un ballon de 250 mL sous argon, le TMEDA (2.2 mL, 15 mmol) et l'éther anh. (50 mL) sont ajoutés. La solution est refroidie à 0°C (bain glace / eau). Le *n*-BuLi 1.72 M (8.5 mL, 15 mmol) est ensuite ajouté et le mélange est agité pendant 15 min à 0°C. Dans un ballon de 100 mL sous argon, l'éther silylique **43** (4.87 g, 13 mmol) et de l'éther anh. (10 mL) sont ajoutés et la solution est canulée dans le ballon de 250 mL. Le ballon de 100 mL est rincé à l'éther anh. (5 mL). Le mélange réactionnel est laissé réchauffer à température ambiante et agité pendant 1 h. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et le DMF (10 mL, 130 mmol) est ajouté très rapidement. Une solution de NH₄Cl sat. est ensuite ajoutée et le mélange est extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées à l'eau, lavées à la saumure, séchées au MgSO₄, filtrées et concentrées pour obtenir une huile jaune. L'huile est ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice (20% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'aldéhyde **44** (4.44 g, 86%) sous forme d'une huile incolore.

R_f 0.24 (20% acétate d'éthyle / hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 0.8 (c 0.36, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10.4 (s, 1H, CHO), 6.38 (s, 2H, 2xHAr), 3.86 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.58-3.49 (m, 2H, CH₂OTIPS), 2.85 (dd, $J = 13.2, 5.6$ Hz, 1H, CH_aH_bAr), 2.36 (dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz, 1H, CH_aH_bAr), 2.00-1.91 (m, 1H, CHCH₃), 1.12-1.02 (m, 21 H, OTIPS), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 188.9, 162.1, 151.0, 112.3, 104.7, 67.5, 55.9, 40.7, 37.9, 18.0, 16.5, 11.9; IR (film) ν 2941, 2864, 1686, 1606, 1572, 1460, 1407, 1240, 1127.

**ethyl (2E)-3-(2,6-dimethoxy-4-{2-methyl-3-
[(triisopropylsilyl)oxy]propyl}phenyl)acrylate (45)**

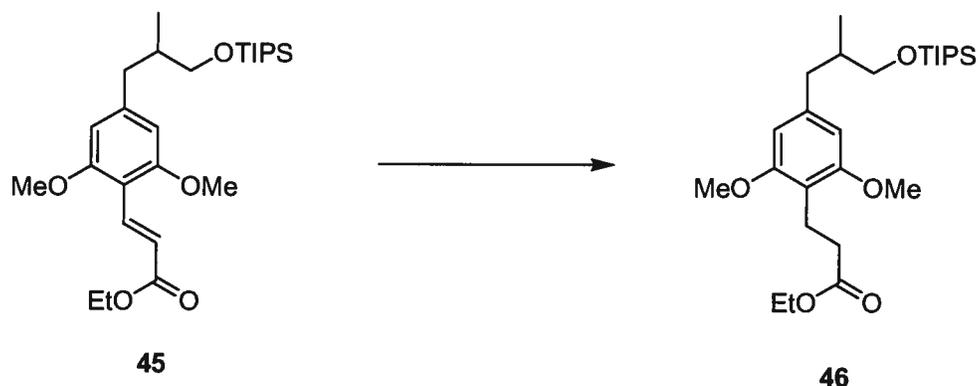


Dans un ballon de 250 mL sous argon, le LiCl (1.74 g, 41.4 mmol), le phosphonate **34** (6.81 mL, 33.8 mmol) et du MeCN anh. (80 mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C (bain de glace / eau) et la triéthylamine (5.50 mL, 39.5 mmol) est ajoutée. Dans un autre ballon sous argon, l'aldéhyde **44** (7.40 g, 18.8 mmol) et du MeCN anh. (10 mL) sont ajoutés. La solution de d'aldéhyde **44** est ensuite canulée dans l'autre mélange et le ballon est rincé avec du MeCN anh. (5 mL). Le mélange est agité pendant 22 h. Une solution aqueuse de NH₄Cl sat. est ajoutée et le mélange est extrait 3 fois à l'éther puis les phases organiques combinées sont lavées 2 fois à l'eau, lavées à la saumure, séchées au MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'oléfine **45** (7.15 g, 82%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.29 (10% acétate d'éthyle / hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, CH=CHAr), 6.83 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H, CH=CHAr), 6.37 (s, 2H, 2xHAr), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.85 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.59-3.48 (m, 2H, CH₂OTIPS), 2.83 (dd, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H, CH_aCH_bAr), 2.34 (dd, *J* = 13.4, 6.0 Hz, 1H, CH_aCH_bAr), 1.98-1.89 (m, 1H, CHCH₃), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.13-1.01 (m, 21H, TIPS), 0.98 (d, *J* = 7.2 Hz, CHCH₃);

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 159.7, 145.5, 135.5, 119.4, 109.8, 104.6, 67.5, 59.9, 55.5, 40.3, 38.0, 18.0, 16.5, 14.4, 11.9; Anal. calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$: C, 67.20; H, 9.54; O, 17.21; Si, 6.04; trouvé : C, 67.11; H, 9.76.

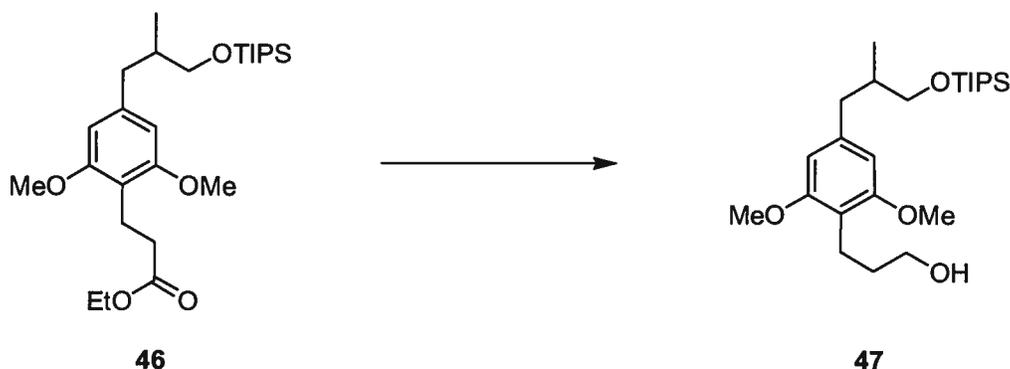
**3-(2,6-dimethoxy-4-{2-methyl-3-
[(triisopropylsilyloxy)propyl]phenyl}propanoate (46)**



Dans un ballon de 250 mL, l'oléfine **45** (3.64 g, 7.8 mmol), le méthanol (40 mL) et le palladium sur charbon 10% (1.82 g, 5% p/p) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est mis sous vide et purgé 3 fois avec de l'hydrogène. Le mélange est ensuite agité pendant 2 h sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Les suspensions noires sont ensuite filtrées sur silice et le filtrat est concentré pour obtenir l'ester **46** brut (3.52 g, 97%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.30 (10% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.34 (s, 2H, 2xHAr), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.78 (s, 6H, 2x OCH_3), 3.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2OTIPS), 2.96-2.90 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.81 (dd, $J = 13.4, 5.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$), 2.48-2.43 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.30 (dd, $J = 13.4, 8.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$), 1.97-1.86 (m, 1H, CHCH_3), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.15-0.97 (m, 21H, OTIPS), 0.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 157.8, 140.6, 114.0, 104.4, 67.7, 60.0, 55.4, 40.0, 38.0, 33.6, 18.4, 17.9, 16.5, 14.1, 11.9; IR (film) ν 2941, 2865, 1734, 1608, 1586, 1455, 1419, 1156, 1117, 882. Anal. calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$: C, 66.91; H, 9.93; O, 17.14; Si, 6.02; trouvé : C, 67.23; H, 10.32.

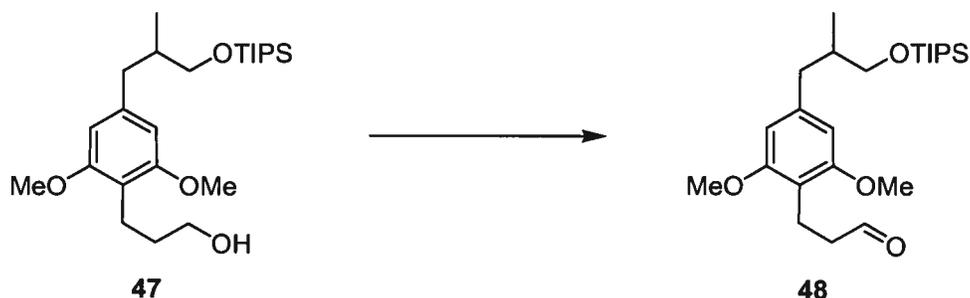
**3-(2,6-dimethoxy-4-{2-methyl-3-
[(triisopropylsilyl)oxy]propyl}phenyl)propan-1-ol (47)**



Dans un ballon de 250 mL sous argon, l'ester **46** (3.52 g, 7.54 mmol) et de l'éther anh. (40 mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C (bain glace / eau). Le LiAlH₄ est ensuite ajouté en petites portions (427 mg, 11.3 mmol). Des dégagements d'hydrogène sont observés. Le mélange réactionnel est ensuite laissé réchauffer à température ambiante et agité pendant 30 min. La réaction est parachevée en ajoutant du Na₂SO₄·10 H₂O (34 g). Le mélange est dilué avec de l'éther, filtré et concentré pour obtenir l'alcool **47** brut (3.04 g, 95%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.39 (30% éthyle acétate / hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.38 (s, 2H, 2xHAr), 3.81 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂OTIPS), 3.47 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂OH), 2.82 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H, CH_aH_bAr), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂CH₂Ar), 2.58 (br, 1H, OH), 2.34 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H, CH_aH_bAr), 1.98-1.89 (m, 1H, CHCH₃), 1.80-1.73 (m, 2H, CH₂CH₂OH), 1.15-1.03 (m, 21H, OTIPS), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.9, 140.4, 114.5, 104.7, 67.7, 61.3, 55.6, 40.0, 38.2, 31.3, 18.0, 16.6(2), 11.9; IR (film) ν 3393, 2941, 2865, 1609, 1586, 1455, 1419, 1119.

