

Nouvelles applications de la réaction de déaromatisation via des complexes $[Cr(\text{arène})(CO)_3]$

LAVY, Severine

Abstract

Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit décrit l'utilisation de la réaction de déaromatisation d'arènes via des complexes $[Cr(\text{arène})(CO)_3]$ lors de la synthèse de produits naturels ou d'analogues. D'une part, nous nous sommes intéressés à la synthèse du 5-epi-eudesma-4(15)-ene-1b,6b-diol. Les deux étapes-clés de sa synthèse sont alors la réaction de déaromatisation et une métathèse. D'autre part, la réaction de déaromatisation a été utilisée pour construire un nouvel ènediène bicyclique [8.3.1]. Le comportement de cet ènediène face à la réaction de Bergman a aussi été étudié.

Reference

LAVY, Severine. *Nouvelles applications de la réaction de déaromatisation via des complexes $[Cr(\text{arène})(CO)_3]$* . Thèse de doctorat : Univ. Genève, 2009, no. Sc. 4168

URN : [urn:nbn:ch:unige-53989](http://nbn-resolving.org/urn:nbn:ch:unige-53989)

DOI : [10.13097/archive-ouverte/unige:5398](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:5398)

Available at:

<http://archive-ouverte.unige.ch/unige:5398>

Disclaimer: layout of this document may differ from the published version.



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de chimie et biochimie
Département de chimie organique

FACULTE DES SCIENCES
Professeur E. Peter Kündig

**Nouvelles Applications de la Réaction de Déaromatisation *via* des
Complexes [Cr(arène)(CO)₃]**

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, mention chimie

par

Séverine LAVY
de Bons en Chablais (France)

Thèse N° 4168

GENEVE
Atelier d'impression ReproMail-UniMail

2009



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DES SCIENCES

**Doctorat ès sciences
mention chimie**

Thèse de *Madame Séverine LAVY*

intitulée :

**«Nouvelles applications de la réaction de
déaromatation via des Complexes [Cr(arène)(CO)₃]»**

La Faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs E. P. KÜNDIG, professeur ordinaire et directeur de thèse (Département de chimie organique), A. ALEXAKIS, professeur ordinaire (Département de chimie organique) et de H.-G. SCHMALZ, professeur (Institut für Organische Chemie, Köln, Deutschland), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 3 janvier 2010

Thèse - 4168 -



Le Doyen, Jean-Marc TRISCONE

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives aux thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Remerciements

Les travaux rapportés dans cette thèse ont été effectués dans les laboratoires du Prof. E. Peter Kündig, au département de Chimie Organique de l'Université de Genève, entre septembre 2005 et décembre 2009.

Je remercie sincèrement le professeur E. Peter Kündig de m'avoir accueillie dans ses laboratoires dans un premier temps comme étudiante de Master puis de m'avoir offert la possibilité de poursuivre mon travail de recherche dans le cadre d'une thèse. Je lui suis particulièrement reconnaissante de sa disponibilité et de la liberté qu'il m'a laissée durant ces cinq années passées dans son équipe, ce qui m'a permis de me construire en tant que chimiste.

Je remercie également le Prof. Hans-Günther Schmalz (Université de Cologne) et le Prof. Alexandre Alexakis (Université de Genève) d'avoir accepté de lire et de juger mon travail de thèse. Je remercie en particulier le Prof. Alexakis pour ses conseils concernant les réactions d'ouverture d'époxydes et pour m'avoir acceptée lors des exercices de synthèse de son groupe.

Ma reconnaissance va également au groupe RMN, en particulier au Dr. Damien Jeannerat pour les nombreuses discussions et à André Pinto pour les mesures RMN. Je n'oublie pas non plus le groupe de spectrométrie de masse pour leur gentillesse et leurs conseils et M. Eder pour les analyses élémentaires.

Je remercie aussi très chaleureusement Patrick Romanens pour ses conseils, son soutien et pour tout le travail qu'il fournit pour nous procurer de bonnes conditions de travail. J'aimerais aussi le remercier ainsi que Marlène Berthod pour leur aide lors de ce travail.

Je remercie également tous les collègues anciens et présents du groupe Kündig et du département de chimie organique avec qui j'ai pu interagir et qui ont contribué à la bonne atmosphère de travail. Je remercie en particulier Laetitia Boissarie, Audrey Mercier et Guillaume Maitro pour la relecture de ce manuscrit. J'ai aussi une pensée particulière pour ceux avec qui j'ai partagé le laboratoire.

Cette thèse a reçu le soutien du Fonds National pour la Recherche Scientifique (FNRS) ainsi que du Département de l'Instruction Publique (DIP).

Sommaire

I. Introduction	1
I.1. Complexes métal-arène	1
I.2. Synthèse des complexes $[\text{Cr}(\eta^6\text{-arène})(\text{CO})_3]$	2
I.3. Propriétés des complexes $[\text{Cr}(\eta^6\text{-arène})(\text{CO})_3]$	4
I.4. Réactions de déaromatisation d'arènes.....	7
I.4.a. Déaromatisation d'arènes <i>via</i> des complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$	8
I.4.b. Autres méthodologies	11
I.5. Application de la réaction de déaromatisation à la synthèse de produits naturels.....	16
I.6. But de ce travail	18
I.7. Références.....	18
II. Synthèse et étude du comportement d'ènediynes bicycliques	24
II.1. Introduction.....	24
II.1.a. Présentation des ènediynes.....	24
II.1.b. Cyclisation de Bergman.....	26
II.1.c. Amélioration de la sélectivité des ènediynes synthétiques	29
II.1.d. Synthèses des ènediynes	29
II.1.d.α. Généralités.....	29
II.1.d.β. Travaux précédents dans le groupe Kündig	32
II.2. Tentatives de synthèse d'un ènediynes bicyclique [7.3.1].....	34
II.3. Synthèse d'un ènediynes bicyclique [8.3.1].....	39
II.3.a. Formation de l'ènediynes	39
II.3.b. Réaction de Nicholas	42
II.3.b.α. Modification de l'éther d'énol silylé.....	46
II.3.b.β. Modification du groupe partant	47
II.4. Cyclisation de Bergman.....	52
II.4.a. Etude du comportement de l'ènediynes 44	52
II.4.b. Cyclisation de Bergman déclenchée par un métal.....	54

II.4.b.α. Réaction de Bergman en présence du complexe $[Ru(\eta^5-C_5Me_5)(CH_3CN)_3]PF_6$	56
II.4.b.β. Réaction de Bergman en présence du complexe $[Cr(CO)_3(\text{naphtalène})]$	58
II.4.b.γ. Mécanisme de la cycloaromatisation de Bergman déclenchée par un métal	67
II.5. Conclusion	70
II.6. Références.....	72
III. Synthèse racémique du 5-epi-eudesm-4(15)-ène-1β,6β-diol	81
III.1. Introduction.....	81
III.1.a. Approche synthétique vers la <i>cis</i> -décaline.....	82
III.1.b. Analyse rétrosynthétique	84
III.2. Première voie de synthèse.....	86
III.2.a. Synthèse de la cétone β,γ-insaturée	87
III.2.a.α. Elimination	87
III.2.a.β. Oléfination de Peterson.....	89
III.2.b. Réduction.....	92
III.2.c. Métathèse	95
III.3. Deuxième voie de synthèse.....	96
III.3.a. Quaternarisation	100
III.3.b. Suite de la synthèse	104
III.4. Remise en cause de la synthèse	112
III.5. Conclusion	117
III.6. Références.....	121
IV. Experimental part	127
IV.1. General.....	127
IV.2. Experimental part related to chapter II.....	128
IV.2.a. Bicyclo[7.3.1]enediynes.....	128
IV.2.b. Bicyclo[8.3.1]enediynes	133
IV.2.c. Bergman cyclization.....	148

IV.3. Experimental part related to chapter III.....	154
IV.3.a. First strategy.....	154
IV.3.b. Second strategy.....	163
IV.4. List of synthesized compounds.....	183
IV.5. References.....	188
Listes des abréviations.....	189

I. Introduction

Le développement de nouvelles réactions à économie d'atomes, avec une excellente régio-, chimio- et stéréosélectivités et offrant la formation de plusieurs nouvelles liaisons en un seul pot reste l'attrait majeur pour les chimistes organiciens. La découverte de nouvelles stratégies synthétiques et leurs applications dans le cadre de la synthèse de produits naturels sont des objectifs extrêmement stimulants. L'isolation de composés organométalliques et leur utilisation ont permis d'enrichir les domaines de la catalyse homogène, de la chimie de coordination et de la chimie organique de synthèse. En particulier, les complexes métal-arène π , de part leur réactivité et leur chiralité planaire, ont permis d'embellir la chimie des noyaux aromatiques et de leur offrir une nouvelle considération synthétique. Leur découverte a été suivie par la mise au point de nouvelles réactions et l'apparition de nouvelles disconnections synthétiques.

I.1. Complexes métal-arène

Les arènes ont la capacité de former des complexes avec un grand nombre de métaux de transition des colonnes d^6 et d^8 comme le chrome, le molybdène, le tungstène, le fer, le ruthénium et l'osmium mais aussi avec le manganèse et le vanadium. Ceci affecte grandement leur réactivité car le fragment métallique augmente soit leur nucléophilicité, soit leur électrophilicité. La plupart des fragments métalliques se coordinent avec tous les carbones du cycle formant ainsi un complexe d'haptacité η^6 (Figure I - 1). Dans certains cas, seule une double liaison du noyau aromatique est complexée. Ils se définissent alors comme des complexes d'haptacité η^2 .

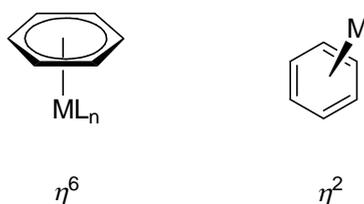


Figure I - 1 : Mode de coordination d'un fragment métallique avec un arène

Avec des fragments tels que $\text{Os}(\text{NH}_3)_5^{2+}$, $\text{Re}(\text{Tp})(\text{CO})(\text{L})$, $\text{Mo}(\text{Tp})(\text{NO})(\text{L})$ et $\text{W}(\text{Tp})(\text{NO})(\text{L})$, des complexes d'haptacité η^2 sont formés. Seuls les complexes d'osmium¹ et

de tungstène² ont été utilisés en synthèse. Une rétrodonation du métal vers l'arène de type $d \rightarrow \pi^*$ renforce la liaison métal-arène. L'arène est alors activé pour l'addition d'électrophiles.

Des complexes d'haptacité η^6 sont obtenus avec les fragments tels que $\text{Cr}(\text{CO})_3$, $\text{Mo}(\text{CO})_3$, $\text{W}(\text{CO})_3$, $\text{Mn}(\text{CO})_3^+$, $\text{Fe}(\text{Cp})^+ \text{Fe}^{2+}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)$, $\text{Ru}(\text{PR}_3)_2\text{X}^+$, $\text{M}(\text{PR}_3)_2\text{X}^+$ ($\text{M} = \text{Ru}$, Os), M^{2+}Cp^* ($\text{M} = \text{Co}$, Rh , Ir) et $\text{Ru}(\text{Cp})^+$.³ Ces fragments métalliques sont électroattracteurs et rendent l'arène réactif vis-à-vis de nucléophiles.

Du fait de leur stabilité, leur réactivité et leur facilité d'accès, les complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ ont été largement utilisés en synthèse organique. Le premier complexe $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ a été décrit par le groupe de Fischer en 1958.⁴ Ces complexes sont en général cristallins avec une couleur variant du jaune au rouge. Sous forme solide, ils sont stables à l'air et peuvent être conservés pendant une longue période s'ils sont tenus à l'abri de la lumière. En solution, ils sont modérément sensibles à l'air.

I.2. Synthèse des complexes $[\text{Cr}(\eta^6\text{-arène})(\text{CO})_3]$

La réaction de complexation tolère un large panel de substituants sur l'arène comme les cétones, les oxazolines, les esters, les amines, ainsi que les groupements méthoxy, triméthylsilyl, et triméthylétain. La complexation d'arène substitué par des halogénures en position aromatique ou benzylique, exceptés le chlore et le fluor, n'est pas possible et la fonction aldéhyde doit être protégée sous forme d'acétal.

La méthode la plus courante et la plus économique pour synthétiser des complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ est la thermolyse du chrome hexacarbonyle en présence d'un excès d'arène dans un solvant à point d'ébullition élevé et sous atmosphère inerte (Schéma I - 1).⁵⁻¹² Le solvant couramment utilisé consiste en un mélange de dibutyléther et THF.¹³ L'addition de 10 % de THF facilite la dissociation du CO, stabilise l'intermédiaire et permet, par un reflux abondant, de récupérer dans le milieu réactionnel le $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$ sublimé. Avant de chauffer le milieu réactionnel, les solvants doivent être dégazés. Le temps de réaction est en général de 1 à 4 jours. Les complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ peuvent aussi être préparés par photolyse de $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$ en présence de l'arène avec des rendements faibles à moyens.¹⁴

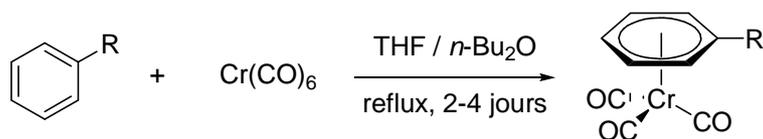


Schéma I - 1

La complexation peut se faire dans des conditions plus douces (température plus basse) par échange de ligand en utilisant des complexes $[\text{Cr}(\text{CO})_3\text{L}_3]$ où L est un ligand plus labile que le CO comme l'ammoniaque,¹⁵⁻¹⁸ l'acétonitrile,^{19,20} la pyridine (Schéma I - 2).²¹ Les complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ sont alors obtenus en chauffant le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3\text{L}_3]$ en présence de l'arène à reflux dans le dioxane. La température réactionnelle varie de 80 à 100 °C alors que la thermolyse demande une température de 160 °C.

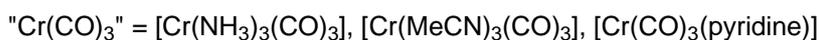
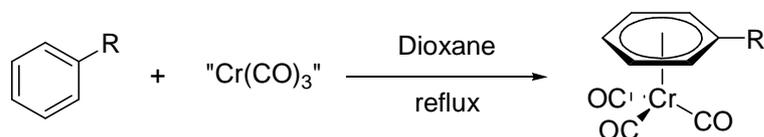


Schéma I - 2

La complexation peut se faire à température ambiante en utilisant le complexe $[\text{Cr}(\text{NH}_3)_3(\text{CO})_3]$ avec l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en présence de l'arène.²² Les réactions d'échange de ligand à partir du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$ permettent aussi d'obtenir des complexes dans des conditions très douces car le ligand naphthalène a la capacité de passer d'une coordination η^6 à η^4 ou η^2 (haptotropic slippage), ce qui facilite sa dissociation.²³

L'annulation de Dötz fournit des complexes de phénol et naphtol. Ces réactions entre un alcyne et un carbène de chrome tolèrent une large gamme de substituants aussi bien sur l'alcyne que sur le carbène et la régiosélectivité est élevée (Schéma I - 3).²⁴⁻²⁷ Cependant, cette réaction est rarement utilisée pour la synthèse de complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ car les conditions réactionnelles mènent souvent à l'arène décomplexé.

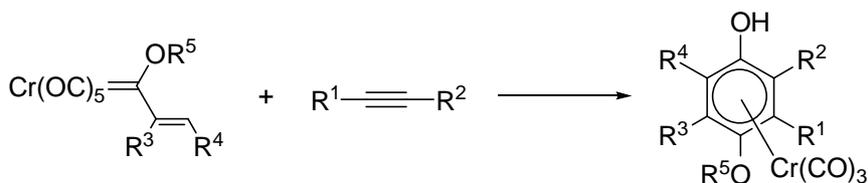
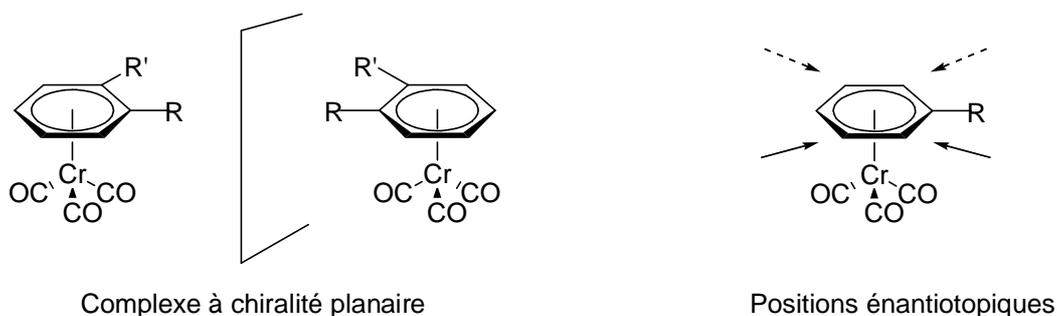


Schéma I - 3

Les complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ sont facilement accessibles avec de bons rendements et une bonne sélective. De plus, le fragment organique peut être facilement libéré par oxydation du métal (Ce(IV), Fe(III), I_2 , $h\nu / \text{O}_2$). La décomplexation, dans les conditions les plus douces, est réalisée en exposant à l'air et à la lumière une solution du complexe dans l'éther ou dans l'acétonitrile. Le chauffage du complexe $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ à reflux dans la pyridine conduit aussi à la coupure de la liaison Cr-arène et permet de recycler le Cr(0) sous forme du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{pyridine})]$.²⁸ Dans le cas des complexes de naphthalène et de ses dérivés, cette liaison est coupée en agitant le complexe sous une atmosphère de monoxyde de carbone ou en appliquant plusieurs bars de pression.²⁹ L'avantage dans ce cas est que le $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$ peut être récupéré.