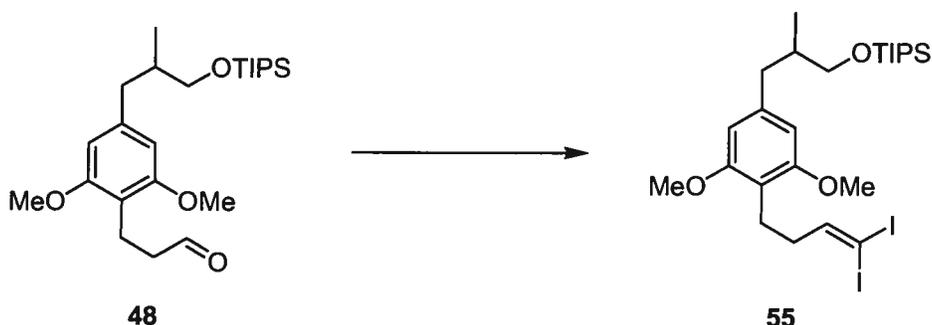
**3-(2,6-dimethoxy-4-{2-methyl-3-
[(triisopropylsilyl)oxy]propyl}phenyl)propanal (48)**



Dans un ballon de 250 mL sous argon, l'alcool **47** (2.56 g, 6.03 mmol), du CH_2Cl_2 anh. (40 mL) et du PDC (2.60 g, 6.91 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 h et devient noir-brun opaque. De la silice est ajoutée à la réaction et le mélange est concentré pour faire un dépôt solide. Celui-ci est directement utilisé pour la purification par chromatographie sur gel de silice (10% éthyle acétate / hexane) pour obtenir l'aldéhyde **48** (1.36 g, 54%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.34 (10% éthyle acétate / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (t, J = 2.2 Hz, 1H, CHO), 6.36 (s, 2H, 2xHAr), 3.79 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.59-3.52 (m, 2H, CH₂OTIPS), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH₂CHO), 2.82 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 1H, CH_aH_bAr), 2.55 (td, J = 7.6, 2.4 Hz, 2H, CH₂CHO), 2.32 (dd, J = 13.2, 8.4 Hz, 1H, CH_aH_bAr), 1.95-1.90 (m, 1H, CHCH₃), 1.16-1.03 (m, 21H, OTIPS), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 203.7, 157.6, 140.9, 113.5, 104.4, 67.6, 55.3, 43.3, 40.0, 38.1 17.9, 16.5, 15.9, 11.9; IR (film) ν 2941, 2865, 1724, 1609, 1587, 1456, 1420, 1129.

{3-[4-(4,4-diiodobut-3-enyl)-3,5-dimethoxyphenyl]-2-methylpropoxy}(triisopropyl)silane (55)

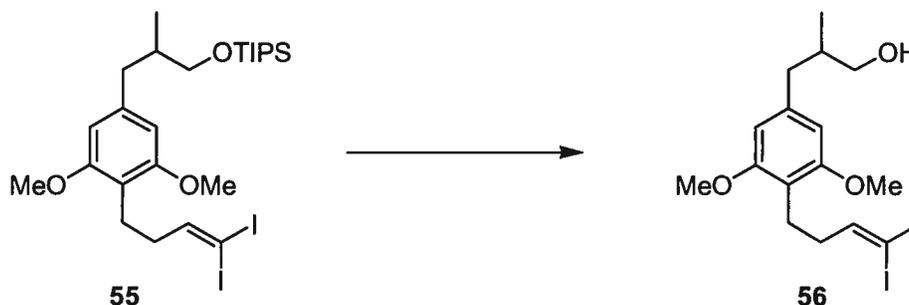


Dans un ballon de 100 mL sous argon, du diiode (812 mg, 3.22 mmol) et du THF anh. (10 mL) sont ajoutés. La solution brune est ensuite refroidie à -78°C (bain acétone / glace sèche). Une solution de LiHMDS 1.0 M dans le THF (7.04 mL, 7.04 mmol) est additionnée lentement et la solution devenue jaune est agitée 5 min. Le $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{I}$ (536 μL , 3.22 mmol) est ensuite ajouté lentement et la solution devenue brune est agitée 10 min. Dans un ballon de 25 mL sous argon, l'aldéhyde **48** (1.36 g, 3.22 mmol) et du THF anh. (5 mL) sont ajoutés. Cette solution est ensuite additionnée lentement dans le ballon de 100 mL. Le ballon de 25 mL est rincé avec du THF anh. (2 mL). La solution jaune est agitée pendant 30 min. La réaction est parachevée en ajoutant de l'eau à -78°C , en diluant avec de l'acétate d'éthyle et en laissant le mélange réchauffer à température ambiante. Une solution de NH_4Cl sat. est ajoutée et le mélange est extrait 2 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées au MgSO_4 , filtrées et concentrées pour obtenir une huile brune. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% éther / hexane) pour obtenir l'oléfine **55** (1.55 g, 72%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.81 (30% éthyle acétate / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{Cl}_2$), 6.35 (s, 2H, $2 \times \text{HAr}$), 3.81 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H, CH_2OTIPS), 2.82 (dd, $J = 13.2, 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$), 2.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.33 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{Ar}$), 2.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 1.98-1.89 (m, 1H, CHCH_3), 1.14-1.05 (m, 21H, OTIPS),

0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.8, 153.8, 140.7, 114.0, 104.5, 67.7, 55.5, 40.0, 39.1, 38.1, 20.3, 17.9, 16.5, 11.9, 10.2; IR (film) ν 2940, 2864, 1608, 1587, 1455, 1419, 1124.

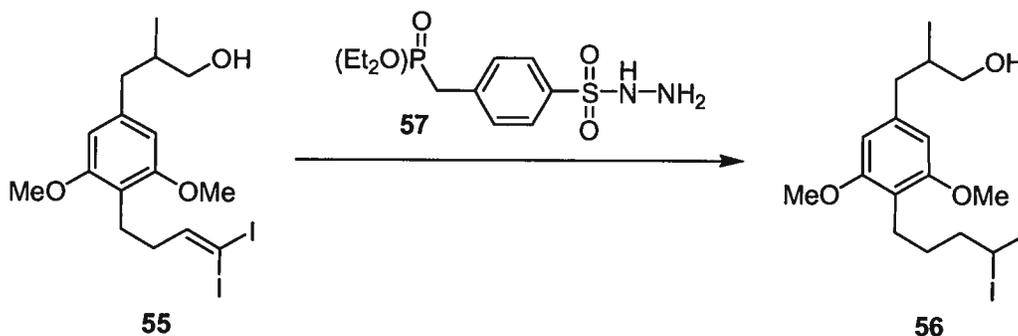
3-[4-(4,4-diiodobut-3-enyl)-3,5-dimethoxyphenyl]-2-methylpropan-1-ol (56)



Dans un ballon de 50 mL muni d'un réfrigérant, l'éther silylique **55** (1.28 g, 1.90 mmol) et une solution de HCl 1% dans 95 % éthanol / eau (10 mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C et agité pendant 1.25 h. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite et l'huile résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'alcool **56** (881 mg, 90%) sous forme d'huile orange-jaune.

R_f 0.18 (30% éthyle acétate / hexane); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{Cl}_2$), 6.35 (s, 2H, $2x\text{HAr}$), 3.81 (s, 6H, $2x\text{OCH}_3$), 3.58-3.46 (m, 2H, CH_2OH), 2.76-2.70 (m, 3H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{ArCH}_2\text{CH}_2$), 2.38 (dd, $J = 13.4, 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{ArCH}_2\text{CH}_2$), 2.14-2.06 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{ArCH}_2\text{CH}_2$), 2.02-1.91 (m, 1H, CHCH_3), 1.68 (s, 1H, OH), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 153.7, 140.1, 114.3, 104.4, 67.6, 55.7, 55.6, 40.3, 39.1, 37.7, 20.1, 16.6, 10.5; IR (film) ν 3342, 2931, 1608, 1585, 1453, 1419, 1121; HRMS (ESI-TOF) calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{I}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.9731, trouvé : 216.9733.

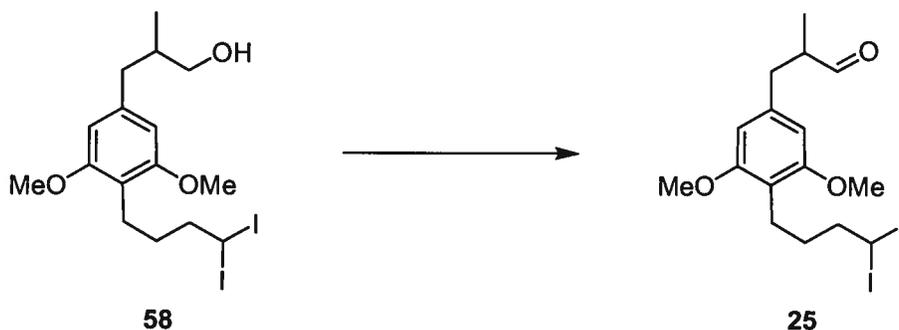
3-[4-(4,4-diiodobutyl)-3,5-dimethoxyphenyl]-2-methylpropan-1-ol (**56**)



Dans un ballon de 10 mL muni d'un réfrigérant, l'alcool **55** (678 mg, 1.31 mmol), l'hydrazine **57** (423 mg, 1.31 mmol) et du σ -xylène (1.3 mL) sont ajoutés. Le mélange est ensuite emmené à reflux (160°C) et agité pendant 10 min. La réaction est refroidie à température ambiante et l'hydrazine **57** (423 mg, 1.31 mmol) est encore ajoutée. Le mélange est ensuite chauffé à reflux (160°C) et agité pendant 10 min. La réaction est refroidie à température ambiante et l'hydrazine **57** (2 x 423 mg, 2 x 1.31 mmol) est ajoutée deux autres fois suivant le processus décrit plus haut. Le mélange réactionnel brun foncé est ensuite directement purifié par chromatographie sur gel de silice (30% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir le diiodobutane **56** (481 mg, 71%) sous forme de poudre beige. La poudre beige est purifiée par trituration dans l'hexane pour obtenir une poudre blanche utilisée pour la caractérisation.

p. f. 75-77°C; R_f 0.19 (30% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.35 (s, 2H, 2xHAr), 5.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHI₂), 3.81 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.58-3.48 (m, 2H, CH₂OH), 2.72 (dd, $J = 13.6, 6.0$ Hz, 1H, CH_aH_bArCH₂CH₂), 2.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂ArCH₂CH₂), 2.42-2.32 (m, 3H, CH_aH_bArCH₂CH₂ + CH₂CHI₂), 2.01-1.92 (m, 1H, CHCH₃), 1.57 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.30 (br, 1H, OH), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 139.9, 115.0, 104.4, 67.7, 55.6, 47.9, 40.3, 37.7, 31.0, 20.1, 16.6, -23.9; IR (solide) ν 3341, 2931, 2834, 1607, 1584, 1452, 1418, 1143, 1116; Anal. calculé pour C₁₆H₂₄I₂O₃ : C, 37.09; H, 4.67; I, 48.98; O, 9.26; trouvé : C, 37.14; H, 4.57.