I.3. Propriétés des complexes $[\text{Cr}(\eta^6\text{-arène})(\text{CO})_3]$

Les complexes 1,2 ou 1,3 disubstitués présentent une chiralité planaire. En effet, la coordination du fragment métallique sur l'une des faces de l'arène fournit deux énantiomères. Les positions *ortho* et *méta* d'un complexe $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ sont énantiotopiques (Figure I - 2).

Figure I - 2 : Chiralité planaire des complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$

Les propriétés du noyau aromatique sont fortement changées par sa complexation avec l'unité $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$. Le cycle arénique complexé est prédisposé à diverses transformations synthétiques du fait du caractère électroattracteur du groupement $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$ (Figure I - 3).³⁰

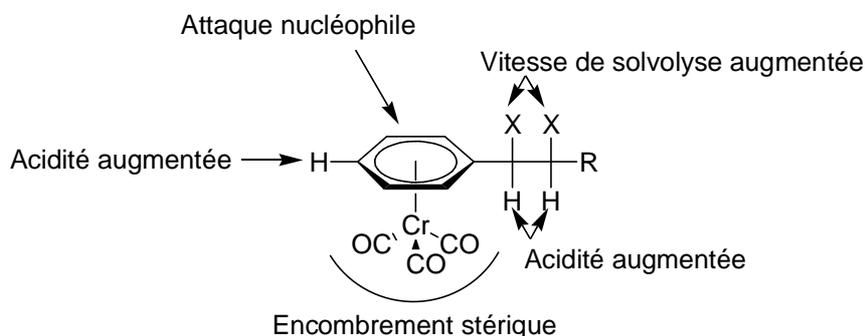


Figure I - 3 : Propriétés du noyau aromatique des complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$

Ces changements peuvent être résumés par les six points suivants :

- Le fragment $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$ apporte un effet stérique. En effet, il bloque une face de l'arène et dirige les réactifs sur la face opposée au métal.
- L'acidité des protons du cycle aromatique est augmentée de 6 unités de pKa par rapport à l'arène libre.^{31,32} Ainsi, leur abstraction peut être réalisée avec des bases telles que des réactifs organolithiens ou des amidures de lithium.³
- Les carbocations de la chaîne latérale sont stabilisés (cations benzyliques et homobenzyliques). Ceci est dû à un recouvrement des orbitales *d* occupées du métal avec les orbitales *p* vides du carbocation.^{33,34} La solvolysse est environ 10^3 à 10^5 plus rapide que pour l'alcool ou l'halogénure benzylique non complexé.³⁵⁻³⁹
- Les carbanions (anions benzyliques) sont aussi stabilisés grâce à la délocalisation de la charge négative sur le métal.^{33,34}
- Dans une moindre mesure, les radicaux en position benzylique sont aussi stabilisés.^{33,34}
- Le caractère électroattracteur du fragment métallique $\text{Cr}(\text{CO})_3$ inverse la réactivité de l'arène qui devient alors réactif vis-à-vis des nucléophiles. L'addition nucléophile sur le noyau aromatique se fait en *anti* du trépied chrome tricarbonyle. Cette sélectivité a été confirmée par des structures aux rayons-X du complexe anionique cyclohexadiène.^{40,41} Cette attaque sur le système π des arènes permet d'obtenir des molécules alicycliques *via* un intermédiaire cyclohexadiényle chargé négativement. L'éventail de nucléophiles possibles est restreint par l'électrophilicité modérée apportée par le métal, par

l'attaque potentielle du nucléophile sur le ligand CO ou par l'activation des hydrogènes du cycle aromatique vers une déprotonation. Ainsi, seuls les nucléophiles issus d'acides C-H avec un $pK_a > 22$ réagissent, comme par exemple les alkylolithiens, alcényllithiens, les énolates de lithium d'esters ou de nitriles, les lithio-dithianes, les énolates de potassium de cétones et le $LiBHEt_3$.⁴²⁻⁴⁴ Suivant la nature de l'arène, certains réactifs comme le *n*-BuLi ou le MeLi jouent le rôle de nucléophile ou de base.

La régiosélectivité de cette attaque est contrôlée par le substituant de l'arène. Les substituants électrodonneurs dirigent l'attaque en *mé*ta.^{43,45,46} L'addition en *para* est observée avec des substituants électroattracteurs ou avec des substituants encombrants comme le triméthylsilyl.⁴⁷ Des groupements fonctionnels comme une oxazoline ou une imine, dirigent l'attaque en *ortho* par coordination du lithien sur l'azote.^{48,49} La régiosélectivité pour cette réaction est élevée et est liée à des effets stériques et électroniques, à la question du contrôle thermodynamique ou cinétique et à la présence de substituants capables de coordonner le nucléophile et de le diriger sur une position spécifique de l'arène.^{43,49-53} Quand l'attaque nucléophile est sous contrôle thermodynamique (attaque réversible), la régiosélectivité dépend de la stabilité thermodynamique relative du complexe cyclohexadiényle intermédiaire. Pour le contrôle cinétique, la régiosélectivité est due à la fois au contrôle de charge (conformation préférentielle du trépied $Cr(CO)_3$ en fonction des substituants du cycle) et au contrôle orbitalaire (coefficient orbitalaire).

Différents produits peuvent provenir du complexe intermédiaire anionique (Schéma I - 4). Le traitement de ce dernier avec un oxydant (iode, NMO, Ce(IV), Fe(III), O_2) fournit un arène substitué (a).⁵⁴ Pour éviter le clivage de la liaison arène-métal observé lors des oxydations, le cation trityl doit être utilisé afin de réaliser une abstraction de l'hydrure sur le carbone sp^3 du ligand cyclohexadiényle (b).^{41,55} La liaison arène-métal est aussi conservée avec la réaction d'*ipso*-, *ciné*- ou *télé*- substitution. Dans les deux derniers cas, la séquence addition nucléophile / protonation, lorsque l'arène est substitué avec un groupe partant, fournit un cyclohexadiène qui réaromatise *via* une réaction d'élimination (c).⁵⁶⁻⁵⁸ Par contre, si aucun groupe partant n'est présent sur l'arène, l'addition de l'acide conduit à la déaromatation et fournit un cyclohexadiène (d).³⁰ Plusieurs isomères sont alors isolés et leur formation est due à un échange 1,2-H et à une migration 1,5-H dans le complexe agostique.⁵⁹ L'intermédiaire anionique peut aussi réagir avec un électrophile ce qui conduit également à la déaromatation de l'arène (e).

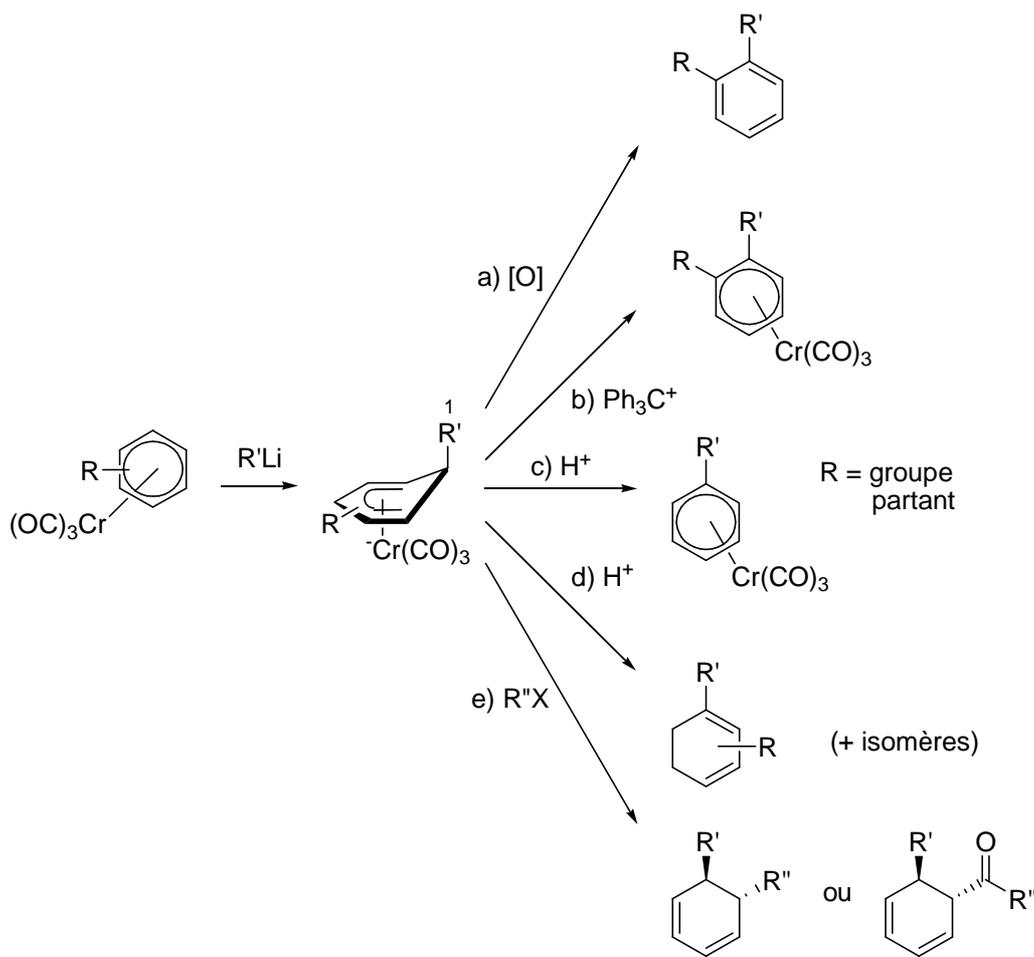


Schéma I - 4

De plus amples détails pour la voie e) seront donnés dans le paragraphe suivant.

I.4. Réactions de déaromatisation d'arènes

Les composés aromatiques ou hétéroaromatiques sont disponibles à des coûts très bas et sont stables. Les réactions de substitutions électrophiles, de substitutions nucléophiles ou d'*ortho*-lithiations suivies de réactions avec des électrophiles permettent de dériver les arènes. Ils offrent aussi l'accès à des molécules alicycliques complexes contenant des fonctions non protégées, de nouvelles liaisons C-C et de nouveaux centres stéréogéniques. Ces réactions de déaromatisation impliquent la rupture de l'aromaticité ce qui les rend difficiles (l'énergie d'aromatisation est environ égale à 30 kcal/mol). En effet, l'addition d'un substituant sur un arène non activé fournit un intermédiaire cyclohexadiényle qui réaromatise rapidement grâce à une élimination.⁶⁰

I.4.a. Déaromatisation d'arènes *via* des complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$

La complexation du noyau aromatique avec un fragment métallique permet de modifier la réactivité de l'arène et offre un nouvel accès au produit de déaromatisation. Les arènes complexés avec le fragment $\text{Mo}(\text{CO})_3$ ou $\text{Cr}(\text{CO})_3$ deviennent réactifs vis-à-vis des nucléophiles (*cf* paragraphe I.3.). L'addition d'un nucléophile est suivie par l'addition d'un électrophile. Cette séquence réactionnelle aboutit à des molécules *trans* cyclohexadiènes disubstitués. Les réactions avec les complexes de molybdène ont été reportées récemment et ont permis la caractérisation d'intermédiaires.⁶¹ La réaction de déaromatisation *via* des complexes $[\text{Cr}(\text{arènes})(\text{CO})_3]$ a été largement étudiée.⁶² Ces complexes sont moins électrophiles que ceux du manganèse et la liaison arène-métal est plus faible que dans le cas du molybdène. Cette réaction est efficace si l'addition nucléophile est irréversible ou peu réversible. C'est pourquoi les carbanions stabilisés ne sont pas des nucléophiles adéquates pour cette transformation.

Les premières réactions de déaromatisation d'arènes *via* des complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ reportées ont été réalisées par une séquence addition nucléophile / protonation (Schéma I - 4, voie (d)).^{44,63} Le produit majoritaire est alors le diène le plus stable (Schéma I - 5). Cependant il est accompagné d'autres régioisomères.⁵⁴

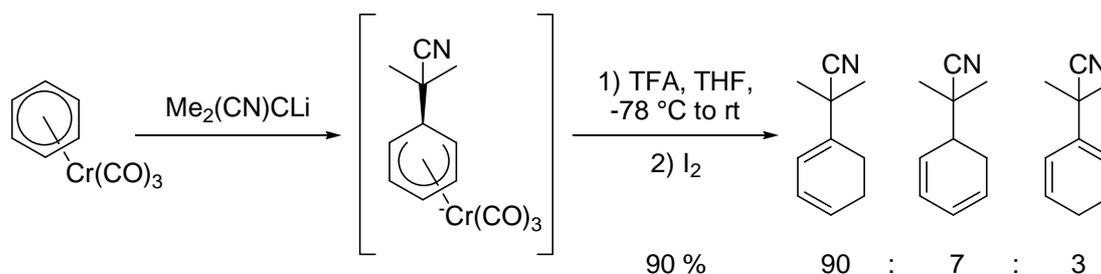


Schéma I - 5

Le complexe anionique résultant de l'addition nucléophile sur le complexe $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ précédemment décrit (*cf* paragraphe I.3.) peut réagir non seulement avec un proton mais aussi avec un électrophile.^{30,62} Après l'addition oxydante d'un électrophile $\text{R}''\text{X}$, l'élimination réductrice et la décomplexation, le cyclohexadiène *trans* disubstitué est isolé. Cette séquence de réaction addition nucléophile / électrophile a été publiée pour la première fois en 1983 par le groupe de Kündig.⁶⁴ Le choix des électrophiles est limité aux halogénures et triflates d'alkyles primaires, allyliques et benzyliques, et aux iodures secondaires.⁶⁵

L'addition de l'électrophile sur l'intermédiaire cyclohexadiényle pour former la liaison Cr-R'' se fait selon un mécanisme de type SN₂.⁶⁵ Des groupements fonctionnels tels que des cétones, des esters ou des iodures secondaires sont conservés lorsqu'ils se trouvent sur la même molécule qu'un iodure d'alkyle primaire. L'utilisation d'un co-solvant comme HMPA, CH₃CN ou DMPU, permet d'augmenter les rendements des produits 1,3-cyclohexadiènes grâce à l'augmentation de la polarité du milieu réactionnel et donc grâce à une meilleure séparation des charges.^{65,66} L'électrophile s'ajoute exclusivement en *ortho* du groupement R' dû à un transfert irréversible de R'' sur un des deux carbones terminaux du ligand cyclohexadiényle. Le produit est donc formé avec une excellente régiosélectivité 1,2. La stéréochimie relative entre les groupements R' et R'' est *trans* du fait de la migration *endo* de l'électrophile du métal vers le cycle. Sous une atmosphère de monoxyde de carbone ou en ajoutant des ligands comme PR₃, P(OPh)₃, CH₃CN ou NEt₃, une insertion de CO se produit avant l'élimination réductrice.⁶⁶ La carbonylation suit l'ordre attendu basé sur l'aptitude migratoire de R'' vers un groupe CO adjacent : éthyle > méthyle > benzyle, allyle >> propargyle. Par exemple, l'insertion de CO se fait avec des groupements alkyles et n'est pas observée avec les propargyles. Elle dépend de la nature de l'électrophile et de la nature des substituants sur l'arène.

Une troisième liaison C-C peut être générée avec le produit issu du transfert d'acyle *via* la formation d'un énolate. En effet, la cétone obtenue grâce à l'insertion de CO peut être traitée par une base. L'énolate obtenu réagit avec un électrophile comme l'iodure de méthyle. L'addition du méthyle se fait sur la face la moins encombrée, c'est-à-dire la face opposée à R'. La position en α de la cétone est donc quaternarisée.^{67,68}

La séquence addition nucléophile / addition électrophile permet de former 3 liaisons carbone-carbone diastéréosélectivement (Schéma I - 6).

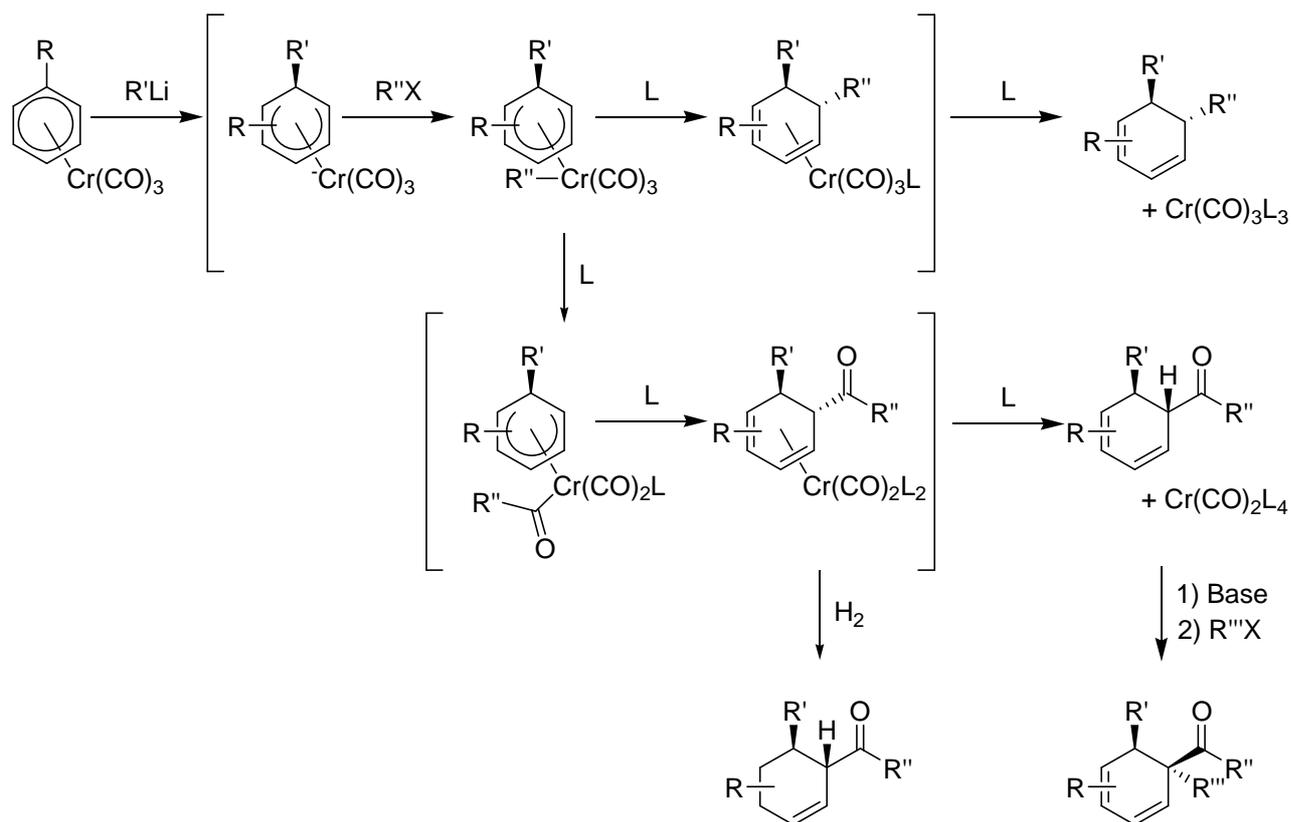


Schéma I - 6

Cette méthodologie a aussi été développée en version asymétrique de façon énantiomérique ou diastéroselective. La sélectivité peut alors être apportée de quatre façons distinctes (Schéma I - 7). En introduisant un substituant chiral sur l'arène, les positions *ortho* et *mé*ta deviennent diastérotopiques (approche A).^{69,70} L'encombrement stérique de l'auxiliaire chiral favorise l'approche du nucléophile sur l'une des deux positions. La deuxième approche, qui est diastéroselective, implique l'utilisation d'un complexe à chiralité planaire (approche B).⁷¹ En utilisant un ligand chiral porté par le chrome, l'induction asymétrique se produit pendant l'insertion de CO ou l'élimination réductrice et non pendant l'addition nucléophile (approche C).^{72,73} La dernière possibilité est une synthèse énantiomérique et est basée sur l'ajout d'un ligand chiral lors de l'addition nucléophile (approche D).⁷⁴ Cette amine ou cet éther chiral se coordine à l'organolithien et le dirige sur l'une des deux positions *ortho* énantiotopiques. Le solvant de choix est alors le toluène afin de favoriser les interactions ligand / organolithien.

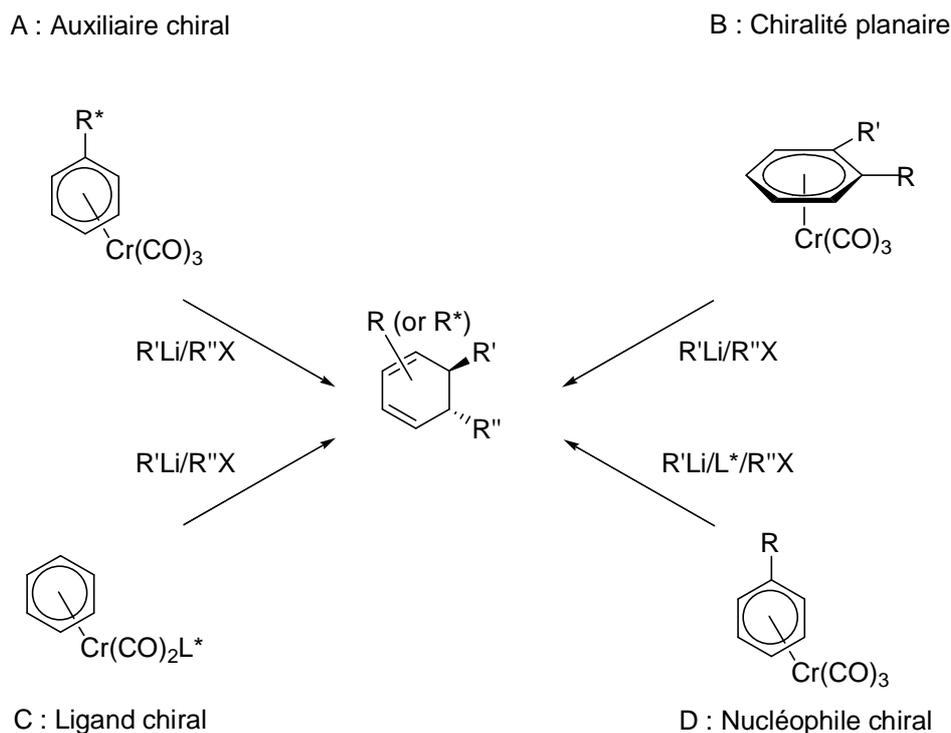


Schéma I - 7

I.4.b. Autres méthodologies

D'autres fragments métalliques peuvent être mis en jeu dans les réactions de déaromatisation. Un des plus étudiés est le complexe $[\text{Mn}(\text{arène})(\text{CO})_3]^+$. Son caractère cationique lui permet de réagir avec un grand nombre de nucléophiles tels que les organolithiens, les réactifs de Grignard, les énolates de cétones, les malonates et l'hydrure LiAlH_4 .⁷⁵ L'attaque fournit un complexe cyclohexadiényle neutre où le nouveau substituant est à l'opposé du fragment métallique. Cet intermédiaire peut réagir de nouveaux, avec des nucléophiles très réactifs. L'addition procède encore une fois en *exo* du métal et fournit des cyclohexadiènes *cis* disubstitués (Schéma I - 8).⁷⁶ La réactivité du complexe intermédiaire cyclohexadiényle peut être augmentée en remplaçant un ligand CO par un ligand NO^+ . Ce complexe cationique est plus électrophile et réagit donc avec des nucléophiles moins réactifs (Schéma I - 8).^{77,78} Cette méthode est cependant limitée à l'emploi du méthyle ou phényle Grignard comme premier nucléophile. Si le second réactif est le méthyle ou le phényle lithium, il s'additionne sur le métal. L'élimination réductrice est alors précédée de l'insertion de CO ce qui fournit un produit *trans* acyl 1,3-cyclohexadiène disubstitué (Schéma I - 8).⁷⁹

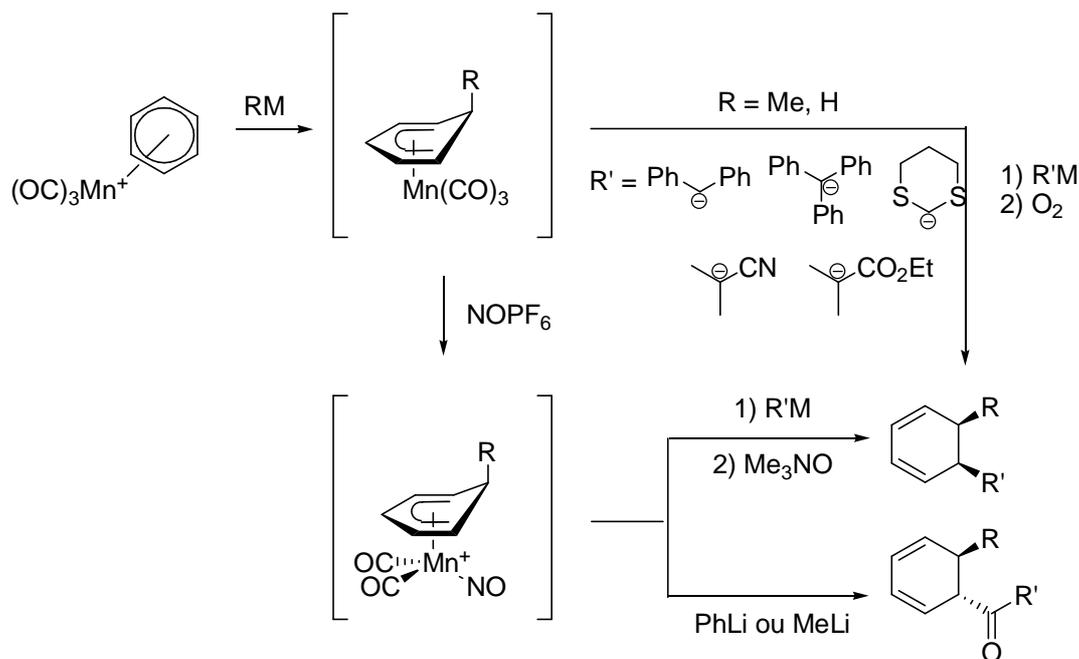


Schéma I - 8

Les complexes d'haptacité η^2 sont aussi mis en jeu dans des réactions de déaromatisation. La complexation d'une double liaison du noyau aromatique avec $\text{Os}(\text{NH}_3)_5^{2+}$ enrichit l'arène en électrons. Les complexes d'osmium de phénol,⁸⁰ d'aniline⁸¹ ou d'anisole⁸² subissent une addition électrophile en *para* suivie par une addition nucléophile, ce qui fournit après décomplexation un cyclohexadiène *cis*-1,2-disubstitué (Schéma I - 9).¹ L'attaque de l'électrophile se fait en *exo* du métal. Les électrophiles généralement employés sont l'acide triflique, des accepteurs de Michael ou le formaldéhyde diéthylacétal et les nucléophiles sont des éthers d'énol silylé.

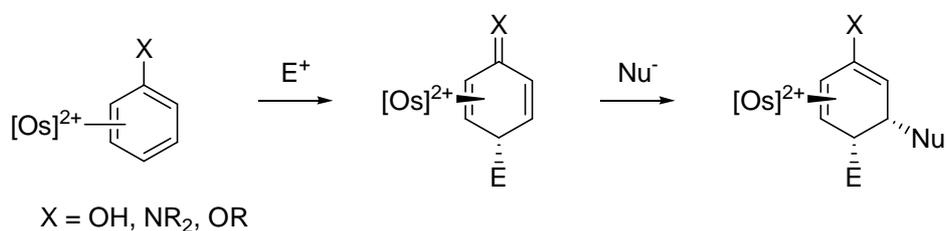
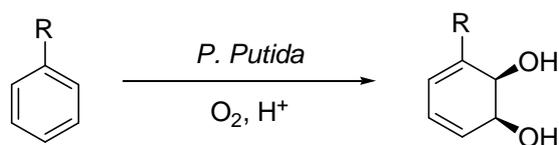


Schéma I - 9

Des méthodes n'impliquant pas la complexation de l'arène avec un fragment métallique ont aussi été développées. La plus célèbre est connue sous le nom de réduction de Birch.^{83,84} Les 1,4-cyclohexadiènes ou 2,5-cyclohexadiènes sont alors obtenus *via* un simple

transfert d'électrons. La régiosélectivité de cette réduction dépend de la nature des substituants aromatiques.

Les groupes d'Hudlicky et de Ley ont développé une méthode enzymatique, compatible avec un grand choix de substituants, pour déaromatiser des dérivés benzéniques (Schéma I - 10).^{85,86} L'oxydation microbienne est réalisée avec la *Pseudomonas Putida* et fournit le dihydroxy-1,3-cyclohexadiène avec un excellent excès énantiomérique. Malheureusement, l'autre énantiomère n'est pas accessible par cette méthodologie.

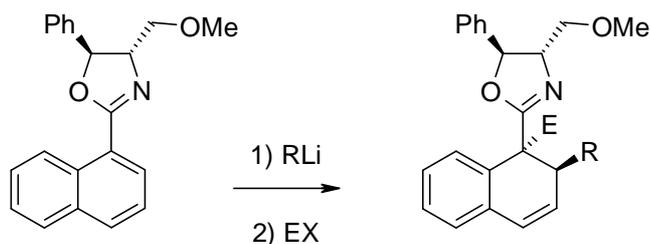


R = halogène, alkyle, éther, thioéther, vinyle

Schéma I - 10

Les produits alicycliques peuvent aussi être issus de l'addition d'un nucléophile sur un arène déficient en électrons. La réaction de déaromatisation utilisée dans la suite de ce travail appartient à ce type de transformation.

Par exemple, le groupe de Meyers a travaillé sur la déaromatisation de naphthalène substitué par un groupement chiral tel qu'une oxazoline ou une imine (Schéma I - 11).^{87,88} La présence de ce type de substituant suffit à activer le naphthalène. En effet, moins d'énergie est nécessaire pour rompre l'aromaticité d'un naphthalène par rapport à un benzène. Ainsi l'addition nucléophile / électrophile donne le dihydronaphtalène trisubstitué avec une excellente diastéréosélectivité. Dans une approche très similaire, le groupe de Pridgen a travaillé sur l'addition 1,4 d'un réactif de Grignard sur une 1-naphtyloxazolidine chirale et le groupe de Tamioka sur l'addition conjuguée d'organolithiens sur des naphtylimines et des esters.^{89,90}



R = Me, Et, *n*-Bu, Ph, 4-chlorobutyl

EX = *i*-PrOH, TFA, MeI

Schéma I - 11

Le groupe de Yamamoto a utilisé la complexation d'un carbonyle aromatique (aldéhyde ou cétone) avec le tris(2,6-diphénylphénoxyde) d'aluminium (ATPH) pour activer le benzène vis-à-vis d'une addition nucléophile (Schéma I - 12).⁹¹ L'addition de l'organolithien se fait alors en *para* de la fonction protégée.

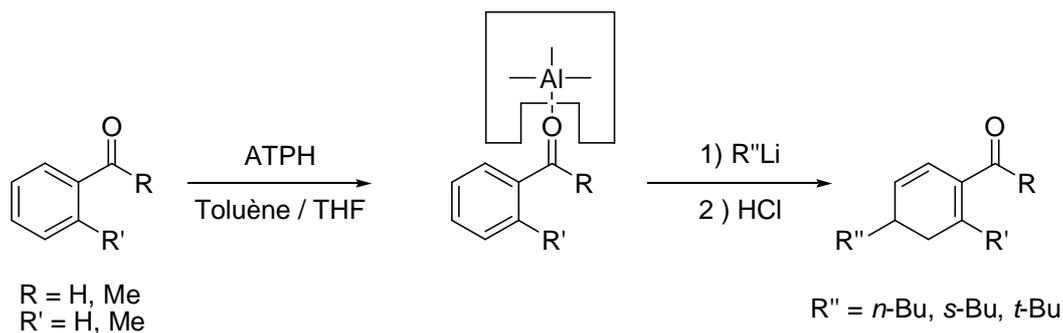


Schéma I - 12

Le fragment métal pentacarbonyle des carbènes de Fischer active aussi le cycle aromatique du complexe alkoxy(aryl)carbène vis-à-vis d'une attaque nucléophile (Schéma I - 13).⁹² Dans le but d'éviter l'attaque du nucléophile sur le carbone du carbène (addition 1,2), les alkoxy ont été dérivés avec des groupements encombrants. En fonction du substituant en *para*, une addition 1,4 ou 1,6 est observée.