3-[4-(4,4-diiodobutyl)-3,5-dimethoxyphenyl]-2-methylpropanal (**25**)

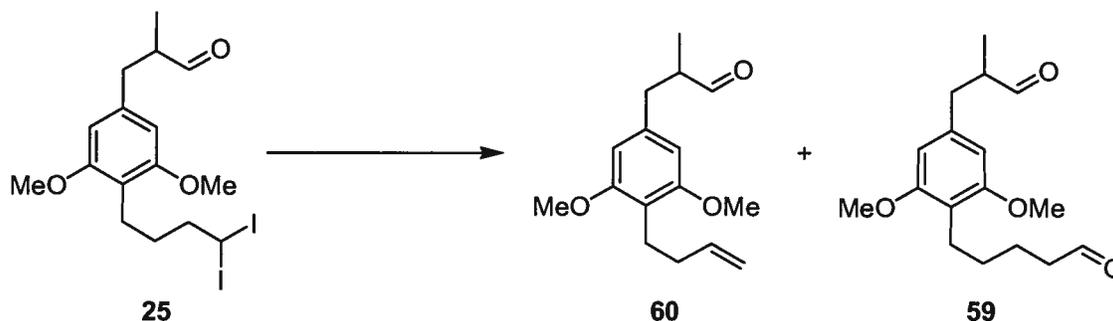


Dans un ballon de 10 mL sous argon, le chlorure d'oxalyle (71 μ L, 0.82 mmol), du CH_2Cl_2 anh. (2 mL) et du DMSO (116 μ L, 1.63 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidie à -78°C (bain acétone / glace sèche). Dans un autre ballon sous argon, l'alcool **58** (384 mg, 0.74 mmol) et du CH_2Cl_2 anh. (0.5 mL) sont ajoutés. Cette solution est additionnée lentement dans le ballon de 10 mL et le mélange réactionnel est agité pendant 10 min à -78°C . La triéthylamine (516 μ L, 3.7 mmol) est ensuite ajoutée lentement. La réaction est parachevée à l'aide d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. à -78°C puis laissée réchauffer à température pièce. Le mélange est ensuite extrait 3 fois au CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées sont ensuite lavées à la saumure, séchées au MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'aldéhyde **25** (344 mg, 90%) sous forme de poudre blanche.

p. f. $59-61^\circ\text{C}$; R_f 0.52 (30% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, CHI), 6.34 (s, 2H, $2\times\text{HAr}$), 5.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHI_2), 3.80 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 3.05 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H, $\text{MeCHCH}_a\text{H}_b\text{ArCH}_2$), 2.74-2.54 (m, 4H, $\text{MeCHCH}_a\text{H}_b\text{ArCH}_2$), 2.34 (dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 2H, CH_2CHI_2), 1.57 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHI}_2$), 1.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 204.4, 158.1, 138.0, 115.6, 104.3, 55.7, 48.0, 37.2, 31.0, 20.2, 13.4; IR (solide) ν 2932, 2834, 1725, 1608, 1586,

1454, 1420, 1144, 1119; Anal. calculé pour $C_{16}H_{22}I_2O_3$: C, 37.23; H, 4.30; I, 49.17; O, 9.30; trouvé : C, 37.35; H, 4.28.

**3-(4-but-3-enyl-3,5-dimethoxyphenyl)-2-methylpropanal (60) et
5-[2,6-dimethoxy-4-(2-methyl-3-oxopropyl)phenyl]pentanal (59)**



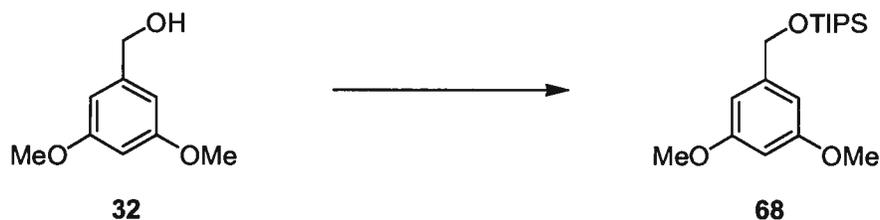
Dans un ballon de 25 mL sous argon, le CrCl_2 (221 mg, 1.80 mmol) et du DMF anh. dégazé (15 mL) sont ajoutés. Dans un ballon en forme de cœur de 10 mL sous argon, l'aldéhyde **25** (80 mg, 0.15 mmol) et du DMF anh. dégazé (1 mL) sont ajoutés. La solution est dégazée pendant 15 min. en faisant buller de l'argon. Cette solution est ensuite ajoutée lentement dans le ballon de 25 mL pendant 45 min à l'aide d'une pompe seringue. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 19 h. La réaction est parachevée en ajoutant de l'eau et le mélange est extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées 2 fois à l'eau, lavées à la saumure, séchées avec du MgSO_4 , filtrées et concentrées pour obtenir 31 mg d'un mélange. Le mélange est ensuite séparé par chromatographie sur gel de silice (10-20% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'oléfine **60** sous forme d'huile incolore et l'aldéhyde **59** sous forme d'huile incolore pour des fins de caractérisation.

60 : Huile incolore, R_f 0.49 (30% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, CHO), 6.34 (s, 2H, 2xHAr), 5.95-5.84 (m, 1H, CH=CH₂), 5.04-4.91 (m, 2 H, CH=CH₂), 3.78 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.05 (dd, $J = 13.6$, 6.0 Hz, 1H, CH_aH_bAr), 2.73-2.67 (m, 3H, MeCHCH₂ArCH₂), 2.56 (dd, $J = 13.6$, 8.4 Hz, 1H, CH_aH_bAr), 2.23-2.18 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 1.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 204.6, 158.2, 139.4, 137.7, 116.6, 113.8,

104.4, 55.7, 48.1, 37.3, 33.3, 22.3, 13.4; IR (film) ν 2934, 2837, 1727, 1608, 1588, 1455, 1421, 1139.

59 : Huile incolore, R_f 0.34 (30% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H,), 9.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H,), 6.33 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.04 (dd, $J = 13.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.71-2.55 (m, 4H), 2.44 (td, $J = 7.4, 2.0$, 2H), 1.65 (quint, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 204.6, 203.3, 158.2, 137.7, 116.5, 104.3, 55.6, 48.0, 43.8, 37.2, 28.6, 22.2, 22.0, 13.4; IR (film) ν 2934, 2837, 2718, 1723, 1608, 1587, 1456, 1421, 1127; Anal. calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 69.84; H, 8.27; O, 21.89; trouvé : C, 69.42; H, 7.89.

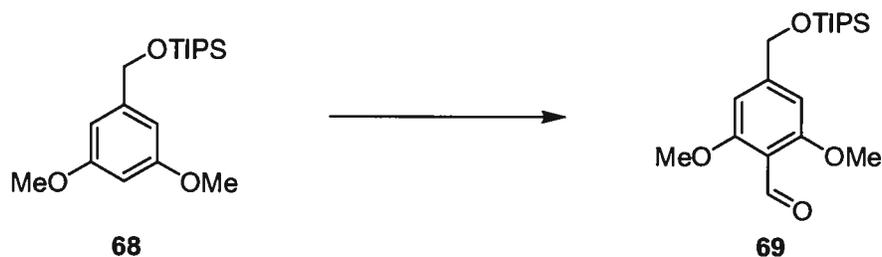
[(3,5-dimethoxybenzyl)oxy](triisopropyl)silane (68)



Dans un ballon de 500 mL sous argon, l'alcool **32** (8.50 g, 50.5 mmol), l'imidazole (4.13 g, 60.6 mmol) et du CH_2Cl_2 anh. (250 mL) sont ajoutés. TIPSCl (11.9 mL, 55.6 mmol) est ensuite ajouté sur 1 min. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 h pour obtenir une solution jaunâtre avec un précipité blanc. Le mélange est filtré sur silice, élué avec de l'acétate d'éthyle et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'éther silylique **68** (16.3 g, 99%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.50 (10% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.58 (dt, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 2H, $2x\text{HAr}$), 6.37 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, HAr), 4.82 (br, 2H, CH_2), 3.80 (s, 6H, $2x\text{OCH}_3$), 1.23-1.11 (m, 21H, OTIPS); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 144.3, 103.3, 98.7, 64.8, 55.1, 18.0, 12.0; IR (film) ν 2942, 2865, 1598, 1462, 1429, 1205, 1153, 1108, 1056; HRMS (ESI-TOF) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 325.2193, trouvé : 325,2192.

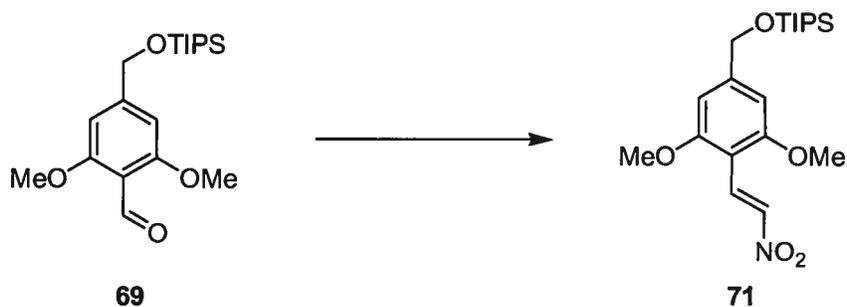
2,6-dimethoxy-4-[[[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]benzaldehyde (69)



Dans un ballon de 1 L sous argon, le TMEDA (8.9 mL, 59.2 mmol) et l'éther anh. (250 mL) sont ajoutés. La solution est refroidie à 0°C (bain glace / eau). Le *n*-BuLi 1.5 M (39.5 mL, 59.2 mmol) est ensuite ajouté et le mélange est agité pendant 7 min à 0°C. Dans un ballon de 100 mL sous argon, l'éther silylique **68** (16.0 g, 49.3 mmol) et de l'éther anh. (10 mL) sont ajoutés et la solution est transférée dans le ballon de 1 L en 6 min. Le ballon de 100 mL est rincé à l'éther anh. (5 mL). Le mélange réactionnel est laissé réchauffer à température ambiante et agité pendant 1 h. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et le DMF (5.79 mL, 74.0 mmol) est ajouté lentement. Le mélange devient orange, rose puis redevient jaune. Une solution de NH₄Cl sat. est ajoutée et le mélange est acidifié à l'aide d'une solution aqueuse de HCl 10%. Le mélange est extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées à l'eau, lavées à la saumure, séchées au MgSO₄, filtrées et concentrées pour obtenir un solide jaune (17.8 g). Le produit brut est ensuite purifié par trituration dans l'hexane pour obtenir l'aldéhyde **69** (12.4 g, 71%) sous forme d'un solide blanc.

R_f 0.38 (30% acétate d'éthyle / hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10.47 (s, 1H, CHO), 6.61 (s, 2H, 2xHAr), 4.84 (s, 2H, CH₂), 3.88 (s, 6H, 2xOCH₃), 1.24-1.06 (m, 21H, OTIPS); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ 188.9, 162.2, 151.0, 112.6, 100.3, 64.6, 55.8, 17.8, 11.8; LRMS (APCI-Q) calculé pour C₁₉H₃₂O₄Si [M+H]⁺ : 353.2, trouvé : 353.3.

({3,5-dimethoxy-4-[(E)-2-nitrovinyl]benzyl}oxy)(triisopropyl)silane (71)

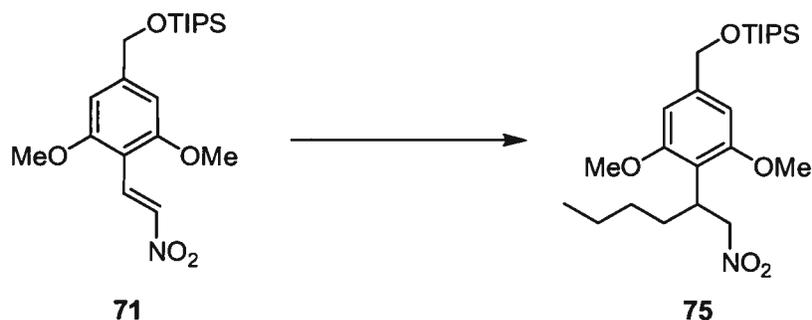


Dans un ballon de 50 mL sous argon, l'aldéhyde **69** (1.00 g, 1.41 mmol), du THF (7 mL) et du *t*-BuOH (7 mL) sont ajoutés. La solution est refroidie à 0°C (bain glace / eau). Le nitrométhane (228 µL, 2.12 mmol) et du *t*-BuOK (31 mg, 0.14 mmol) sont ensuite ajoutés. Le mélange est laissé réchauffer à température ambiante et agité pendant 19 h. La réaction est parachevée avec une solution aqueuse de NH₄Cl sat. et le mélange est extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées à la saumure, séchées avec du MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Dans un ballon de 50 mL sous argon, le produit brut résultant et du CH₂Cl₂ (15 mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidi à -10°C (cryostat) et le TFAA (470 µL, 3.38 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel devient rouge / brun. La TEA (786 µL, 5.64) est ensuite ajoutée lentement pendant 20 min. De la fumée blanche est formée au cours de l'addition et à la fin, le mélange devient jaune. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 h. La réaction est parachevée avec une solution aqueuse de NH₄Cl sat. puis le mélange est dilué avec de l'eau et extrait 3 fois au CH₂Cl₂. Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées au MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'oléfine **71** (704 mg, 63%) sous forme de poudre jaune.

p. f. 87-88°C; R_f 0.30 (10% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{NO}_2$), 8.06 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{NO}_2$), 6.63 (s, 2H, 2xHAr), 4.85 (s, 2H, CH_2), 3.92 (s, 6H, 2x OCH_3), 1.22-1.10 (m, 21H, OTIPS); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160.6, 148.7, 138.0, 129.9, 106.8, 100.4, 64.6, 55.7, 17.9, 11.8; IR (solide) ν 2941, 2863, 1608, 1499, 1445, 1340, 1298, 1117, 974, 815, 657; Anal. calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$: C, 60.73; H, 8.41; N, 3.54; O, 20.22; Si, 7.10; trouvé : C, 60.64; H, 8.64; N, 3.54.

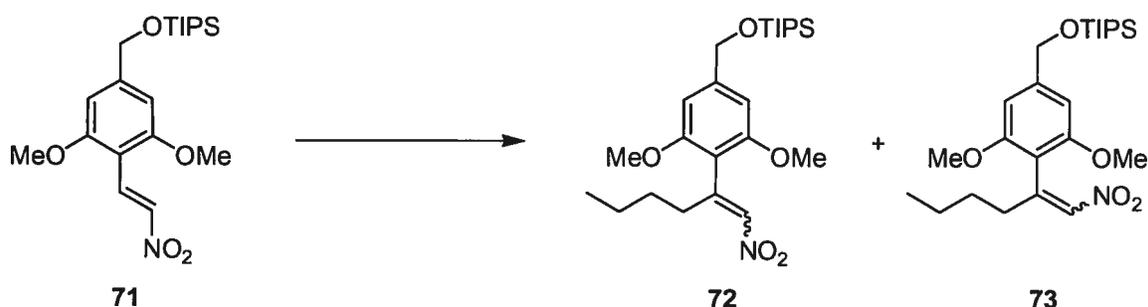
((3,5-dimethoxy-4-[1-(nitromethyl)pentyl]benzyl)oxy)(triisopropyl)silane (75)



Dans un ballon de 25 mL sous argon, le nitroalcène **71** (500 mg, 1.26 mmol) et de l'éther anh. (5mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C (bain glace / eau) et une solution de *n*-BuMgBr (2 mL, excès) dans l'éther est ajoutée. Le mélange est agité pendant 15 min. La réaction est parachevée avec une solution aqueuse de NH₄Cl sat. et le mélange est extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau, lavées à la saumure, séchées au MgSO₄, filtrées, concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir le nitrohexane **75** (311 mg, 49%) sous forme d'huile jaune.

R_f 0.41 (10% acétate d'éthyle / hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.58 (s, 2H, 2xHAr), 4.82 (s, 2H, CH₂OH), 4.79-4.70 (m, 2H, CH₂NO₂), 4.24-4.17 (m, 1H, CH), 3.80 (s, 6H, 2xOCH₃), 1.92-1.83 (m, 1H, *n*-PrCH_aH_bCH), 1.63-1.55 (m, 1H, *n*-PrCH_aH_bCH), 1.31-1.09 (m, 25H, OTIPS + CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂); ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 142.5, 113.9, 101.4, 79.1, 64.9, 55.6, 34.0, 30.5, 29.4, 22.5, 18.0, 13.9, 12.0; IR (film) ν 2940, 2865, 1585, 1549, 1457, 1128.

**({4-[(*E*)-1-butyl-2-nitrovinyl]-3,5-dimethoxybenzyl}oxy)(triisopropyl)silane et
({4-[(*Z*)-1-butyl-2-nitrovinyl]-3,5-dimethoxybenzyl}oxy)(triisopropyl)silane
(72) et (73)**



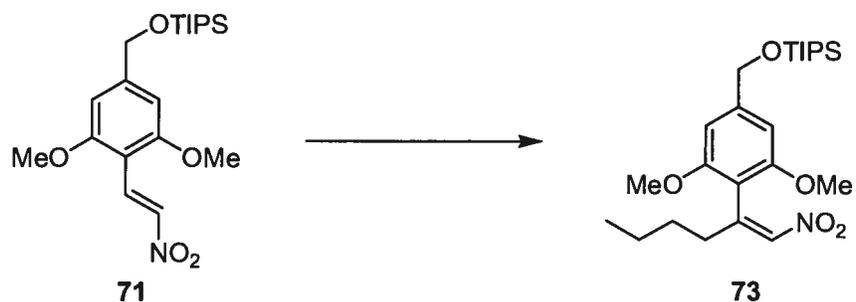
Dans un ballon de 50 mL sous argon, de la poudre de zinc (1.36 g, 20.8 mmol) est ajouté. Le ballon est ensuite chauffé sous la flamme puis laissé refroidir à température ambiante. Du THF anh. (1.5 mL) est ajouté puis le ballon est déposé dans un bain ultrason pendant 30 min. Le dibromoéthane (69 μ L, 0.80 mmol) est ensuite ajouté et le mélange est chauffé à 65°C pendant 2 min. Le mélange est refroidi à température ambiante et le TMSCl (81 μ L, 0.64 mmol) est ajouté. Le mélange est agité pendant 15 min. Le *n*-BuI (1.59 mL, 14.0 mmol) est ensuite ajouté suivi par du THF anh. (8 mL). Le mélange est agité à 38°C pendant 12 h. Le mélange gris opaque est refroidi à -10°C (cryostat) puis le CuCN (1.57 g, 17.5 mmol) et le LiCl (1.49 g, 35.1 mmol) sont ajoutés en une portion, suivis par du THF anh. (17.5 mL). Le mélange gris est agité à 0°C (bain glace / eau) pendant 10 min, refroidi à -78°C (bain acétone / glace sèche).