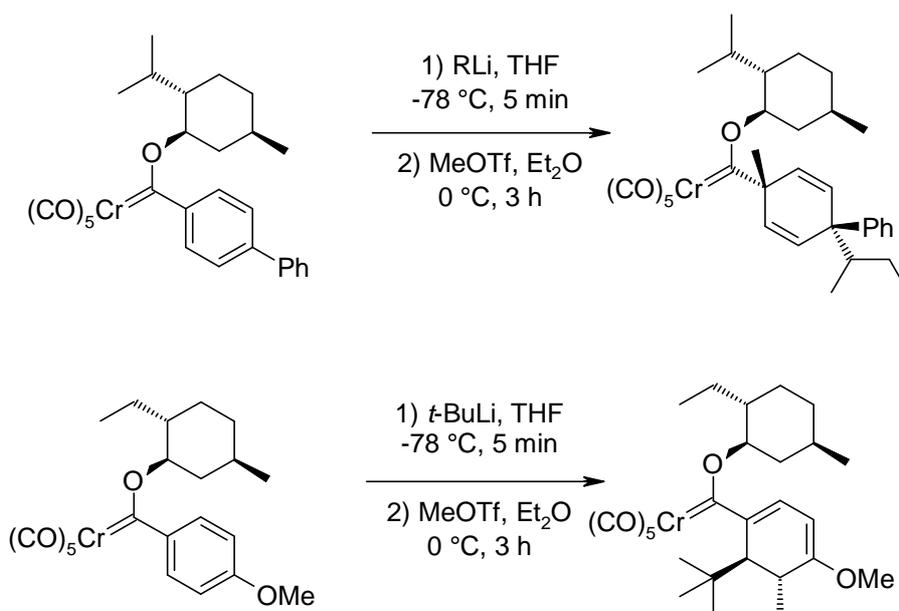


Schéma I - 13

Le groupe de Clayden a montré que des réactifs organolithiens peuvent s'additionner sur des arènes avec un substituant amide large. L'intermédiaire énolique résultant de cette attaque réagit avec un électrophile. Un produit de déaromatisation est ainsi formé (Schéma I - 14).⁹³

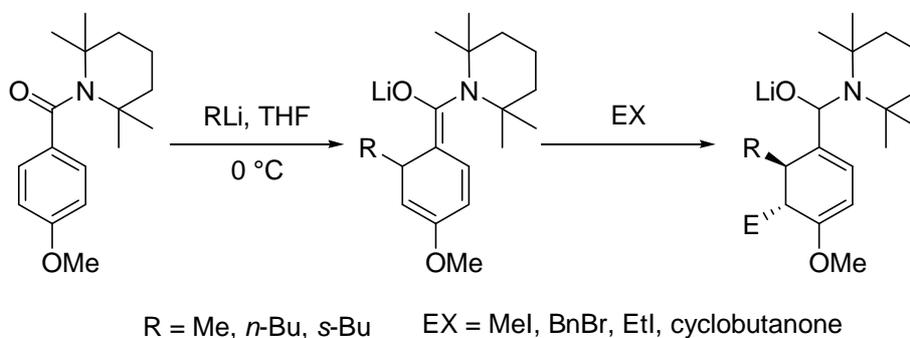


Schéma I - 14

Les systèmes cyclohexadiènes azaspirocycliques peuvent être synthétisés grâce à des réactions de déaromatisation, notamment par la cyclisation de diazoacetamide aromatique riche en électrons catalysée à l'acide,⁹⁴ ou par l'addition intramoléculaire de nitrènes sur des benzènes riches en électrons,⁹⁵ ou par l'addition d'un carbocation sur un complexe [Ru(arène)(Cp)]⁺,⁹⁶ ou par une spirocyclisation radicalaire oxydante.⁹⁷ Selon le même concept, la déaromatisation de dérivés du benzène par une addition intramoléculaire d'un ion thionium a été reportée récemment par le groupe de Procter (Schéma I - 15).⁹⁸

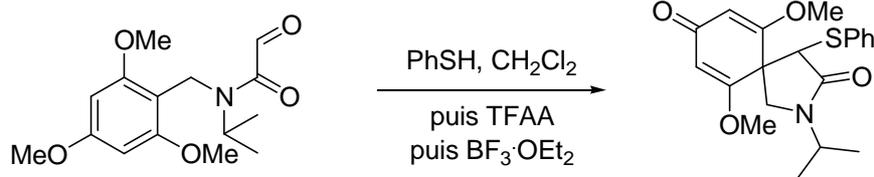


Schéma I - 15

I.5. Application de la réaction de déaromatation à la synthèse de produits naturels

L'addition séquentielle nucléophile / électrophile sur un complexe $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ a été utilisée dans le cadre de la synthèse de produits naturels comme la (+)-Ptilocaulin (Schéma I - 16).⁹⁹ La synthèse débute par la désymétrisation du complexe $[\text{Cr}(\text{anisole})(\text{CO})_3]$ qui est traité avec une base chirale en présence d'un excès de chlorure de triméthylsilyl. Le composé **1** est obtenu avec un rendement de 87 % et un excès énantiomérique de 99 % après recristallisation. Ensuite, le couplage entre l'intermédiaire organocuvivieux, généré grâce à une *ortho*-lithiation et un traitement avec un sel de cuivre et le bromure de crotyle conduit à la substitution de **1** en *ortho*. L'addition du nucléophile, le 2-lithio-1,3-dithiane, suivie par la protonation fournit la cyclohexènone **3**. Avant l'hydrolyse, du chlorure de triméthylsilyl est ajouté afin d'éviter la *téle*-substitution. Enfin, l'addition conjuguée suivie successivement par la formation d'acétal, une désulfurisation, une hydrogénation et enfin une cyclisation aldolique fournit un hydroindènone qui réagit avec la guanidine permettant d'obtenir la (+)-Ptilocaulin.

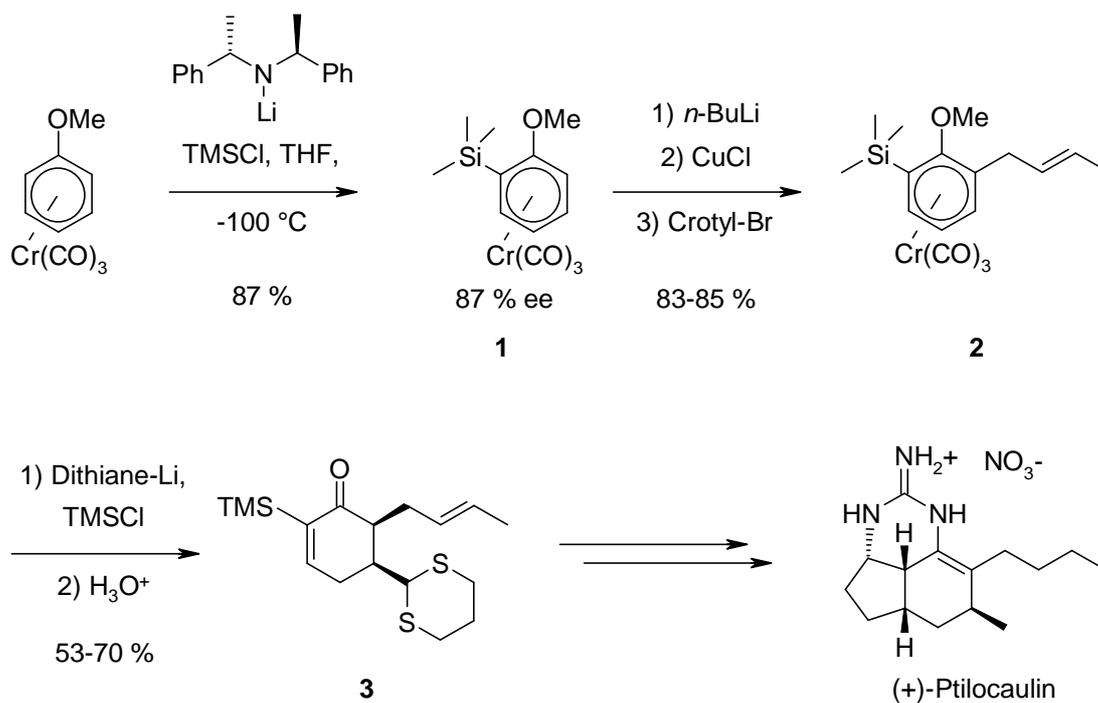


Schéma I - 16

Dernièrement, dans le groupe Kündig, le corps de l'Ottelione a été synthétisé en utilisant cette méthodologie (Schéma I - 17).¹⁰⁰ Le complexe [Cr(CO)₃(η^6 -*p*-methoxyphenyloxazoline)] **4** est déaromatisé par l'addition du vinylolithium suivi par celle de l'iodure de méthyle. Avec cet électrophile et sous une pression de monoxyde de carbone, une insertion de CO a lieu avant l'élimination réductrice. De cette façon, la cétone **5** est obtenue. Ensuite le diène est réduit. L'énone est formée par le traitement de l'énolate avec le sel d'Eschenmoser, une méthylation et une élimination. L'énone est ensuite réduite en l'alcool allylique correspondant. L'éther d'énol méthylé est hydrolysé et le composé résultant subit une métathèse fournissant un système bicyclique [4.3.0]. Enfin, la protection du carbonyle et l'oxydation de l'alcool donne le corps de l'Ottelione.

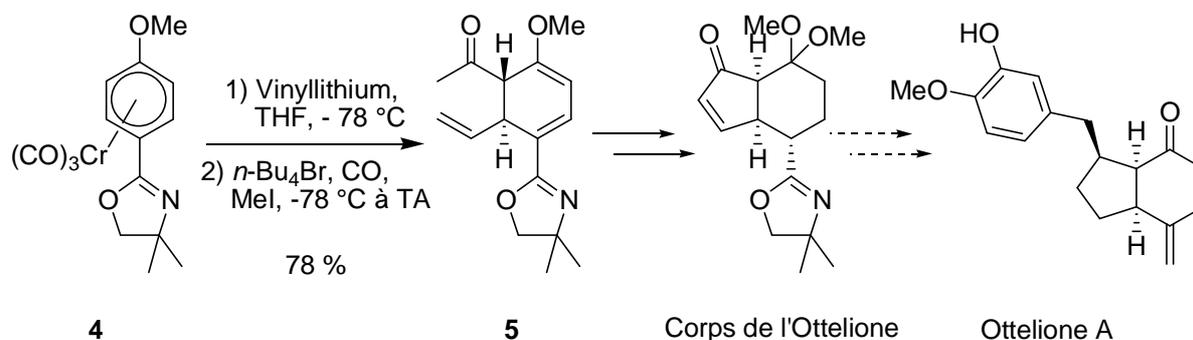


Schéma I - 17

I.6. But de ce travail

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de cette réaction de déaromatisation d'arènes *via* l'addition séquentielle nucléophile / électrophile sur des complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ afin d'accéder à des produits naturels et à des dérivés analogues.

Notre attention s'est en particulier portée sur le complexe $[\text{Cr}(\text{di-ortho-triméthylsilyl-anisole})(\text{CO})_3]$. L'addition *trans* régiosélective d'un C-nucléophile puis d'un C-électrophile sur une double liaison de ce complexe fournit des cyclohexènonnes polysubstituées.¹⁰¹ Le potentiel synthétique de ces produits a alors été utilisé dans le cadre de la synthèse de nouveaux ènediynes bicycliques analogues de la Calicheamicin. Le comportement de ces nouveaux ènediynes face à la cyclisation de Bergman a aussi été étudié. Nous nous sommes par ailleurs penchés sur l'utilisation de complexes métalliques pour activer les ènediynes face à la cycloaromatisation de Bergman.

Le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-}p\text{-methoxyphenyloxazoline})]$ possède aussi un fort potentiel synthétique. Il a l'avantage d'avoir deux groupements directeurs qui peuvent être aisément transformés au cours de la synthèse. Le méthoxy peut être converti en cétone après hydrolyse et l'oxazoline peut être utilisée comme auxiliaire chiral, qui pourrait donner un aldéhyde ou un acide carboxylique. La réaction de déaromatisation de ce complexe en combinaison à la réaction de métathèse fournit des molécules bicycliques *cis*.^{102,103} Cette stratégie a été appliquée à la synthèse du 5-*epi*-eudesm-4(15)-ene-1 β ,6 β -diol qui est un des rares eudesmanes naturels avec une configuration *cis*.

I.7. Références

- (1) Harman, W. D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1953-1978.
- (2) Todd, M. A.; Sabat, M.; Myers, W. H.; Smith, T. M.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6906-6907.
- (3) Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G.; Editors *Comprehensive Organometallic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1994, 14 Volume Set*, **1995**.

-
- (4) Fischer, E. O.; Ofele, K.; Essler, H.; Frohlich, W.; Mortensen, J. P.; Semmlinger, W. *Z. Naturforsch. B* **1958**, *13*, 458-458.
- (5) Schollkopf, K.; Stezowski, J. J.; Effenberger, F. *Organometallics* **1985**, *4*, 922-929.
- (6) Hrnčiar, P.; Hudeček, M.; Magomedov, G. K. I.; Toma, S. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991**, *56*, 1477-1481.
- (7) Hudeček, M.; Toma, S. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *393*, 115-118.
- (8) Hudeček, M.; Toma, S. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *406*, 147-151.
- (9) Kaganovich, V. S.; Rybinskaya, M. I. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *407*, 215-224.
- (10) Nagelberg, S. B.; Reinhold, C. E.; Willeford, B. R.; Bigwood, M. P.; Molloy, K. C.; Zuckerman, J. J. *Organometallics* **1982**, *1*, 851-858.
- (11) Sergheraert, C.; Brunet, J. C.; Tartar, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1417-1418.
- (12) Pruetz, R. L. *Prep. Inorg. React.* **1965**, *2*, 187.
- (13) Mahaffy, C. A. L.; Pauson, P. L. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 136-147.
- (14) Kostermans, G. B. M.; Bobeldijk, M.; Kwakman, P. J.; Dewolf, W. H.; Bickelhaupt, F. J. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, 291-296.
- (15) Moser, G. A.; Rausch, M. D. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1974**, *4*, 37-48.
- (16) Rausch, M. D.; Moser, G. A.; Zaiko, E. J.; Lipman, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *23*, 185-192.
- (17) Vebrel, J.; Mercier, R.; Belleney, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *235*, 197-200.
- (18) Rausch, M. D. *Pure Appl. Chem.* **1972**, *30*, 523-538.
- (19) Ofele, K.; Dotzauer, E. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 211-220.
- (20) Knox, G. R.; Watts, W. E.; Pauson, P. L.; Leppard, D. G. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *34*, 347-352.
- (21) Ofele, K. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1732-1736.
- (22) Morley, J. A.; Woolsey, N. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6487-6495.
- (23) Kündig, E. P.; Perret, C.; Spichiger, S.; Bernardinelli, G. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *286*, 183-200.
- (24) Dotz, K. H.; Kuhn, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 732-732.
- (25) Dotz, K. H.; Kuhn, W. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *252*, C78-C80.
- (26) Dotz, K. H.; Muhlemeier, J.; Schubert, U.; Orama, O. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *247*, 187-201.
- (27) Dotz, K. H.; Sturm, W. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 205-211.
- (28) Carganico, G.; Delbuttero, P.; Maiorana, S.; Riccardi, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 989-990.

-
- (29) Kündig, E. P.; Desobry, V.; Grivet, C.; Rudolph, B.; Spichiger, S. *Organometallics* **1987**, *6*, 1173-1180.
- (30) Pape, A. R.; Kaliappan, K. P.; Kündig, E. P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2917-2940.
- (31) Fraser, R. R.; Bresse, M.; Mansour, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7790-7791.
- (32) Fraser, R. R.; Mansour, T. S. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *310*, C60-C62.
- (33) Pflutschinger, A.; Dargel, T. K.; Bats, J. W.; Schmalz, H. G.; Koch, W. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 537-545.
- (34) Merlic, C. A.; Walsh, J. C.; Tantillo, D. J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3596-3606.
- (35) Ceccon, A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *29*, C19-C21.
- (36) Ceccon, A.; Venzo, A.; Gobbo, A. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *162*, 311-321.
- (37) Seyferth, D.; Merola, J. S.; Eschbach, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4124-4131.
- (38) Holmes, J. D.; Jones, D. A. K.; Pettit, R. *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 324-331.
- (39) Trahanov, W.; Wells, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5870-5872.
- (40) Semmelhack, M. F.; Hall, H. T.; Farina, R.; Yoshifuji, M.; Clark, G.; Bargar, T.; Hirotsu, K.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3535-3544.
- (41) Fretzen, A.; Ripa, A.; Liu, R. G.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 251-259.
- (42) Semmelhack, M. F.; Clark, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1675-1676.
- (43) Semmelhack, M. F.; Clark, G. R.; Farina, R.; Saeman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 217-218.
- (44) Semmelhack, M. F.; Hall, H. T.; Yoshifuji, M.; Clark, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1247-1248.
- (45) Semmelhack, M. F.; Schmalz, H. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3089-3092.
- (46) Pearson, A. J.; Gontcharov, A. V.; Woodgate, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3087-3088.
- (47) Semmelhack, M. F.; Garcia, J. L.; Cortes, D.; Farina, R.; Hong, R.; Carpenter, B. K. *Organometallics* **1983**, *2*, 467-469.
- (48) Kündig, E. P.; Amurrio, D.; Liu, R. G.; Ripa, A. *Synlett* **1991**, 657-658.
- (49) Kündig, E. P.; Ripa, A.; Liu, R. G.; Amurrio, D.; Bernardinelli, G. *Organometallics* **1993**, *12*, 3724-3737.
- (50) Kündig, E. P.; Desobry, V.; Simmons, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6962-6963.
- (51) Kündig, E. P.; Desobry, V.; Simmons, D. P.; Wenger, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1804-1814.

- (52) Kündig, E. P.; Inage, M.; Bernardinelli, G. *Organometallics* **1991**, *10*, 2921-2930.
- (53) Ohlsson, B.; Ullenius, C.; Jagner, S.; Grivet, C.; Wenger, E.; Kündig, E. P. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *365*, 243-267.
- (54) Semmelhack, M. F.; Clark, G. R.; Garcia, J. L.; Harrison, J. J.; Thebtaranonth, Y.; Wulff, W.; Yamashita, A. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3957-3965.
- (55) Kündig, E. P.; Liu, R. G.; Ripa, A. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2657-2660.
- (56) Boutonnet, J. C.; Rose-Munch, F.; Rose, E.; Semra, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 640-648.
- (57) Rose-Munch, F.; Gagliardini, V.; Renard, C.; Rose, E. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178*, 249-268.
- (58) Schmalz, H. G.; Schellhaas, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2146-2148.
- (59) Kündig, E. P.; Amurrio, D.; Bernardinelli, G.; Chowdhury, R. *Organometallics* **1993**, *12*, 4275-4277.
- (60) Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 729-730.
- (61) Kündig, E. P.; Fabritius, C. H.; Grossheimann, G.; Robvieux, F.; Romanens, P.; Bernardinelli, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4577-4579.
- (62) *Transition Metal Arene π -Complexes in Organic Synthesis and Catalysis*, ed. Kündig, E. P., *Topics in Organometallic Chemistry*; vol. 7, Springer Verlag, Berlin, **2004**.
- (63) Semmelhack, M. F.; Hall, H. T.; Yoshifuji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6387-6389.
- (64) Kündig, E. P.; Simmons, D. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1320-1322.
- (65) Kündig, E. P.; Cunningham, A. F.; Paglia, P.; Simmons, D. P.; Bernardinelli, G. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 386-404.
- (66) Kündig, E. P. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1855-1864.
- (67) Kündig, E. P.; Bernardinelli, G.; Liu, R.; Ripa, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9676-9677.
- (68) Kündig, E. P.; Ripa, A.; Liu, R. G.; Bernardinelli, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4773-4783.
- (69) Kündig, E. P.; Ripa, A.; Bernardinelli, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1071-1073.
- (70) Bernardinelli, G.; Gillet, S.; Kündig, P.; Liu, R. G.; Ripa, A.; Saudan, L. *Synthesis* **2001**, 2040-2054.
- (71) Quattropiani, A.; Anderson, G.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4773-4774.