Dans un ballon de 25 mL sous argon, l'oléfine **71** (215 mg, 0.54 mmol) et du THF anh. (3 mL) sont ajoutés. La solution jaune est refroidie à -30°C (cryostat) et la solution de *n*-BuCu(CN)ZnI 0.75 M (1.18 mL, 0.87 mmol) dans le THF est ajouté lentement. Le mélange est laissé réchauffer à 0°C (bain glace / eau) et celui-ci est agité pendant 1 h. Le mélange est refroidi à -30°C (cryostat) et la solution de *n*-BuCu(CN)ZnI 0.75 M (1.0 mL, 0.75 mmol) dans le THF est ajouté lentement. Le mélange est laissé réchauffer à 0°C (bain glace / eau) et celui-ci est agité

pendant 30 min. Le PhSeBr est ensuite ajouté et le mélange est agité pendant 2 h. La réaction est parachevée avec de l'eau et le mélange est extrait 3 fois avec de l'éther. Les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées au MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est ensuite ajouté dans un ballon de 25 mL avec de l'éther (5 mL) et une solution de H₂O₂ 30% (5 mL) puis agité pendant 1 h. Le mélange est extrait 3 fois au CH₂Cl₂ et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées au MgSO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice pour obtenir l'oléfine **72** (97.4 mg, 40%) sous forme d'huile jaune et l'oléfine **73** (48.4 mg, 20%) sous forme d'huile jaune.

R_f 0.36 (10% acétate d'éthyle / hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (s, 1H, CHNO₂), 6.63 (s, 2H, 2xHAr), 4.86 (s, 2H, CH₂OTIPS), 3.77 (s, 6H, 2xOCH₃), 2.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, PrCH₂), 1.37-1.11 (m, 25H, OTIPS + CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂); ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 150.4, 144.6, 138.2, 113.7, 100.9, 64.8, 55.6, 32.3, 29.4, 22.8, 18.0, 13.8, 12.0; IR (solide) ν 2940, 2865, 1610, 1579, 1518, 1456, 1416, 1340, 1226, 1124.

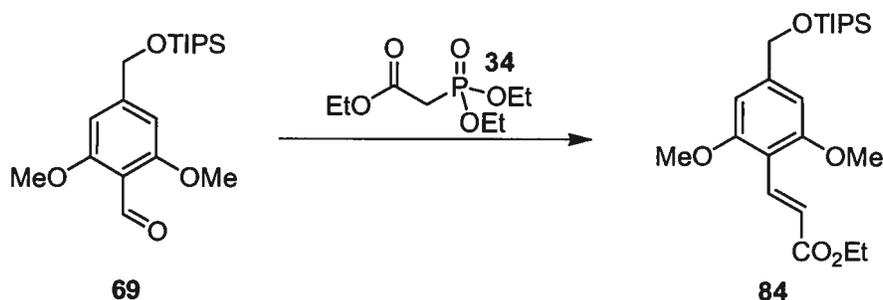
**({4-[(Z)-1-butyl-2-nitrovinyl]-3,5-dimethoxybenzyl}oxy)(triisopropyl)silane
(73)**



Protocole : voir **72**

Huile jaune; R_f 0.36 (10% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (s, 1H, CHNO_2), 6.62 (s, 2H, $2 \times \text{HAr}$), 4.86 (s, 2H, CH_2OTIPS), 3.75 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 2.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, PrCH_2), 1.41-1.11 (m, 25H, OTIPS + $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 148.0, 144.1, 136.3, 112.5, 101.1, 64.9, 55.7, 35.4, 29.1, 22.3, 18.0, 13.8, 12.0; IR (solide) ν 2940, 2865, 1581, 1521, 1457, 1416, 1342, 1228, 1125.

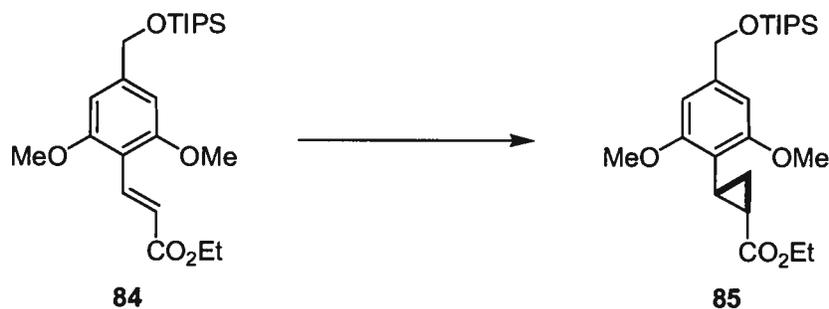
ethyl (2E)-3-(2,6-dimethoxy-4-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)phenyl)acrylate (84)



Dans un ballon de 250 mL sous argon, le phosphonate **34** (3.25 g, 14.5 mmol) et du THF anh. (40 mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C (bain glace / eau) et le NaH (389 mg, 7.73 mmol) est ajouté. Le mélange est agité pendant 5 min puis l'aldéhyde **69** (2.86 g, 8.07 mmol) est ajouté. Le mélange est laissé réchauffer à température ambiante et agité pendant 19 h. La réaction est parachevée avec une solution aqueuse de NH₄Cl sat. et le mélange est extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées à la saumure, séchées au MgSO₄, filtrées et concentrées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'acrylate **84** (3.42 g, 8.07 mmol) sous forme de poudre blanche.

p.f. 51-52°C; R_f 0.21 (10% acétate d'éthyle / hexane); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H, CH=CHAr), 6.85 (d, *J* = 16.5 Hz, 1 H, CH=CHAr), 6.60 (s, 2H, 2xHAr), 4.83 (s, 2H, CH₂OTIPS), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.87 (s, 6H, 2xOCH₃), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.22-1.08 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 159.9, 145.7, 135.4, 119.7, 110.4, 100.5, 64.7, 59.9, 55.5, 17.9, 14.3, 11.9; IR (solide) ν 2958, 2940, 2864, 1705, 1612, 1574, 1459, 1151, 1103; Anal. calculé pour C₂₃H₃₈O₅Si : C, 65.36; H, 9.06; O, 18.93; Si, 6.65; trouvé : C, 67.27; H, 9.08.

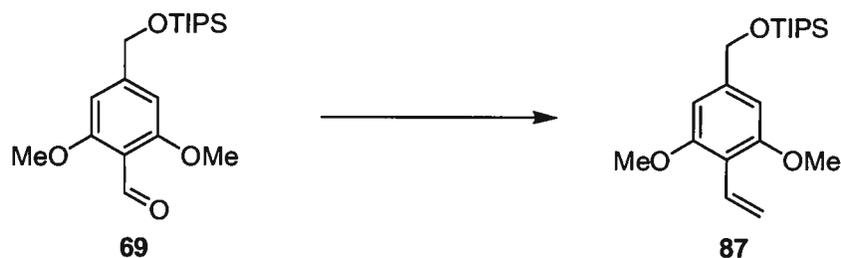
Ethyl (1*R,2*R**)-2-(2,6-dimethoxy-4-
 {[(triisopropylsilyl)oxy]methyl}phenyl)cyclopropanecarboxylate (**85**)**



Dans un ballon de 25 mL sous argon, l'acrylate **84** (220 mg, 0.52 mmol), le Pd(dba)₂ (3 mg, 0.005 mmol) et du CH₂Cl₂ anh. (3 mL) sont ajoutés. Le mélange mauve-noir est refroidi à 0°C (bain glace / eau) et une solution de diazométhane 0.42 M (6.19 mL, 2.60 mmol) est ensuite ajoutée lentement sur une période de 5 min. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min puis laissé réchauffer à température ambiante. Le mélange est filtré sur gel de silice, élué avec de l'acétate d'éthyle et concentré sous pression réduite. Le produit brut est purifié sur gel de silice (5% éther, 5% toluène, 90% hexane) pour obtenir le cyclopropane **85** (73.6 mg, 32%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.35 (10% acétate d'éthyle / hexane); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.54 (s, 2H, HAr), 4.79 (s, 2H, CH₂OTIPS), 4.23-4.12 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.78 (s, 6H, 2xOCH₃), 2.54-2.36 (m, 1H, ArCHcycloprop), 2.17-2.11 (m, 1H, CHcyclopropCO₂Et), 1.62-1.54 (m, 1H, CH_aCH_bcycloprop), 1.47-1.41 (m, 1H, CH_aCH_bcycloprop), 1.28 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.24-1.05 (m, 21H, TIPS); RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 159.1, 141.6, 113.4, 101.1, 64.9, 60.2, 55.6, 21.0, 18.1, 18.0, 15.4, 14.3, 12.0; IR (film) ν 2940, 2865, 1722, 1582, 1455, 1228, 1176, 1151, 1109.

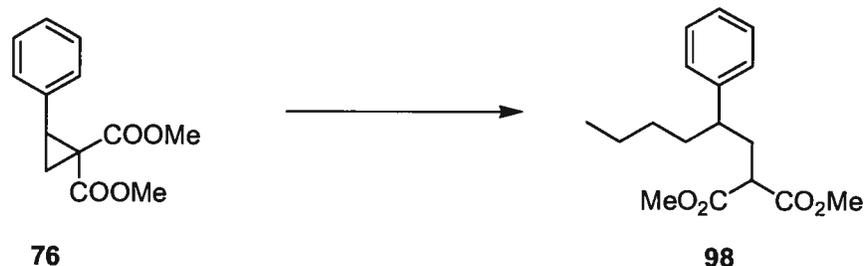
[(3,5-dimethoxy-4-vinylbenzyl)oxy](triisopropyl)silane (**87**)



Dans un ballon de 250 mL sous argon, du THF anh. (60 mL) et le MePh_3PBr (4.46 g, 12.5 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidi à -78°C (bain acétone / glace sèche) et une solution de *n*-BuLi 1.6 M (7.80 mL, 12.5 mmol) est ajoutée sur une période de 10 min. Le mélange est agité pendant 2 h et l'aldéhyde **69** (4.00 g, 11.3 mmol) est ajouté en une portion. Le mélange est agité pendant 1h puis laissé réchauffer à température ambiante. La réaction est parachevée à l'aide d'une solution aqueuse de NH_4Cl sat. puis le mélange est extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées à la saumure, séchées au MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'oléfine **87** (3.51 g, 89%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.66 (10% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (dd, $J = 18.0, 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.61 (s, 2H, $2\times\text{HAr}$), 6.05 (dd, $J = 18.0, 2.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$), 5.41 (dd, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_a\text{H}_b$), 4.84 (s, 2H, CH_2OH), 3.85 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$), 1.23-1.10 (m, 21H, OTIPS); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 142.4, 127.4, 117.7, 113.0, 100.9, 64.9, 55.6, 18.0, 12.0; IR (solide) ν 2940, 2864, 1619, 1609, 1574, 1456, 1406, 1122.

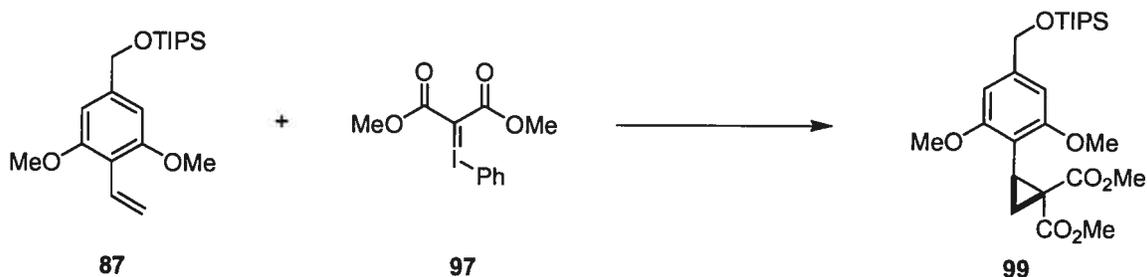
dimethyl (2-phenylhexyl)malonate (98)



Dans un ballon de 25 mL sous argon, le CuCN (47 mg, 0.53 mmol) et de l'éther anh. (3 mL) sont ajoutés. Le mélange est refroidi à -78°C (bain acétone / glace sèche) et une solution de *n*-BuLi 2.5 M (420 μL , 1.05 mmol) dans l'hexane est ensuite ajoutée. Le mélange est réchauffé à température ambiante (bain d'eau) et agité vigoureusement pendant 15 min pour dissoudre le CuCN et ainsi former un mélange jaune. Dans un ballon de 10 mL sous argon sont ajoutés le cyclopropane **76** (117 mg, 0.50 mmol) et de l'éther anh. (2 mL). La solution est canulée sur le cuprate suivit d'un rinçage à l'éther anh. (1 mL). Le mélange devient noir et celui-ci est agité pendant 25 min. La réaction est parachevée avec une solution aqueuse de NH_4Cl sat. et le mélange est extrait à l'éther. La phase organique est lavée à la saumure, séchée au MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir le malonate **98** (129 mg, 88%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.40 (20% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, *H*Ar), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, *H*Ar), 7.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2x*H*Ar), 3.73 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.59 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.16 (dd, $J = 10.2, 5.0$ Hz, 1H, $(\text{CO}_2\text{Me})_2\text{CH}$), 2.56-2.48 (m, 1H, *n*-BuCH), 2.38-2.31 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{COOMe})_2$), 2.16-2.08 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{COOMe})_2$), 1.71-1.55 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.29-1.08 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 143.5, 128.3, 127.5, 126.3, 52.2, 49.6, 43.6, 36.5, 35.5, 29.4, 22.4, 13.7; IR (film) ν 2954, 2929, 2858, 1751, 1733, 1435, 1226, 1200, 1150, 701.

**Dimethyl (2*S*^{*})-2-(2,6-dimethoxy-4-
 {{{(triisopropylsilyl)oxy)methyl}phenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (**99**)**

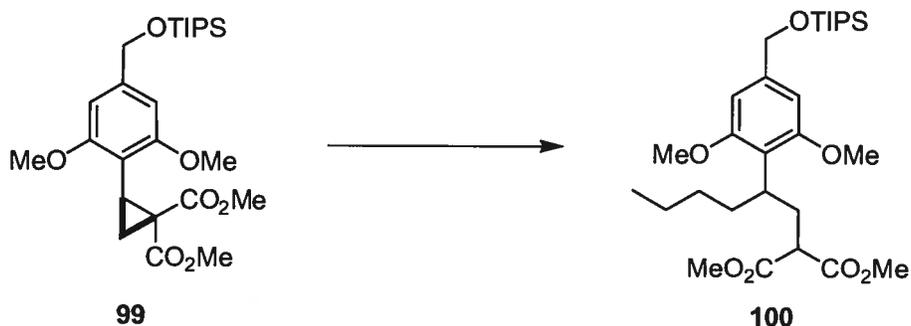


Dans un ballon de 25 mL sous argon, l'oléfine **87** (652 mg, 1.86 mmol), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (8.0 mg, 0.019 mmol) et du CH_2Cl_2 (5 mL) sont ajoutés. L'ylure d'iodonium **97** (310 mg, 0.93 mmol) est ensuite ajouté en petites portions pendant 1h et le mélange est ensuite agité pendant 4h. Le mélange est filtré sur gel de silice, élué avec de l'éther et concentré. L'huile incolore est ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice (5% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir cyclopropane **99** (196 mg, 44%), sous forme d'huile incolore.

R_f 0.26 (20% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.52 (s, 2xHAr), 4.79 (s, CH_2OTIPS), 3.78 (s, CO_2CH_3), 3.75 (s, 2xArOCH₃), 3.38 (s, CO_2CH_3), 2.95-2.90 (m, ArCH du cyclopropane), 2.43 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, CHCH_aH_b), 1.82 (dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz, CHCH_aH_b), 1.19-1.07 (m, TIPS); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 168.3, 159.4, 142.6, 109.2, 100.6, 64.9, 55.5, 52.5, 51.7, 34.8, 25.7, 22.6, 18.0, 12.0; IR (film) ν 2943, 2865, 1724, 1583, 1456, 1281, 1227, 1121.

Dimethyl

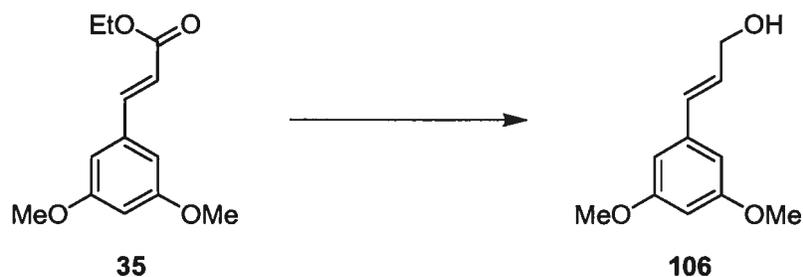
[2-(2,6-dimethoxy-4-[[triisopropylsilyl]oxy]methyl)phenyl]hexyl]malonate



Dans un ballon de 25 mL sous argon, le CuCN (47 mg, 0.53 mmol) et de l'éther anh. (3 mL) sont ajoutés. Le mélange est refroidi à -78°C (bain acétone / glace sèche) et une solution de *n*-BuLi 2.5 M (420 μL , 1.05 mmol) dans l'hexane est ensuite ajoutée. Le mélange est réchauffé à température ambiante (bain d'eau) et agité vigoureusement pendant 15 min pour dissoudre le CuCN et ainsi former un mélange jaune. Dans un ballon de 10 mL sous argon sont ajoutés le cyclopropane **99** (117 mg, 0.50 mmol) et de l'éther anh. (2 mL). La solution est canulée sur le cuprate suivit d'un rinçage à l'éther anh. (1 mL). Le mélange devient noir et celui-ci est agité pendant 25 min. La réaction est parachevée avec une solution aqueuse de NH_4Cl sat. et le mélange est extrait à l'éther. La phase organique est lavée à la saumure, séchée au MgSO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (10% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir le malonate **100** (129 mg, 88%) sous forme d'huile incolore.

R_f 0.45 (20% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.53 (s, 2xHAr), 4.80 (s, CH_2OTIPS), 3.73 (br, 2xArOCH₃), 3.69 (s, CO_2CH_3), 3.54 (s, CO_2CH_3), 3.35-3.26 (m, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ar})\text{CH}_2$), 3.16-3.06 (m, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 2.50-2.43 (m, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{CH}$), 2.23-2.16 (m, $\text{CHCH}_a\text{CH}_b\text{CH}$), 1.87-1.78 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_a\text{CH}_b\text{CH}$), 1.64-1.55 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_a\text{CH}_b\text{CH}$), 1.28-1.04 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ et OTIPS), 0.80 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_3CH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 170.0, 159.1, 141.2,

116.9, 101.3, 65.0, 55.2, 52.0(2), 50.6, 33.2, 32.9, 32.4, 30.1, 22.6, 18.0, 13.9, 12.0; IR (film) ν 2942, 2865, 1754, 1736, 1583, 1455, 1420, 1223, 1149, 1123, 1098.