-
- (72) Bernardinelli, G.; Cunningham, A.; Dupre, C.; Kündig, E. P.; Stussi, D.; Weber, J. *Chimia* **1992**, *46*, 126-129.
- (73) Kündig, E. P.; Quattropiani, A.; Inage, M.; Ripa, A.; Dupre, C.; Cunningham, A. F.; Bourdin, B. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 97-104.
- (74) Amurrio, D.; Khan, K.; Kündig, E. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2258-2259.
- (75) Kane-Maguire, L. A. P.; Honig, E. D.; Sweigart, D. A. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 525-543.
- (76) Roell, B. C.; McDaniel, K. F.; Vaughan, W. S.; Macy, T. S. *Organometallics* **1993**, *12*, 224-228.
- (77) Ashford, P. K.; Baker, P. K.; Connelly, N. G.; Kelly, R. L.; Woodley, V. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 477-479.
- (78) Chung, Y. K.; Choi, H. S.; Sweigart, D. A.; Connelly, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4245-4247.
- (79) Pike, R. D.; Sweigart, D. A. *Synlett* **1990**, 565-571.
- (80) Kopach, M. E.; Kelsh, L. P.; Stork, K. C.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5322-5323.
- (81) Gonzalez, J.; Sabat, M.; Harman, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8857-8858.
- (82) Kolis, S. P.; Kopach, M. E.; Liu, R. G.; Harman, W. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 130-136.
- (83) Birch, A. J. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 553-556.
- (84) Rabideau, P. W.; Marcinow, Z. *Org. React.* **1992**, *42*, 1.
- (85) Ley, S. V. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 2031-2034.
- (86) Hudlicky, T. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2067-2070.
- (87) Meyers, A. I.; Hoyer, D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3667-3670.
- (88) Meyers, A. I.; Brown, J. D.; Laucher, D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5283-5286.
- (89) Tomioka, K.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 681-682.
- (90) Pridgen, L. N.; Mokhallalati, M. K.; Wu, M. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1237-1241.
- (91) Maruoka, K.; Ito, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9091-9092.
- (92) Barluenga, J.; Trabanco, A. A.; Florez, J.; Garcia-Granda, S.; Martin, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13099-13100.
- (93) Clayden, J.; Foricher, Y. J. Y.; Lam, H. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3558-3565.
- (94) Rishton, G. M.; Schwartz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2643-2646.
- (95) Wardrop, D. J.; Burge, M. S.; Zhang, W.; Ortiz, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2587-2591.
- (96) Pigge, F. C.; Coniglio, J. J.; Dalvi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3498-3499.

- (97) Ibarra-Rivera, T. R.; Gamez-Montano, R.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2007**, 3485-3487.
- (98) Ovens, C.; Martin, N. G.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1441-1444.
- (99) Schellhaas, K.; Schmalz, H. G.; Bats, J. W. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 57-66.
- (100) Bellido Ramos, A., *Thèse n°3665*, Université de Genève, 2005.
- (101) Kündig, E. P.; Sau, M.; Perez-Luna, A. *Synlett* **2006**, 2114-2118.
- (102) Kündig, E. P.; Bellido, A.; Kaliappan, K. P.; Pape, A. R.; Radix, S. *Synlett* **2003**, 2407-2409.
- (103) Kündig, E. P.; Bellido, A.; Kaliappan, K. P.; Pape, A. R.; Radix, S. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 342-351.

II. Synthèse et étude du comportement d'ènediynes bicycliques

II.1. Introduction

II.1.a. Présentation des ènediynes

Dans les années 80, une nouvelle classe de produits naturels possédant une architecture originale, une activité biologique importante et un mode d'action inédit a été découverte (Figure II - 1).¹ La structure du premier ènediynes naturel : la Neocarzinostatin² a été décrite en 1985. En 1987, la Calicheamicin $\gamma_1^{3,4}$ a été isolée à partir de *Micromonospora echinospora* ssp. *calichensis*. La même année, la structure de l'Esperamicin⁵ a été reportée et enfin la Dynemicin A₁⁶ a été découverte en 1989. Cette famille de produits naturels ne cesse de s'agrandir depuis les années 90.⁷⁻¹²

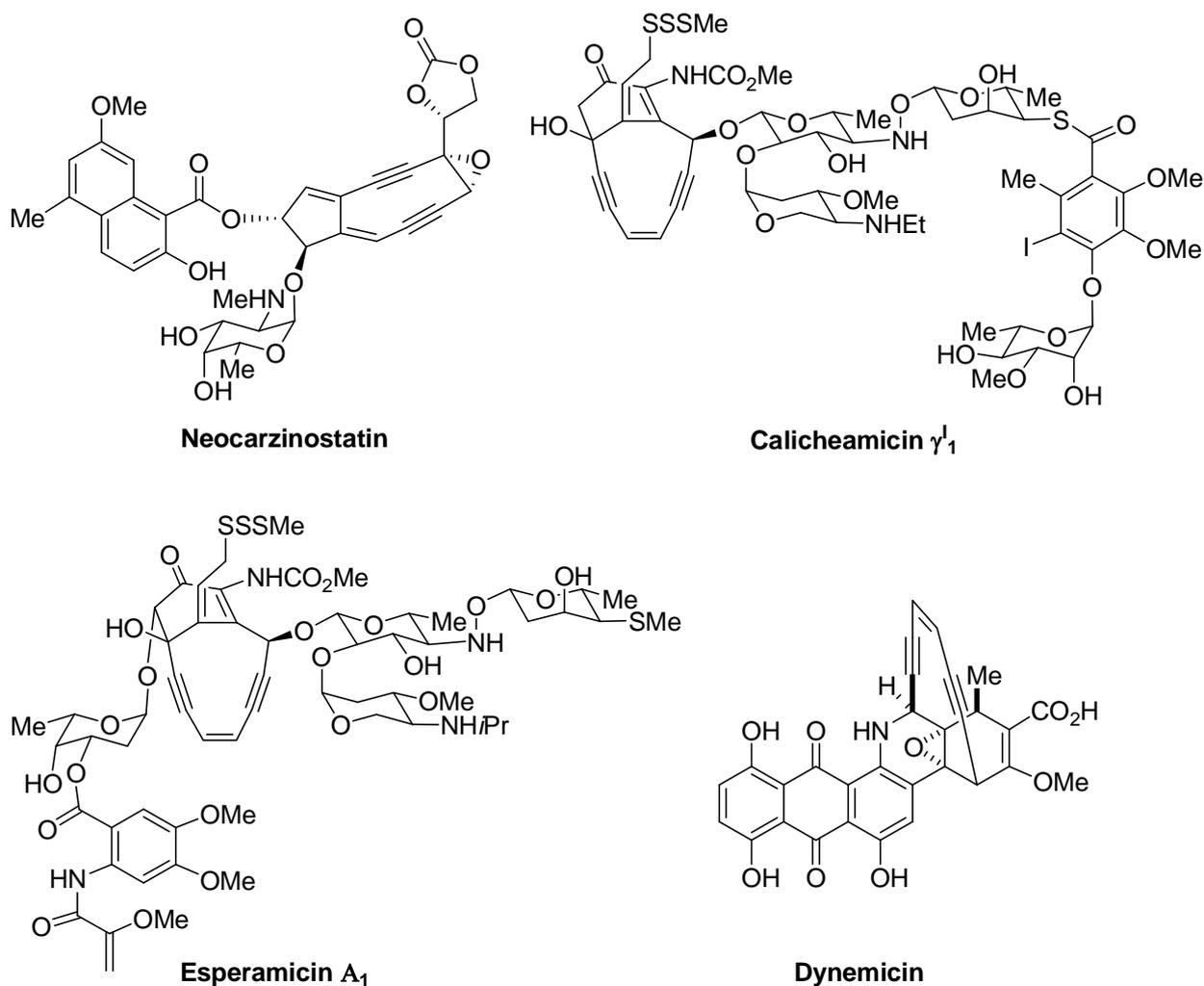


Figure II - 1 : Exemple d'ènediynes naturels

Ces molécules présentent une architecture et un mode d'action unique qui leur confèrent leurs hautes activités antibiotiques et antitumorales.^{13,14} Leur structure peut être divisée en trois sous-unités.¹⁵ La première est responsable de la reconnaissance moléculaire et de l'association avec l'ADN. Par exemple, pour la Calicheamicin γ_1^I , le fragment oligosaccharide s'intercale dans le petit sillon de la double hélice de l'ADN spécifiquement sur les sites TCCT en s'orientant vers la position 3'-terminale du fragment d'ADN.¹⁶ La deuxième sous-unité active l'ènediène à 9 ou 10 membres. L'ènediène est la troisième sous-unité et est responsable du clivage de l'ADN. Dans le cas de la Calicheamicin γ_1^I , c'est l'attaque d'un nucléophile cellulaire sur le soufre central de l'unité trisulfite suivie par l'addition intramoléculaire du thiolate sur la cétone α,β -insaturée qui conduit à l'activation de l'ènediène (Schéma II - 1).¹⁷ Cette cascade de réaction aboutit à la cycloaromatisation de Bergman formant l'espèce 1,4-benzoïde diradicale. Cet intermédiaire extrait deux hydrogènes de l'ADN, l'un en position C5' de la deoxycytidine et l'autre sur le ribose du brin opposé.^{16,18} Les radicaux de l'ADN ainsi générés réagissent avec l'oxygène conduisant au clivage des deux brins de l'ADN.

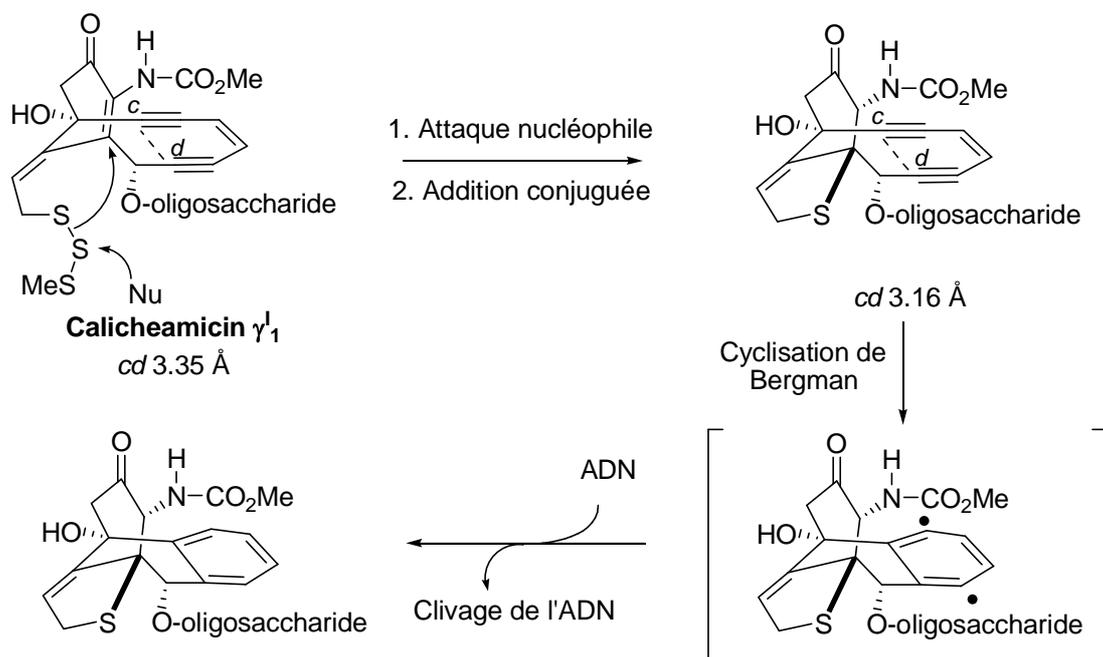


Schéma II - 1

II.1.b. Cyclisation de Bergman

La cycloaromatisation des ènediynes connue sous le nom de cyclisation de Bergman (CB) a été décrite pour la première fois en 1972. Elle correspond au réarrangement thermodynamique d'un (Z)-1,5-diyne-3-ène en diradical 1,4-dihydrobenzène, qui en présence d'une source d'hydrogène, réagit pour donner le produit aromatique (Schéma II - 2).¹⁹ En 1971, le groupe de Masamune avait déjà observé la conversion d'un ènediyne cyclique en anthracène.²⁰ Ils démontrèrent par des expériences avec des solvants deutérés, l'incorporation de deutérium en positions 9 et 10 mais sans pour autant prouver la formation de l'intermédiaire 1,4-benzoïde diradical. Comme Bergman, Wong et Sondheimer ont aussi constaté la cycloaromatisation du cyclodéca-1,5-diyne dibenzannilé et ont formulé la même hypothèse concernant le passage par une espèce diradicalaire.²¹

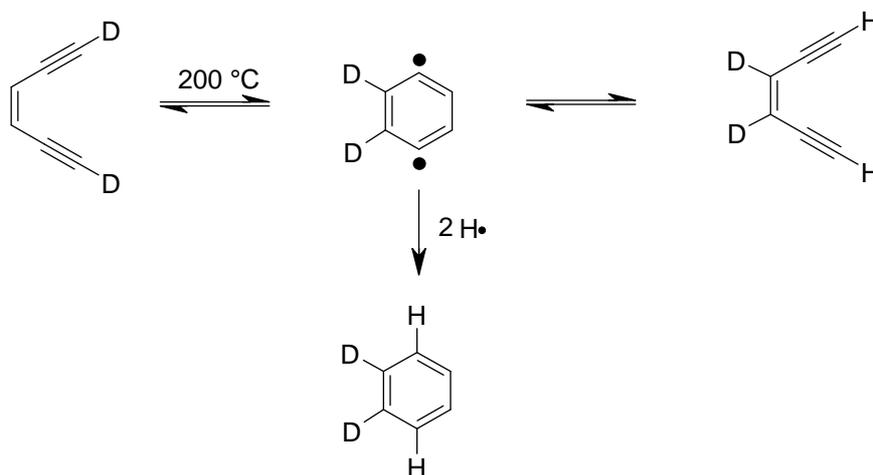


Schéma II - 2

Ce réarrangement requiert des températures élevées, c'est pourquoi la réaction de Bergman a reçu peu d'attention. Cependant, la découverte des ènediynes naturels et l'élucidation de leur mode d'action dans les années 80 ont permis de réaliser cette réaction à température ambiante. Depuis, de nombreux groupes ont focalisé leur recherche sur le contrôle de cette réaction en déterminant les paramètres influençant la cinétique de la cyclisation de Bergman.

En étudiant le mécanisme d'action de la Calicheamicin γ^I_1 , Nicolaou, a remarqué que la conversion d'un carbone sp^2 en un carbone sp^3 (addition intramoléculaire du thiolate sur la cétone α,β -insaturée) réduit considérablement la distance entre les deux carbones des alcynes

(distance $c-d$) (Figure II - 2).²²⁻²⁴ Il a donc été postulé que : la facilité avec laquelle un ènediène va cycloaromatiser peut être estimée à partir de la distance $c-d$. Cette distance permet de déterminer le degré de recouvrement des orbitales p aboutissant à la formation de la liaison carbone-carbone pendant la cyclisation de Bergman. Par la suite, Schreiner a rehaussé la gamme de distance proposée par Nicolaou.²⁵ Ainsi, les ènediènes dont la distance $c-d$ est comprise entre 2.9 et 3.4 Angström, devraient subir la cyclisation de Bergman à température ambiante.

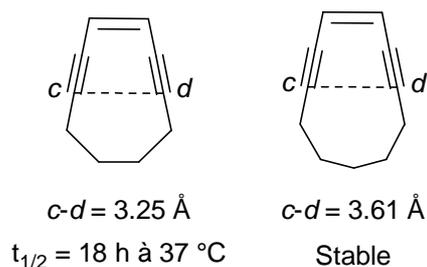
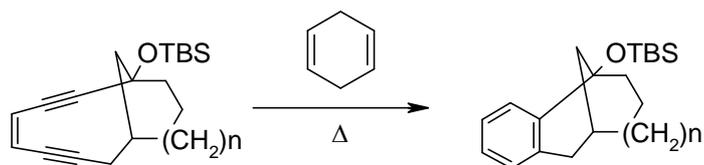


Figure II - 2 : Corrélation entre la stabilité d'ènediènes cycliques et la distance $c-d$

Cette théorie, de par sa simplicité, a gagné en popularité. Cependant, Snyder et Magnus²⁶⁻²⁸ ont montré que la corrélation entre la cyclisation de Bergman et la distance $c-d$ n'est pas toujours applicable (Schéma II - 3). La réactivité des ènediènes est largement déterminée par la différence d'énergie de tension entre l'état de départ et l'état de transition. Cette considération est particulièrement importante pour les ènediènes bicycliques et ceux possédant un substituant encombrant en position acétylénique.²⁹ La géométrie n'est donc pas le seul facteur à prendre en compte. Des contributions électroniques peuvent avoir des effets sur la barrière d'activation de la cyclisation des ènediènes. Par exemple, le groupe de Maier a démontré que le caractère électrodonneur d'un substituant vinylique peut augmenter l'énergie d'activation de la cyclisation de Bergman en stabilisant l'état de départ de l'ènediène.³⁰ L'étude *ab initio* de plusieurs ènediènes a permis de prévoir l'influence d'un substituant vinylique en fonction de son caractère σ -électroattracteur ou donneur.³¹ Les interactions π - π , les transferts de charges,^{32,33} les substituants acétyléniques,³⁴⁻⁴⁰ l'incorporation de la double liaison dans un cycle aromatique⁴¹⁻⁴⁴ ou les substituants *ortho* dans le cas d'ènediènes aromatiques⁴⁵⁻⁴⁸ influencent la réaction de Bergman. De plus, des considérations stériques⁴⁹ doivent être prises en compte dans le cas des ènediènes acycliques qui ont en général une plus haute barrière d'activation que les cycliques.⁵⁰

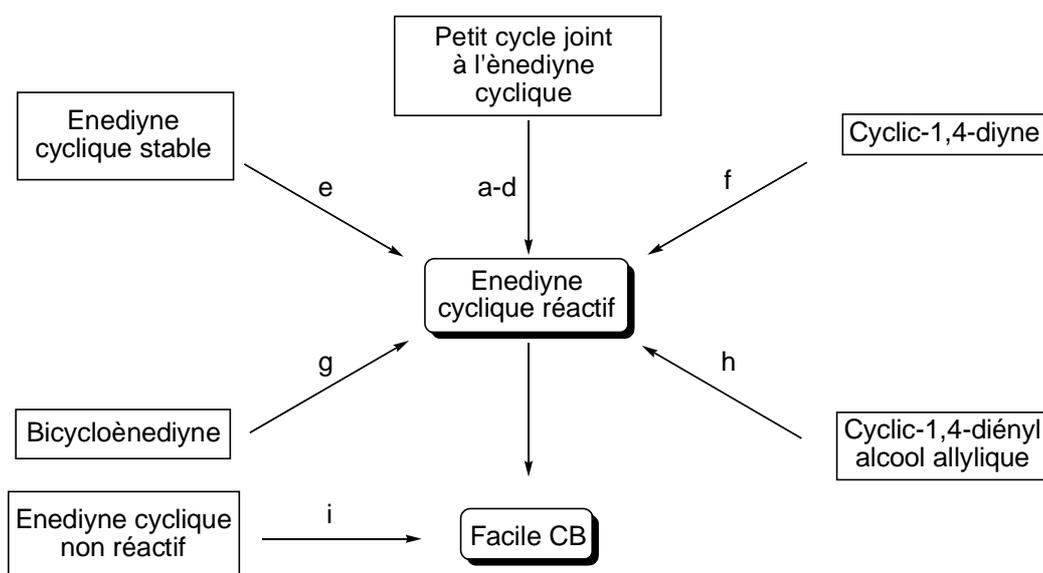


$n = 0$; $c-d = 3.37 \text{ \AA}$; $k = 2.08 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ à $124 \text{ }^\circ\text{C}$

$n = 1$; $c-d = 3.39 \text{ \AA}$; $k = 1.07 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ à $70 \text{ }^\circ\text{C}$

Schéma II - 3

Les ènediynes peuvent donc être activés pour la cyclisation de Bergman, soit en augmentant l'énergie de l'état de départ, soit en diminuant celle de l'état de transition. Basak⁵⁰ a résumé les stratégies utilisées pour contrôler la réactivité des ènediynes synthétiques cycliques (Figure II - 3).



a. Déprotection photochimique⁵¹

b. Base induisant une déprotection⁵²

c. Hydrure induisant une déprotection⁵¹

d. Coupure d'un petit cycle par un nucléophile⁵³

e. Activation par oxydation^{42,43}

f. Formation réductive d'un ènediynes⁵⁴

g. Changement d'hybridation⁵⁵⁻⁵⁸

h. Réarrangement allylique^{59,60}

i. Réactif organométallique conduisant à l'activation⁶¹

Figure II - 3 : Stratégies pour contrôler la réactivité des ènediynes cycliques

II.1.c. Amélioration de la sélectivité des ènediynes synthétiques

Les ènediynes naturels sont des agents tumoraux parmi les plus puissants. Cependant, ils ne sont pas sélectifs et clivent l'ADN des cellules saines et cancéreuses. A cause de cette toxicité, peu d'ènediynes ont atteint les essais cliniques. Cependant, le Mylotarg[®],^{62,63} qui est l'association d'un anticorps monoclonal et de la Calicheamicin γ_1^I , a été approuvé par le FDA en 2006 pour le traitement contre la leucémie myéloïde aiguë.⁶⁴

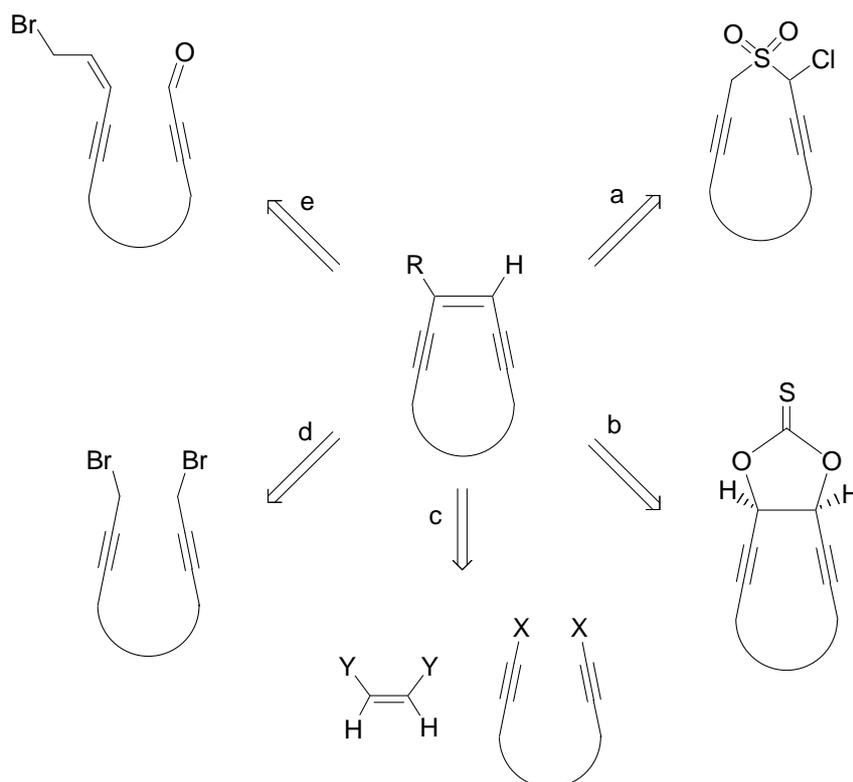
Les études se sont concentrées non seulement sur une meilleure compréhension des facteurs influençant la cyclisation de Bergman mais aussi sur l'amélioration de la sélectivité de ces produits. Dans ce but, des groupes de recherche ont travaillé sur l'activation de l'ènediynes par une enzyme délivrée sélectivement aux cellules cancéreuses grâce à un anticorps. Cette méthode est connue sous le nom de stratégie AD-EPT.⁶⁵ Par ailleurs, l'ènediynes peut être sélectivement délivré aux cellules cancéreuses qui déclenchent elles-mêmes l'activation. Les cellules cancéreuses sont plus acides que les saines (pKa : 6,6 vs 7,2)⁶⁶⁻⁶⁹ et cette acidité peut être augmentée en injectant des agents hyperglycémiant.^{70,71} Une meilleure sélectivité peut donc être atteinte avec des ènediynes dont la réactivité dépend du pH.^{72,73} Les ènediynes peuvent également être activés avec de la lumière. Ainsi la thérapie photodynamique⁷⁴ représente un autre moyen de tuer sélectivement les cellules cancéreuses.⁷²

II.1.d. Synthèses des ènediynes

II.1.d.a. Généralités

Depuis la découverte de ces produits naturels, un intérêt grandissant s'est porté sur leur synthèse ainsi que sur la préparation de dérivés analogues. Les ènediynes cycliques peuvent être préparés selon deux stratégies.

La première stratégie consiste à réunir les deux groupements acétyléniques déjà existants et à générer la double liaison lors des étapes finales de la synthèse. Les exemples les plus représentatifs pour cette approche sont représentés ci-dessous (Figure II - 4). La réaction la plus utilisée est le couplage métallo-halo carbénoïde suivi par une élimination (voie d).



a. Réaction de Ramberg-Backlund²³

b. Procédure de Corey-Winter⁴⁰

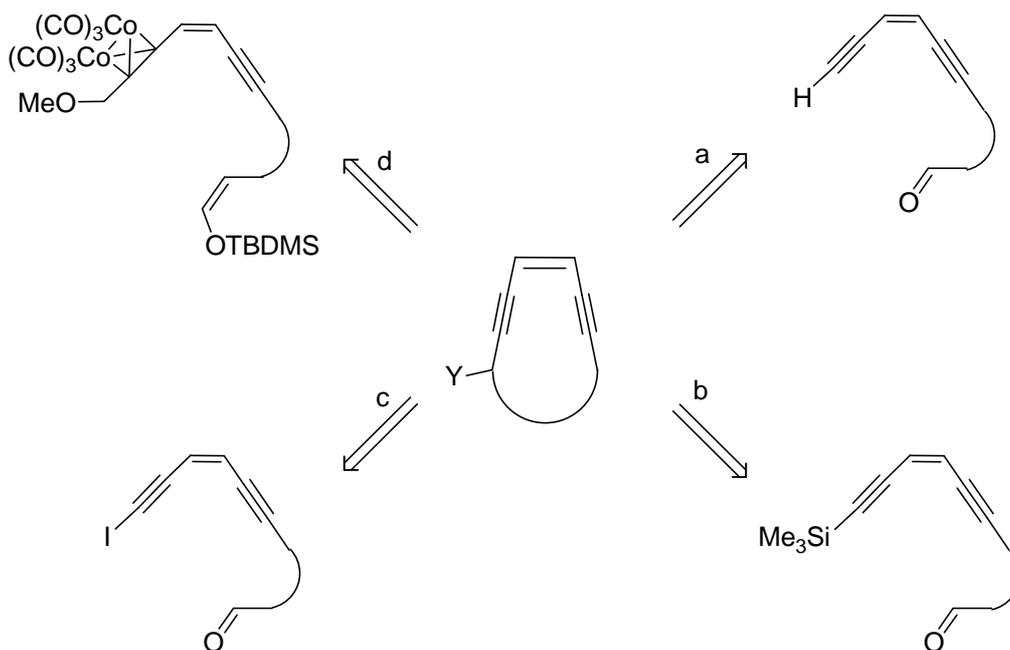
c. Introduction d'un groupement vinylique par un couplage au palladium²⁴

d. Couplage métallo-halo carbenoïde suivi par une élimination⁷⁵

e. Addition d'un bromure allylique sur un aldéhyde promu par Cr(II)⁷⁶

Figure II - 4 : Stratégies pour synthétiser des ènediynes cycliques

La seconde stratégie consiste à former préalablement l'ènediyne, en général grâce à des réactions palladocatalysées, puis une étape de macrocyclisation permet d'aboutir à une structure cyclique. Les méthodes de cyclisation les plus couramment utilisées sont données ci-dessous (Figure II - 5). La formation du cycle est le plus souvent réalisée grâce au couplage d'Hiyama-Nozaki-Kishi.



- a. Condensation entre un anion acétylénique et un aldéhyde⁷⁷⁻⁷⁹
 b. Le fluorure induit une désilylation suivie par une condensation⁸⁰⁻⁸²
 c. Couplage d'Hiyama-Nozaki -Kishi^{42,83-87}
 d. Cyclisation de Nicholas d'un complexe η^2 -dicobalthexacarbonyle à l'aide d'un acide de Lewis⁸⁸

Figure II - 5 : Stratégies pour synthétiser des ènediynes cycliques

La plupart des études sur les ènediynes se sont concentrées sur les bicyclo[7.3.1]ènediynes car cette structure constitue le corps de la Calicheamicin γ_1^I et de l'Esperamicin.^{30,76,89-94} Des changements de conformation (de bateau à chaise),⁷⁶ des changements d'hybridation,^{30,89-92} la décomplexation oxydante d'un alcyne protégé⁸⁹ et l'isomérisation sont responsables de l'activation des ces analogues lors de la cycloaromatisation.⁹³ D'autres systèmes cycliques ont aussi été publiés comme les bicyclo[7.3.0]- (analogue au C-1027, à la Kedarcidin, à la Neocarzinostatin et à la Maduropeptin),⁹⁵ les bicyclo[7.2.1]-,⁸⁵ les bicyclo[7.4.1]-,^{96,97} les bicyclo[8.1.0]- (analogue à la Dyenamicin),⁸⁰ les bicyclo[8.2.0]-,^{98,99} les bicyclo[8.3.0]-,¹⁰⁰ et les bicyclo[8.5.0]ènediynes.¹⁰¹

II.1.d.β. Travaux précédents dans le groupe Kündig

Le groupe Kündig a utilisé la réaction de déaromatisation comme point de départ à la synthèse de nouveaux ènediynes. En effet, cette réaction permet l'accès à des cyclohexadiènes polysubstitués. L'unité propargylique peut être introduite sur ces composés, soit lors de l'addition nucléophile, soit lors de l'addition électrophile (Schéma II - 4).

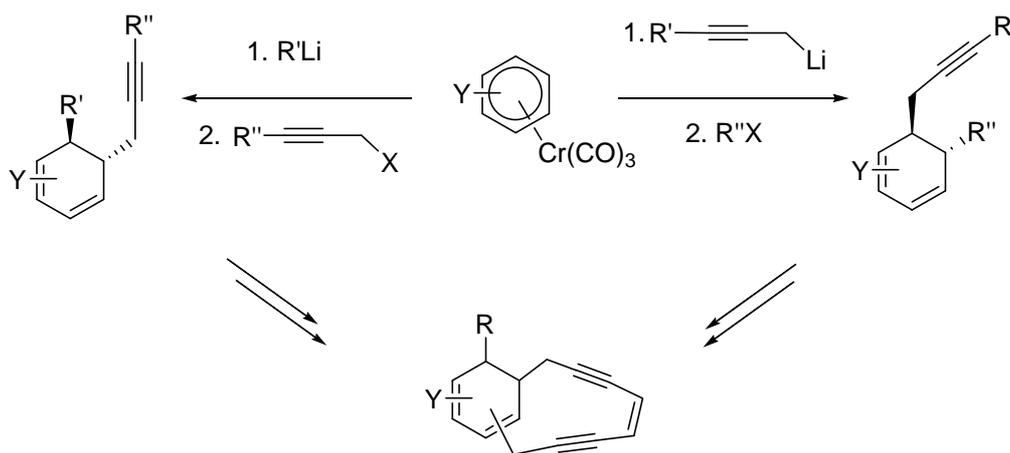


Schéma II - 4

La cible de départ, le composé **6**, est un analogue à la Calicheamicin (Figure II - 6). Sa synthèse repose sur la réaction de déaromatisation. L'idée était de déclencher la cyclisation de Bergman de **6** par la réduction régiosélective de la double liaison en α de l'oxazoline car la réduction d'un carbone sp^2 en un carbone sp^3 (addition intramoléculaire du thiolate sur la cétone α,β -insaturée) est responsable de l'activation de la Calicheamicin γ_1^I . Malheureusement cette hypothèse n'a pu être vérifiée, la synthèse de **6** ayant échoué (Schéma II - 5).¹⁰²

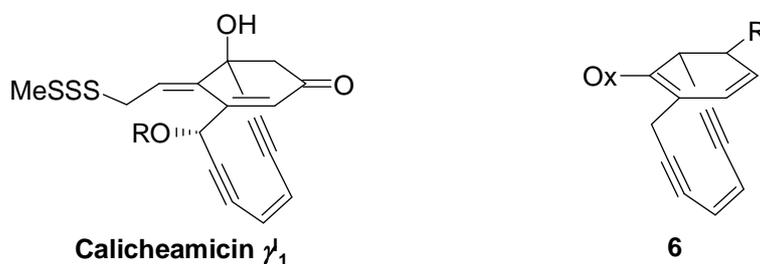


Figure II - 6 : Première cible du groupe Kündig

Le premier substituant alcyne est introduit par une addition nucléophile du lithium de triméthylsilylpropargyle suivie par une abstraction d'hydrure sur le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(4,4-$

diméthyl-2-phényl-4,5-dihydro-oxazole] **7** (Schéma II - 5). Ensuite, la séquence addition nucléophile / électrophile ne peut être entreprise directement du fait de l'acidité du proton benzylique. La position en α du cycle complexé est donc préalablement déprotonée et l'anion est piégé avec le bromure d'allyle fournissant **8**. Lors de la déprotonation, un conformère est largement favorisé afin d'éviter les interactions 1,3-allyliques entre l'oxazoline et le groupement propargyle ce qui conduit à la formation d'un seul diastereoisomère de **8**. C'est après cette étape de protection que le deuxième substituant alcyne est introduit par la séquence addition nucléophile / électrophile en utilisant le lithium de propargyle comme nucléophile (synthèse de **9**) ou le bromure de propargyle comme électrophile (synthèse de **10** ou **11**). Malheureusement, la structure ènediène ne peut être obtenue par le couplage de Sonogashira ou par le « Danishefsky stiching »¹⁰³ ou par la réaction d'Hiyama.