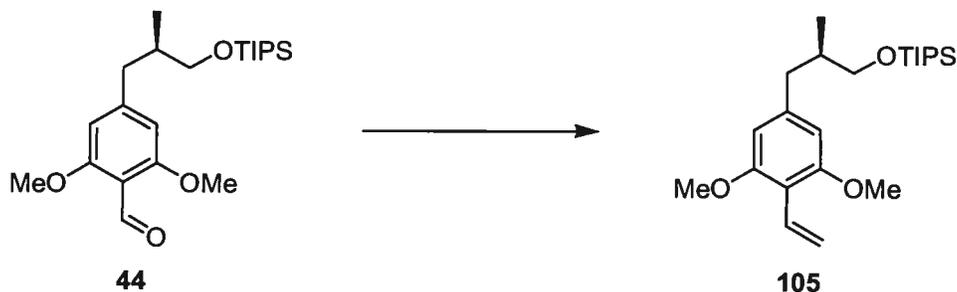
(2E)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (106)

Dans un ballon de 1 L sous argon, du THF anh. (500 mL) et le DIBAL (104 mL, 0.577 mol) sont ajoutés en refroidissant à l'aide d'un bain d'eau froide. Dans un ballon de 2 L sous argon, l'acrylate **35** (62.0 g, 0.263 mol) et du THF anh. (400 mL) sont ajoutés et la solution est refroidie à -78°C (bain acétone / glace sèche). La solution de DIBAL est canulée lentement dans le ballon de 2 L en s'assurant que la température ne dépasse pas -50°C . Le mélange réactionnel est agité pendant 1h. Du DIBAL (9.0 mL, 50.3 mmol) est encore ajouté au mélange afin d'obtenir une conversion totale et le mélange est agité pendant 1h. La réaction est parachevée à l'aide de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$ à -78°C (bain acétone / glace sèche). Lorsqu'il n'y a plus de dégagement gazeux, le mélange est réchauffé à température ambiante et transféré dans un erlenmeyer de 4 L. De l'éther, une solution aqueuse de sels de Rochelle et une solution aqueuse de NaOH 1 N sont ajoutés jusqu'à ce que tout le solide soit dissout. Le mélange est extrait 3 fois à l'éther et les phases organiques combinées sont lavées à la saumure, séchées au MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le solide jaunâtre résultant est purifié par trituration (10% acétate d'éthyle / l'hexane) pour obtenir l'alcool **106** (44.3 g, 89%) sous forme de solide blanc.

p. f. $50\text{-}52^{\circ}\text{C}$, (lit.⁵³ p. f. $38.5\text{-}40^{\circ}\text{C}$); R_f 0.30 (50% acétate d'éthyle / hexane); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.54-6.31 (m, 5H, 3xHAr et $\text{CH}=\text{CH}$), 4.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 6H, 2x OCH_3), 1.94 (br, 1H, OH); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160.8, 138.7, 130.8, 129.1, 104.5, 99.8, 63.4, 55.2; IR (solide) ν 3340, 3000, 2937, 2838, 1590, 1456, 1425, 1204, 1150, 1062, 966; Les données

spectraux sont différents de ceux de la littérature : les protons de l'alcène n'ont pas été attribués.⁵³

[[[(2R)-3-(3,5-dimethoxy-4-vinylphenyl)-2-methylpropyl]oxy](triisopropyl)silane (105)

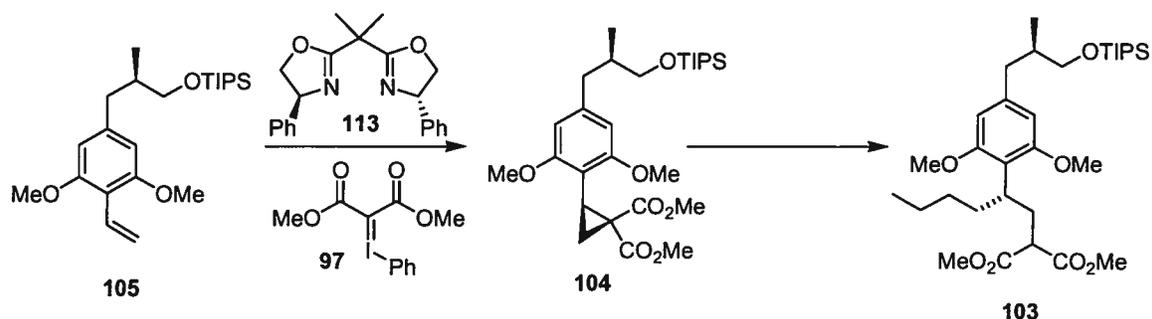


Dans un ballon de 250 mL sous argon, le MePh_3PBr (4.35 g, 12.2 mmol) et du THF anh. (50 mL) sont ajoutés. Le mélange est refroidi à -78°C (bain acétone / glace sèche) puis une solution de $n\text{-BuLi}$ 1.72 M (7.0 mL, 12.2 mmol) dans l'hexane est ajoutée lentement. La solution jaune résultante est laissée réchauffer à température ambiante et agitée pendant 15 min. Dans un ballon de 100 mL sous argon, l'aldéhyde **44** (4.37 g, 11.1 mmol) et du THF anh. (40 mL) sont ajoutés. Cette solution est ensuite canulée sur la solution de l'ylure de phosphonium et le ballon est rincé avec du THF anh. (10 mL). La solution jaune devient beige et le mélange est agité pendant 3.5 h. La réaction est parachevée avec une solution aqueuse de NH_4Cl sat. et le mélange est extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées à la saumure, séchées au MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir un solide beige huileux. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (5% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir l'oléfine **105** (3.80 g, 88%) sous forme d'huile beige.

R_f 0.64 (90% acétate d'éthyle / hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -2.94 (c 0.51, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (dd, $J = 18.0, 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.41 (s, 2H, HAr), 6.07 (dd, $J = 18.0, 2.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}\text{H}_{\text{cis}}$), 5.42 (dd, $J = 12.2, 3.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}\text{H}_{\text{cis}}$), 3.86 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.62-3.55 (m, 2H, CH_2OTIPS), 2.86 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Ar}$), 2.37 (dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Ar}$), 2.03-

1.92 (m, 1H, $CHCH_3$), 1.19-1.06 (m, 21H, TIPS), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $CHCH_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 158.0, 141.7, 127.1, 117.1, 112.0, 104.6, 67.4, 55.3, 39.8, 37.8, 17.7, 16.3, 11.7; IR (film) ν 2940, 2864, 1605, 1570, 1456, 1406, 1123.

Dimethyl [(2*S*)-2-(2,6-dimethoxy-4-((2*R*)-2-methyl-3-[(triisopropylsilyloxy)propyl]phenyl)hexyl)malonate (103**)**

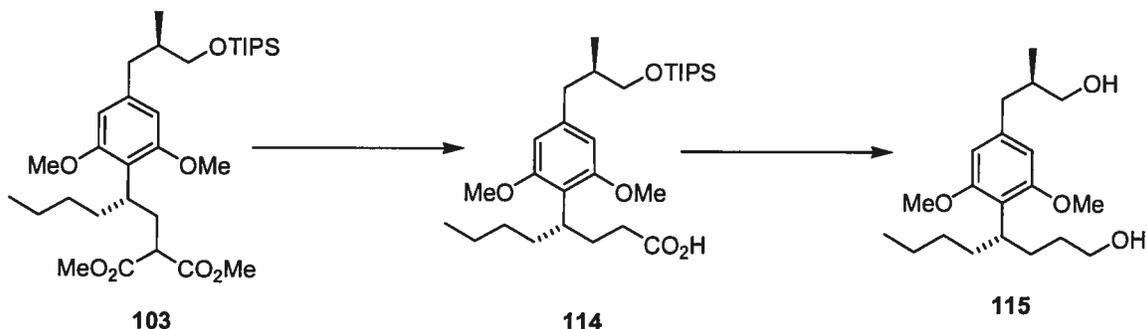


À l'intérieur d'une boîte à gant, dans un vial de 20 mL, la bisoxazoline **113** (6.7 mg, 0.020 mmol), du CuCl (1.0 mg, 0.010 mmol) et du AgSbF₆ (4.1 mg, 0.012 mmol) sont ajoutés. Le vial sous argon est sorti de la boîte à gant et du toluène anh. (2 mL) est ajouté. Le vial est recouvert de papier d'aluminium et le mélange est agité pendant 2 h pour précomplexer le catalyseur. L'oléfine **105** (196 mg, 0.50 mmol) est ajouté suivi de l'ylure d'iodonium **97** (334 mg, 1.00 mmol) et le mélange blanc laiteux est agité pendant 1.5 h pour former le cyclopropane **104**.

Dans un ballon de 25 mL sous argon, le CuCN (67 mg, 0.75 mmol) et de l'éther anh. (2 mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidie à -78°C (bain acétone / glace sèche) et une solution de BuLi 2.5M est ajoutée. Le mélange réactionnel est aussitôt réchauffé à température ambiante à l'aide d'un bain d'eau et le mélange est vigoureusement agité pour dissoudre complètement les solides (environ 15 min). Le mélange réactionnel contenant le cyclopropane **104** est alors canulé dans le ballon de 25 mL. Le mélange réactionnel devenu noir est agité pendant 1h. Une solution de NH₄Cl sat. est ajouté au mélange réactionnel et celui-ci est agité pendant 30 min afin de dissoudre tout les sels de cuivre. Le mélange bleu est ensuite extrait 3 fois à l'éther, lavé avec une solution de NaHCO₃ sat., lavé avec de la saumure, séché sur MgSO₄, filtré et concentré pour obtenir le malonate **103** (178 mg, 61%) sous forme d'huile jaunâtre. Le ratio diastéréoisomérique (~80:20) a été déterminé par SFC (Chiralcel OD, 5% iPrOH, 2.0 mL/min, 50°C, 150 bar : *t_r* (majoritaire) 10.8 min, *t_r* (minoritaire) 11.9 min).

R_f 0.37 (10% acétate d'éthyle / hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 4.57 (c 0.88, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.30 (s, 2H, H_{Ar}), 3.75-3.71 (br, 9H, $2 \times \text{ArOCH}_3$ et COOCH_3), 3.57 (s, 3H, COOCH_3), 3.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2OTIPS), 3.31-3.23 (m, 1H, $n\text{-BuCHAr}$), 3.11 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 2.75 (dd, $J = 13.2, 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Ar}$), 2.48-2.41 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 2.30 (dd, $J = 13.4, 8.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Ar}$), 2.24-2.16 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$), 1.96-1.76 (m, 2H, CHCH_3 et $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHAr}$), 1.64-1.55 (m, 1H, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CHAr}$), 1.30-1.18 (m, 25 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ et TIPS), 0.91 (d, $J = 6.8$, 3H, CHCH_3), 0.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 170.2, 158.8, 140.7, 116.0, 105.0, 67.8, 55.4, 52.2, 52.1, 50.6, 40.1, 38.1, 33.3, 32.9, 32.4, 30.2, 22.7, 18.0, 16.7, 14.1, 12.0.