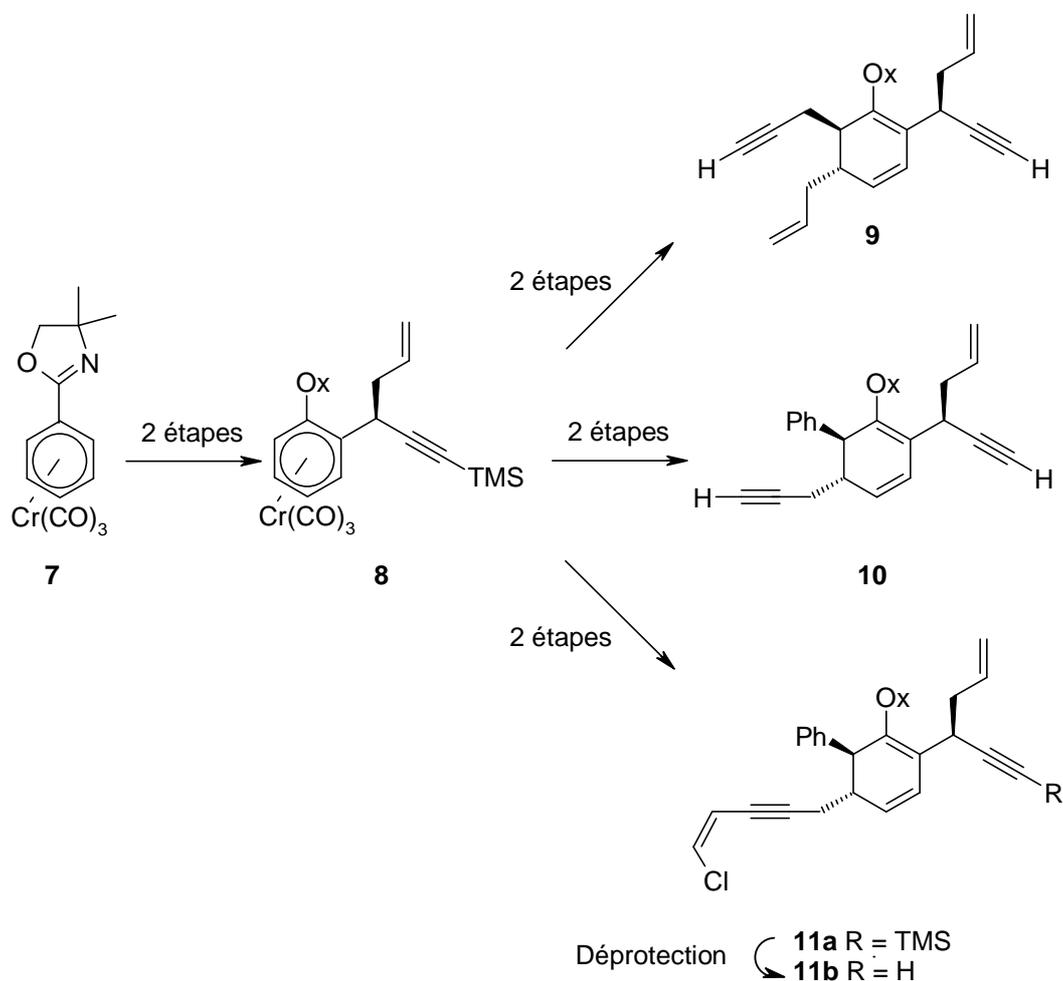


Schéma II - 5

Depuis cet essai, d'autres stratégies sont nées. L'une d'elles a permis d'isoler un nouveau ènediène bicyclique [8.3.1] : l'ènediène **16**. Cette synthèse a été réalisée par

Mundruppady (Schéma II - 6). La première étape est l'addition nucléophile du lithium de vinyle suivie par l'addition électrophile du bromure de propargyle sur le complexe $[\text{Cr}(\eta^6\text{-benzylidène-cyclohexyl-amine})(\text{CO})_3]$. L'unité propargylique ainsi introduite est ensuite engagée dans un couplage de Sonogashira. L'ènediynes **14** ainsi obtenu, subit le couplage d'Hiyama-Nozaki-Kishi ce qui fournit l'ènediynes bicyclique [8.3.1] **15**. Ce composé est stable jusqu'à 125 °C et l'oxydation de l'alcool ne permet pas d'observer la cyclisation de Bergman.

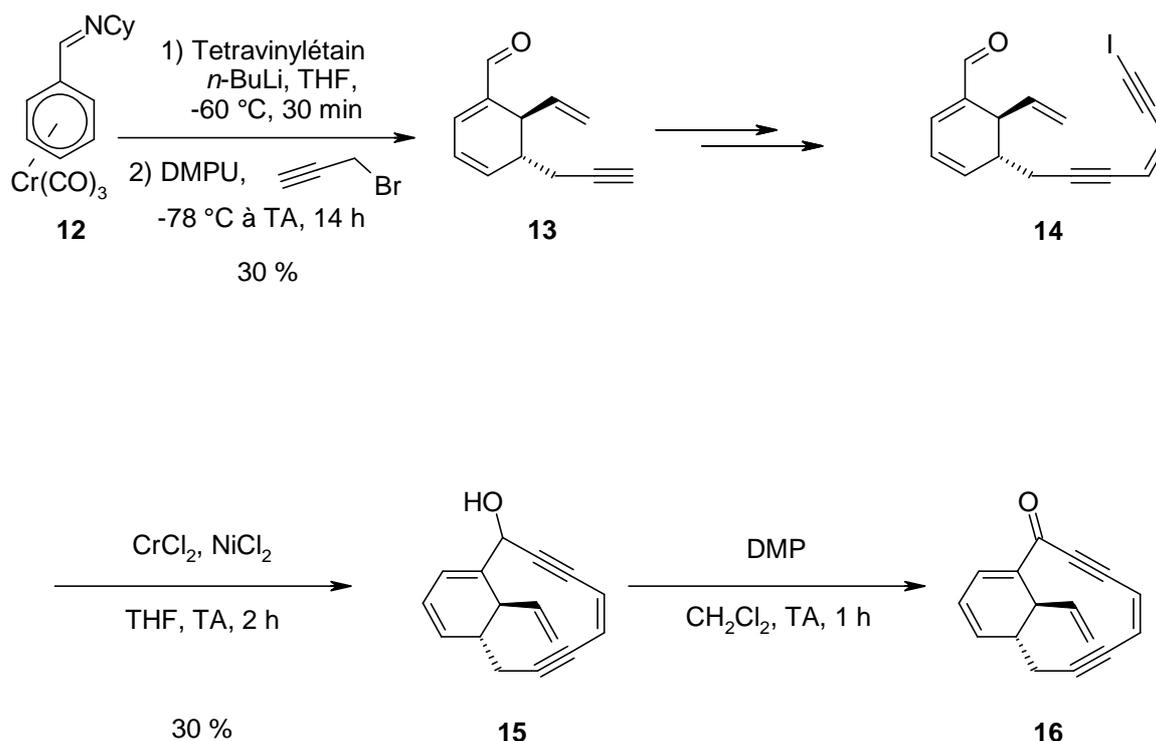


Schéma II - 6

II.2. Tentatives de synthèse d'un ènediynes bicyclique [7.3.1]

De nombreux groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse de bicyclo[7.3.1]ènediynes^{30,76,89-93} car ils représentent des analogues de la Calicheamicin Calicheamicin γ^I_1 et de l'Esperamicin. La réaction de déaromatation du complexe $[\text{Cr}(\text{ortho-triméthylsilyl-anisole})(\text{CO})_3]$ **17** offre l'accès à de nouveaux bicyclo[7.3.1]ènediynes (Schéma II - 7). Ce complexe est généré par la déprotonation énantiosélective du complexe $[\text{Cr}(\text{anisole})(\text{CO})_3]$ avec l'amine de Whitesell. Une recrystallisation dans l'hexane permet d'obtenir **17** avec un excès énantiomérique de 97 %.^{104,105} L'addition séquentielle d'un nucléophile et d'un électrophile sur ce complexe suivie par une hydrolyse, fournit une cyclohexènone *trans*-2,4-disubstituée.¹⁰⁶ Avec le 1-TMS-propyne de lithium comme

nucléophile et le bromure de *trans*-crotyle comme électrophile, la cyclohexènone **18** est obtenue avec un rendement de 51 %. L'excès énantiomérique est conservé lors de cette première étape. La désilylation de **18** est réalisée avec une quantité catalytique de triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium (TBAT) en présence d'une petite quantité d'eau dans le THF. Ici, la désilylation initiale conduit à un anion alcynure ou à un énolate. Dans les deux cas, ces derniers peuvent déprotoner l'eau et générer l'anion hydroxy pouvant de nouveau désilyler, perpétuant ainsi le cycle catalytique. Des conditions trop basiques telles que K_2CO_3 dans le méthanol conduisent à la dégradation de **18**. L'unité ènediène est ensuite introduite grâce à un couplage de Sonogashira. L'ènediène acyclique **21** est ainsi obtenu avec un rendement de 89 % (Schéma II - 7). L'ènyne **20** provient lui aussi d'un couplage de Sonogashira entre le *cis*-1,2-dichloroéthylène et l'éthynyltriméthylsilane. L'énone **21** est ensuite réduite selon la procédure de Strycker modifiée par Lipshutz.¹⁰⁷ Le traitement de l'énone **21** avec 5 mol % de réactif de Strycker en présence de 1,5 équivalents de phénylsilane comme source d'hydrure dans le toluène fournit la cyclohexanone **22** avec un rendement de 99 %. Cette réduction a d'abord été entreprise sur la cyclohexènone **18**. Cependant le produit obtenu n'est pas visible en UV. C'est pourquoi l'unité ènediène est introduite avant cette réduction.

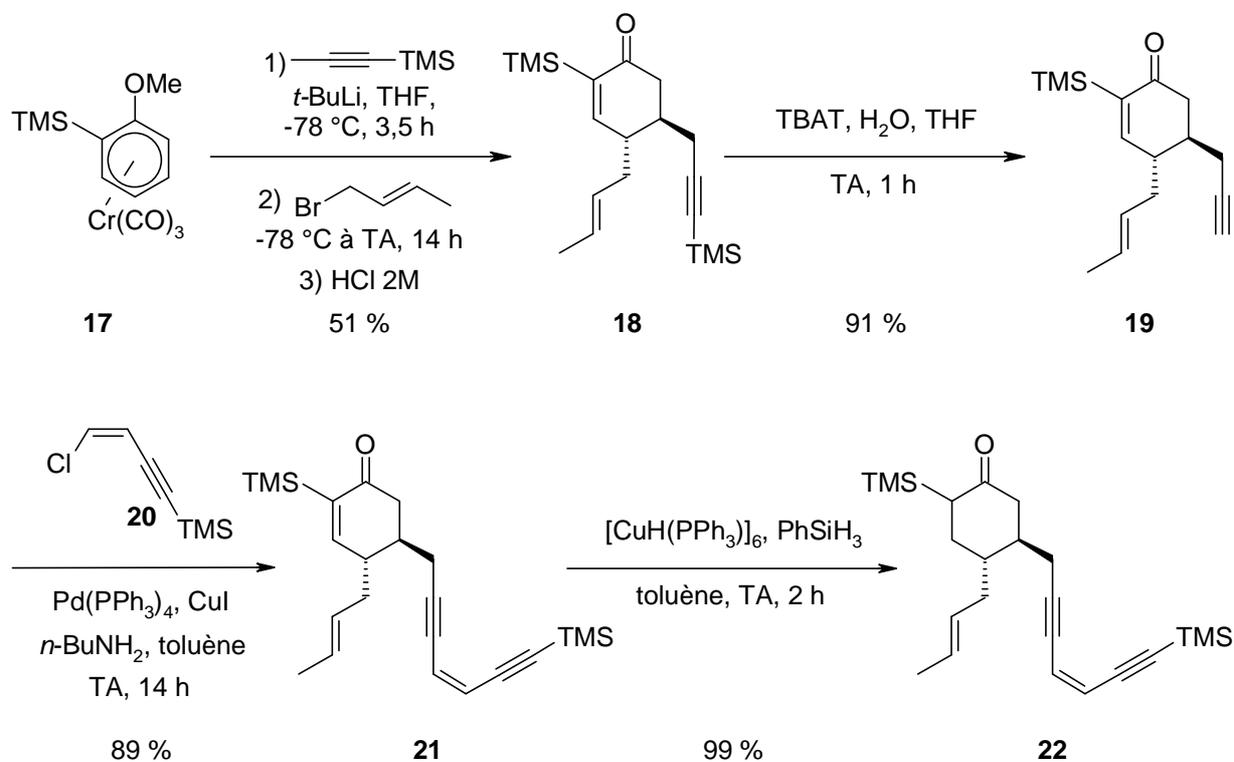


Schéma II - 7

La cyclohexanone **22** ouvre ensuite l'accès à deux produits distincts et donc à deux types de cyclisation. Le nitrate d'argent et le N-iodosuccinimide sont utilisés pour convertir l'alcyne **22** en iodure **23** avec un rendement de 68 % (Schéma II - 8).⁸⁷ Dans le même temps, la liaison C-Si en α de la cétone est partiellement clivée. Le produit **22** peut aussi être désilylé selon les mêmes conditions décrites pour **18**. De cette façon, **24** est obtenu avec un rendement de 85 % (Schéma II - 8).

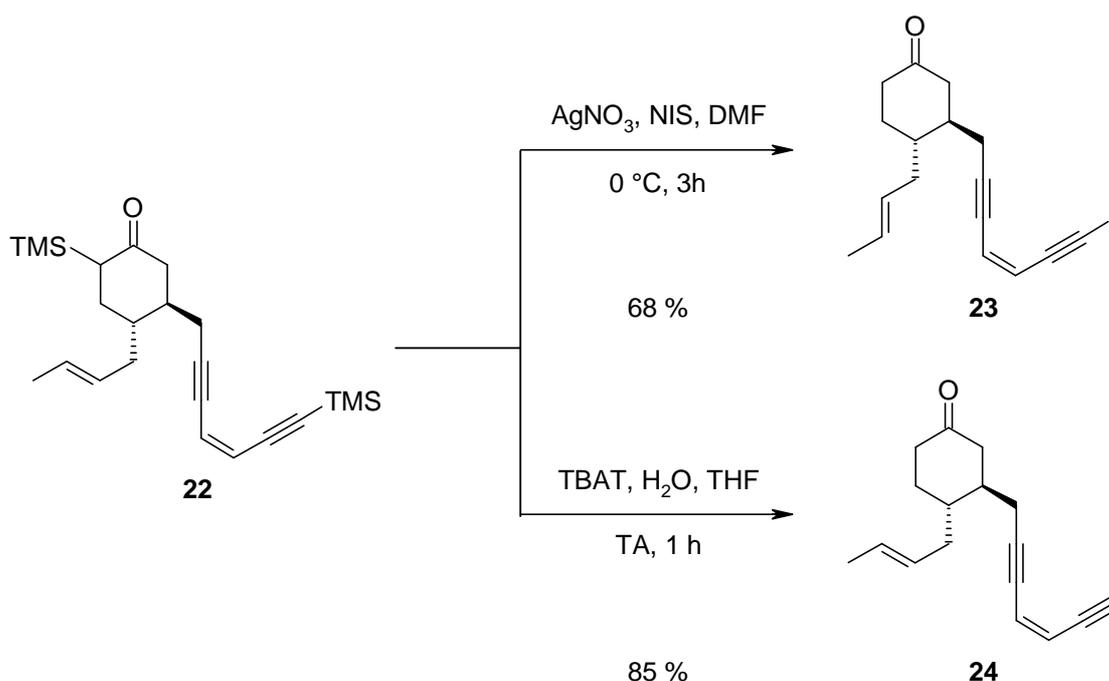


Schéma II - 8

Le composé iodé **23** est traité avec 4 équivalents d'une solution de SmI_2 dans le benzène contenant 10 % de HMPA (Schéma II - 9). Ce type d'addition d'alcyne sur des composés carbonylés dans les conditions de Barbier a été décrit en version intermoléculaire par le groupe de Kunishima.^{108,109} Le groupe de Paquette a essayé de l'appliquer en intramoléculaire, en vain.¹¹⁰ La réaction de Barbier avec du SmI_2 a été décrite en intramoléculaire par Molander mais avec des iodures d'alcane.¹¹¹⁻¹¹³ Dans notre cas, en appliquant les conditions standard, on observe la formation du produit désilylé ou du produit de départ **23**. La perte de la couleur violette de la solution de SmI_2 est remarquée dès l'ajout de la solution de l'ènediène. En diminuant la température de cette réaction à 10°C , la dégradation de la solution de SmI_2 est évitée mais le produit désiré n'est pas isolé.