**(4S)-4-{4-[(2R)-3-hydroxy-2-methylpropyl]-2,6-dimethoxyphenyl}octan-1-ol
(115)**



Dans un tube à micro-onde de 2-5 mL, le malonate **103** (555 mg, 0.95 mmol), de l'isopropanol (1.5 mL) et une solution de LiOH 1N (0.5 mL) sont ajoutés. La réaction est chauffée aux micro-ondes pendant 10 min. L'acide acétique est ensuite ajouté pour amener le pH à ~3-4. Le mélange est chauffé aux micro-ondes à 160°C pendant 10 min. Une solution de HCl 10% est ajoutée et le mélange est extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont ensuite lavées à la saumure, séchées au MgSO₄, filtrées et concentrées pour obtenir l'acide carboxylique **114** brut sous forme d'huile incolore.

Dans un ballon de 50 mL sous argon, l'acide carboxylique **114** brut (0.95 mmol) et du THF anh. (15 mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C (bain glace/eau). Une solution de BH₃ 1M dans le THF (1.4 mL, 1.4 mol) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 2h. Une solution de TBAF 1M dans le THF (3.0 mL, 3.0 mmol) est ajoutée goutte à goutte et le mélange est agité pendant 16h. Le mélange est parachevé avec une solution de NH₄Cl sat. et le mélange est extrait 3 fois à l'éther. Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau, lavées à la saumure, séchées au MgSO₄, filtrées et concentrées. Le produit brut est purifié sur gel de silice (50% acétate d'éthyle / hexane) pour obtenir le diol **115** (222 mg, 69%) sous forme d'huile beige.

R_f 0.55 (80% acétate d'éthyle / hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 4.76 (c 0.63, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.34 (s, 2H, H_{Ar}), 3.75 (s, 6H, $2 \times \text{ArOCH}_3$), 3.58-3.46 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{OH}$), 3.29-3.24 (m, 1H, $n\text{-BuCHAr}$), 2.68 (dd, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Ar}$), 2.38 (dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_a\text{CH}_b\text{Ar}$), 2.01-1.89 (m, 3H, CHCH_3 et $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.75-0.98 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ et $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158.8, 139.3, 118.6, 105.1, 67.7, 63.3, 55.7, 40.2, 37.6, 34.5, 33.3, 31.4, 30.3, 29.5, 22.7, 16.6, 14.0.

Bibliographie

- ¹ Brown, C. J.; Farthing A. C. *Nature* **1949**, *164*, 915-916.
- ² Cram, D. J.; Steinberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5691-5704.
- ³ Dale, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 1000-1021.
- ⁴ Mascal, M.; Kerdelhué, J.-L.; Batsanov, A. S.; Begley, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, *11*, 1141-1151.
- ⁵ Exemples : (a) Banfi, S.; Manfredi, A.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S. *J. Mol. Cat. A* **1996**, *113*, 77-86. (b) Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Tsou, N. N.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6207-6208. (c) Gibson, S. E.; Knight, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1256-1269.
- ⁶ Schubert, W. M.; Sweeney, W. A.; Latourette, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5462-5466.
- ⁷ Staab, H. A.; Matzke, G.; Krieger, C. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 89-91.
- ⁸ (a) Moore, B. S.; Chen, J.-L.; Patterson, G. M.; Moore, R. E.; Brinen, L. S.; Kato, Y.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4061-4063. (b) Chen, J.-L.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4360-4364. (c) Moore, B. S.; Chen, J.-L.; Patterson, G. M.; Moore, R. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3001-3006. (d) Bobzin, S. C.; Moore, R. E. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7615-7626.

⁹ (a) Smith, A.B. III; Kozmin, S. A.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7423-7424. (b) Smith, A.B. III; Kozmin, S. A.; Adams, C. M.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4984-4985. (c) Smith, A.B. III; Adams, C. M.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 990-991. (d) Smith, A.B. III; Adams, C. M.; Kozmin, S. A.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925-5937.

¹⁰ Hoye, T. R.; Humpal, P. E.; Moon, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4982-4983.

¹¹ Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Mandal, A. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5074-5083.

¹² Reitz, A. B.; Maryanoff, B. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

¹³ (a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739. (b) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2506-2526.

¹⁴ (a) Danheiser, R. L.; Gee, S. K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1672-1674. (b) Danheiser, R. L.; Gee, S. K.; Perez, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 806-810. (c) Danheiser, R. L.; Nishida, A.; Savariar, S.; Trova, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4917-4920. (d) Danheiser, R. L.; Casebier, D. S.; Huboux, A. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4844-4848.

¹⁵ (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039. (b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953. (c) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Reagan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

¹⁶ Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951-953.

¹⁷ (a) Blackwell, C. M.; Davidson, A. H.; Lauchbury, S. B.; Lewis, C. N.; Morrice, E. M.; Reeve, M. M.; Roffey, J. A. R.; Tipping, A. S.; Todd, R. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5596-5606. (b) Masaki, Y.; Yoshizawa, K.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9321-9324. (c) Keenan, R. M.; Eppley, D. F.; Tomaszek, Jr., T. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 819-822. (d) González, C. C.; Kennedy, A. R.; León E. I.; Riesco-Fagundo, C.; Suárez, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2326-2328.

¹⁸ Autres exemples choisis d'oléfination de Takai : (a) Stragies, R.; Blechert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9584-9591. (b) Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192-1194. (c) Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Lohman, S.; Sheppard, T. D. *Syn. Lett.* **2005**, *3*, 481-484.

¹⁹ Cloarec, J.-M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4731-4734.

²⁰ (a) Takai, K.; Kuruda, T.; Nakatsukasa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5585. (b) Aicher, T. D.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3463. (c) Crevisy, C.; Beau, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3171-3174.

²¹ Exemples sélectionnés : (a) Myers, A. G.; Finney, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10986-10987. (b) Elliott, M. R.; Dhimane, A.-L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3427-3428. (c) Dhimane, A.-L.; Aissa, C.; Malacria, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3284-3288.

²² Côté, B.; Charette, A.B. *résultats non publiés*.

²³ Roje, M.; Vinkovic, V.; Sunjic, V.; Solladié-Cavallo, A.; Diep-Vohuule, A.; Isarno, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9123-9128.

-
- ²⁴ Lesch, B.; Toräng, J.; Nieger, M.; Bräse, S. *Synthesis* **2005**, *11*, 1888-1900.
- ²⁵ (a) Kirby, A. J. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183. (b) Jung, M. E.; Gervay, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 224-232. (c) Jung, M. E.; Trifunovich, I. D.; Lensen, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6719-6722. (d) Jung, M. E.; Kiankarimi, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7013-7014.
- ²⁶ Côté, A.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Org. Lett.* sous presse.
- ²⁷ Desrosiers, J.-N.; Charette, A. B. résultats non publiés.
- ²⁸ Denmark, S. E.; Marcin, L. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3850-3856.
- ²⁹ (a) Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4793-4795. (b) Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4575-4577.
- ³⁰ Côté, A.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. résultats non publiés.
- ³¹ Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196.
- ³² Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196.
- ³³ Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373-5376.
- ³⁴ (a) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3023-3026. (b) Johnson, J. S.; Pohlhaus, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014-16015.
- ³⁵ Wurz, R. P.; A. B. Charette *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4531-4533.

-
- ³⁶ Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.
- ³⁷ Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014-18015.
- ³⁸ Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347-4350.
- ³⁹ (a) Krause, N.; Gerold, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 186-204. (b) Yamamoto, K.; Ogura, H.; Jukuta, J.; Inoue, H.; Hamada, K.; Sugiyama, Y.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4449-4458.
- ⁴⁰ Moreau, B. Thèse de doctorat, Université de Montréal, **2006**.
- ⁴¹ Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2327-2329.
- ⁴² Müller, P.; Boléa, C. *Helv. Chim. Act.* **2001**, *84*, 1093-1111.
- ⁴³ (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527. (b) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238.
- ⁴⁴ (a) Marsella, N. J.; Maynard, H. D.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1101. (b) Xu, Z.; Johannes, C. W.; Houry, A. F.; La, D. S.; Cogan, D. A.; Hofilena, G. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10302. (c) Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2145.
- ⁴⁵ Klemm, L. H.; Klemm, R. A.; Santhanam, P. S.; White, D. V. *J. Org. Chem.* **1971**, *15*, 2169-2172.

-
- ⁴⁶ (a) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952. (b) Charette, A. B.; Lebel, H. *Org. Synth.* **1998**, *76*, 86-100.
- ⁴⁷ Charette, A. B.; Beauchemin, A. "Simmons-Smith cyclopropanation reaction." Dans *Organic Reactions*; Overman, L. E. (Ed.); Wiley: Chichester, 2001; Vol. 58, pp 3-65.
- ⁴⁸ Charette, A. B.; Goudreau, S. R. *résultats non publiés*.
- ⁴⁹ Lesch, B.; Toräng, J.; Nieger, M.; Bräse, S. *Synthesis* **2005**, *11*, 1888-1900.
- ⁵⁰ Nikas, S. P.; Thakur, G. A.; Makriyannis, A. *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 1751-1756.
- ⁵¹ Imai, N.; Nomura, T.; Yamamoto, S.; Ninomiya, Y.; Nokami, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2433-2438.
- ⁵² Huffman, J. W.; Lainton, J. A. H.; Banner, W. K.; Duncan, Jr., S. G.; Jordan, R. D.; Yu, S.; Dai, D.; Martin, B. R.; Wiley, J. L.; Compton, D. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1557-1576.
- ⁵³ Klemm, L. H.; Klemm, R. A.; Santhanam, P. S.; White, D. V. *J. Org. Chem.* **1971**, *15*, 2169-2172.