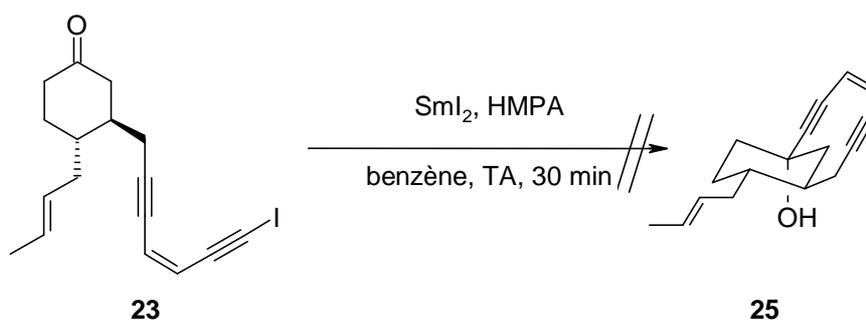


Schéma II - 9

La réaction catalytique d'oléfine de la cétone avec de l'indium(III) et de l'*i*-Pr₂NEt pourrait permettre la cyclisation de **24** conduisant au produit **25**.¹¹⁴ L'indium permet la double activation de l'alcyne et du carbonyle. Cette réaction a été décrite par le groupe de Shibasaki en intermoléculaire. L'application de cette méthodologie au composé **24**, en utilisant 20 mol % d'In(OTf)₃, a malheureusement échoué. Seul le produit de départ **24** est isolé après 63 h à 40 °C puis 63 h à 60 °C (Schéma II - 10).

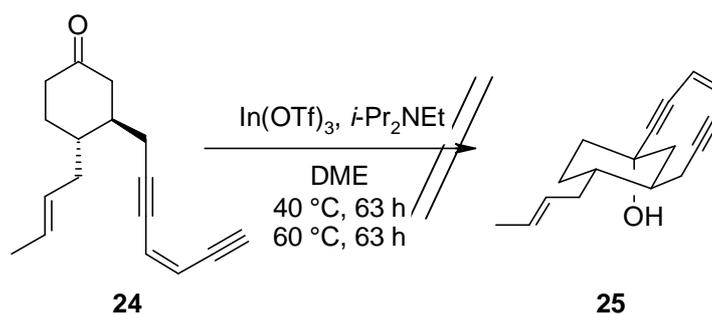


Schéma II - 10

Le nouvel énédiyne bicyclic **25** pourrait aussi être obtenu en appliquant la méthodologie développée par le groupe d'Ishikawa. L'acétylation catalytique d'une cétone est entreprise à l'aide d'hydroxyde de benzyltriméthylammonium.¹¹⁵ L'énédiyne acyclique est donc traité avec 10 mol % de triton B dans le DMSO. Malheureusement seules des traces de produits issus de la dimérisation sont isolées (Schéma II - 11).

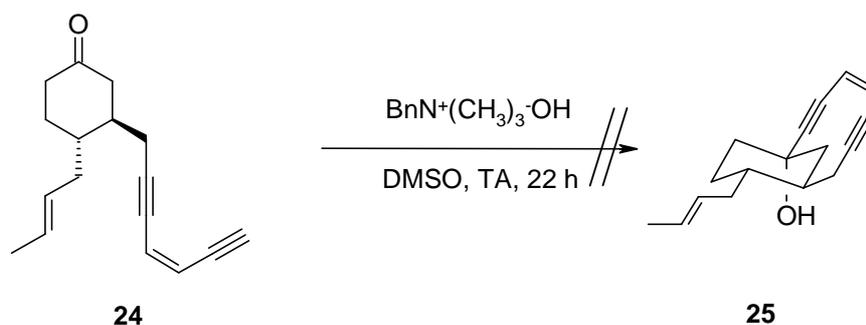


Schéma II - 11

L'étape de cyclisation décrite par le groupe de Nicolaou lors de la synthèse de modèles de la Dynemicin est basée sur l'addition intramoléculaire d'un alkyle sur une cétone.^{41,51,116-118} Du LDA est alors mis en jeu pour déprotoner l'acétyle terminal. Cet anion s'additionne ensuite intramoléculairement sur la cétone. Cette cyclisation est décrite sur des cétones énolisables. Les rendements reportés pour cette étape sont compris entre 42 à 90 %. En général, un équivalent de base est utilisé, la concentration du milieu réactionnel varie de 0,01 à 0,08 M et la réaction est terminée après 10 minutes à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Le groupe de Danishefsky a aussi reporté ces conditions pour l'étape de cyclisation lors de la synthèse de la Dynemicin.¹¹⁹ Au vu de ces résultats, 1 équivalent de LDA est ajouté à une solution de **24** à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Schéma II – 12). Malheureusement seul le produit de départ et le dimère sont récupérés en fin de réaction. L'augmentation du nombre d'équivalents de LDA (de 1 à 1,2 eq), la diminution de la concentration de milieu réactionnel (de 0,01 à 0,005 M), la diminution de la température de réaction (de -78 à $-90\text{ }^\circ\text{C}$) ou la modification de l'ordre d'addition des réactifs ne permettent pas d'isoler **25**.

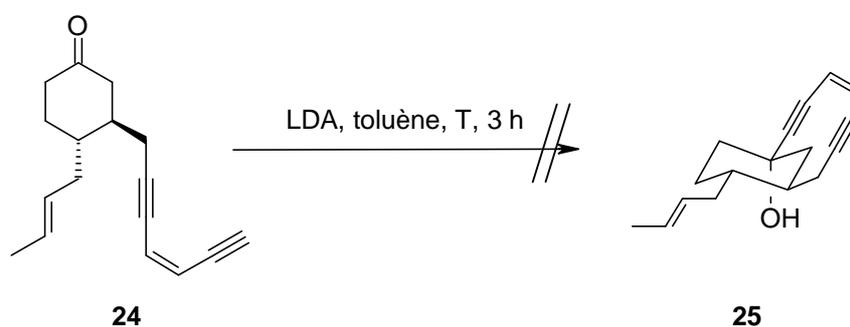


Schéma II - 12

Lors de la synthèse de la (+)-Dynemicin A, le groupe de Myers a réalisé ce même type de cyclisation avec du LiHMDS ou du KHMDS en présence de chlorure de cérium afin d'activer la cétone.¹²⁰ La cyclisation de l'ènediyne **24** est entreprise dans ces conditions

(Schéma II - 13). Mais encore une fois, seule la formation du dimère est observée même à de très faibles concentrations (0,005 M). Un tout autre mode opératoire a été publié par le groupe de Kende qui consiste à ajouter lentement à une solution de LiHMDS une solution de la cétone **24** dans le THF à température ambiante.⁷⁸ Mais ce dernier ne fonctionne pas dans le cas de la cyclisation de **24**.

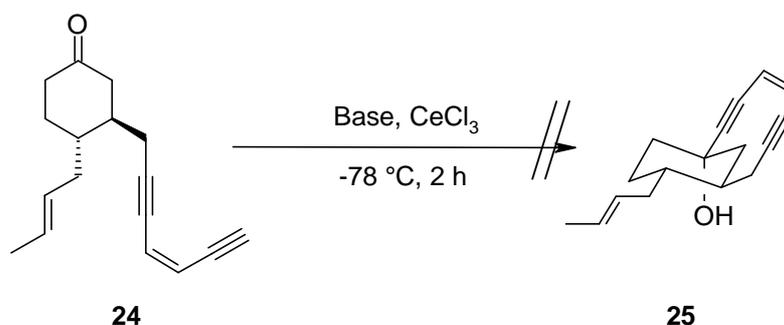


Schéma II - 13

II.3. Synthèse d'un ènediène bicyclique [8.3.1]

II.3.a. Formation de l'ènediène

La synthèse du nouveau bicyclo[8.3.1]ènediène débute par la formation du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-2,6-triméthylsilylanisole})]$ **28**. L'anisole est dans un premier temps silylé en *ortho* du groupement méthoxy grâce à un traitement avec du *n*-butyllithium puis avec du chlorure de triméthylsilyle. La répétition de ce processus donne le composé **27**.¹²¹ Ensuite, la thermolyse du chrome hexacarbonyle en présence de **27** dans le dibutyléther contenant 10 % de THF permet de former le complexe désiré (Schéma II - 14). Les positions *ortho* de l'anisole sont protégées par les groupements triméthylsilyles afin d'éviter une *ortho*-lithiation par le nucléophile lors de la réaction de déaromatation.

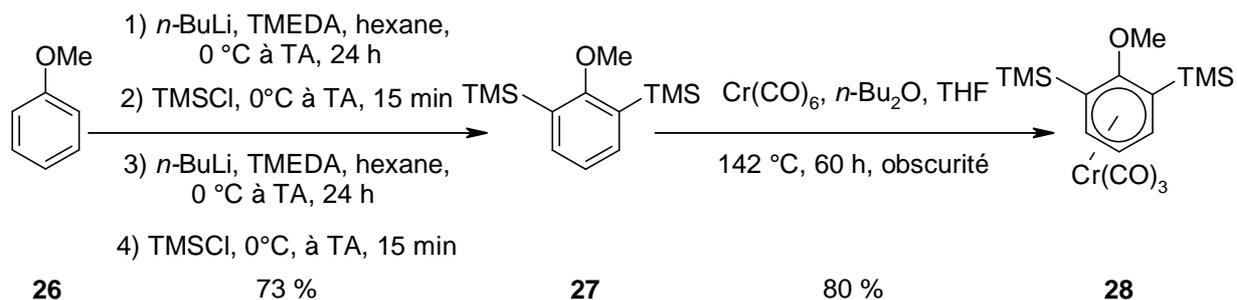


Schéma II - 14

L'addition séquentielle sur le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-2,6-triméthylsilylanisole})]$ **28** du vinylolithium généré *in situ* par transmétallation du tétravinylétain avec du *n*-butyllithium et du bromure de propargyle conduit après hydrolyse, à la cyclohexènone *trans*-substituée **29** (Schéma II - 15). La régiosélectivité de l'attaque nucléophile sur ce complexe se fait exclusivement en *méta* du groupement méthoxy, du fait du contrôle de charge et du contrôle orbitalaire. Seul un régio- et diastéréoisomère est obtenu suite à cette séquence réactionnelle avec un rendement de 55 %. Le fragment ènediynes est ensuite introduit grâce à un couplage de Sonogashira catalysé avec du palladium tétrakis triphénylphosphine entre la cyclohexènone **29** et l'ènyne **30**. Les meilleurs rendements sont obtenus en utilisant le toluène comme solvant plutôt que l'éther. Ce dernier interagit probablement avec un des intermédiaires réactionnels, ce qui diminue la vitesse de la réaction. Le composé **30** est lui aussi formé par un couplage de Sonogashira entre le *cis*-1,2-dichloroéthylène et le méthoxypropyne.

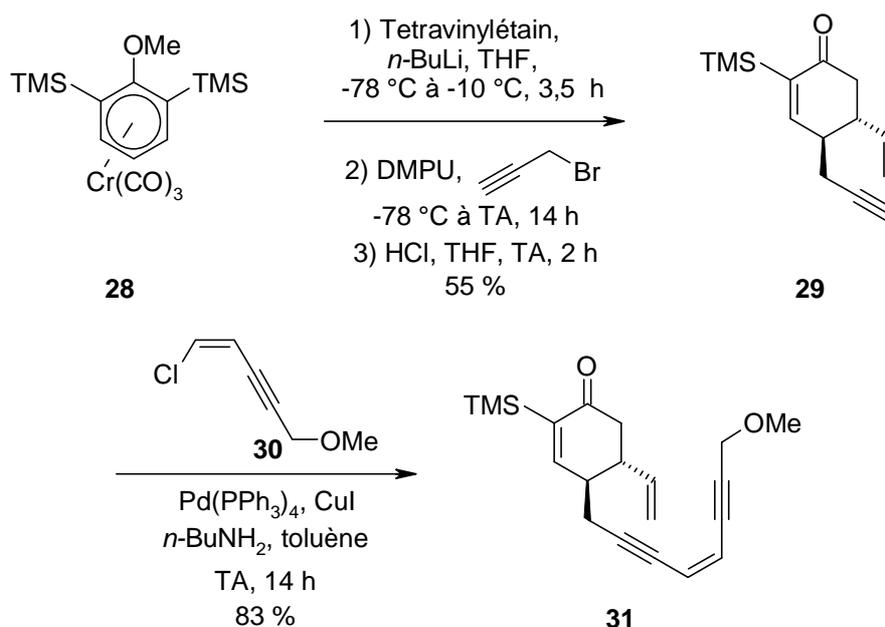


Schéma II - 15

La complexation sélective de la triple liaison la moins encombrée de **31** est ensuite entreprise avec du dicobalt octacarbonyle dans l'hexane (Schéma II - 16). Le rendement n'augmente pas lorsque la réaction est réalisée sous atmosphère de monoxyde de carbone. L'éther d'énol silylé **33** est ensuite formé grâce à un traitement de l'énone **32** avec de la triéthylamine fraîchement distillée et du trifluorométhane sulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle. Le composé **33** est sensible aux conditions acides : coupure de la liaison Si-O sur silice. De très bons rendements sont cependant obtenus quand le traitement et la purification par flash chromatographie sont remplacés par une rapide filtration sur silice préalablement traitée avec de la triéthylamine.

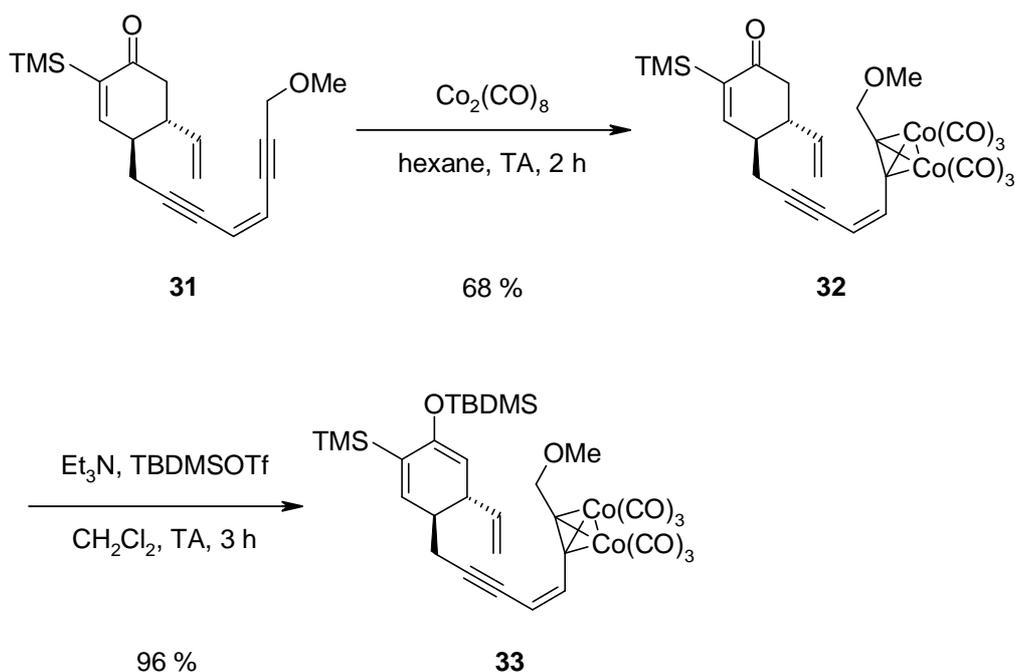


Schéma II - 16

L'étonnante facilité avec laquelle l'éther d'énol silylé **33** est hydrolysé est peut-être due à l'encombrement stérique apporté par le groupement triméthylsilyle. La liaison Si-C de la cyclohexènone **29** est très robuste car le traitement de **29** avec du fluorure de *tert*-butylammonium, de l'acide trifluoroacétique ou de l'acide méthylsulfonique ne permet pas de couper cette liaison.

II.3.b. Réaction de Nicholas

La structure bicyclique [8.3.1] est ensuite mise en place grâce à la réaction de Nicholas.^{122,123} Le traitement de **33** avec un acide de Lewis, ici le chlorure de titane(IV), fournit un carbocation en α de l'unité acétylénique protégée. La stabilité thermodynamique de ce carbocation est comparable à celle de l'ion triarylméthyle carbénium.¹²⁴ Cette stabilité est expliquée par la délocalisation de la charge positive sur le fragment $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ dû à un recouvrement orbitalaire entre l'orbital *d* occupée du cobalt et l'orbitale *p* vacante de l'atome de carbone déficient en électrons (augmentation de la fréquence de vibration en IR du CO).¹²⁵ Une fois que le carbocation est généré, il peut réagir avec différents types de nucléophiles. Ici, le carbocation est piégé par l'éther d'énol silylé. La complexation de la triple liaison avec du

cobalt entraîne un fléchissement de cette dernière à 145 °. Ce changement facilite la réaction intramoléculaire car le cation propargylique se rapproche ainsi de l'énolate.⁸⁸

Dans un premier temps, la réaction de Nicholas est exécutée en suivant le protocole décrit par Magnus.⁸⁸ Une solution de **33** (1 équivalent) et de DABCO (1 équivalent) dans le dichlorométhane est traitée avec une solution 1 M de TiCl₄ (6 équivalents) dans le dichlorométhane à -78 °C. La température du milieu réactionnel est augmentée jusqu'à -50 °C. Le DABCO est ajouté afin de neutraliser l'acide chlorhydrique formé, celui-ci étant néfaste à la réaction.¹²⁶ Cette base est choisie pour éviter la réduction du cation propargylique en groupement méthylique. En effet, le DABCO contrairement à la triéthylamine ne peut donner des hydrures (règle de Bredt).¹²⁶ En fin de réaction, l'excès de tétrachlorure de titane est neutralisé avec de la triéthylamine. Dans le cas de **33**, cet ajout s'accompagne d'un changement considérable de la polarité du produit formé lors du suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince. Le « spot » le plus polaire disparaît complètement au profit d'un « spot » moins polaire. Ce dernier correspond au composé **34** qui est isolé avec un rendement de 47 % (Schéma II - 17). La liaison Si-O a tenté d'être coupée à l'aide de fluorure de *tert*-butylammonium. Malheureusement ceci conduit à des produits de décomposition.

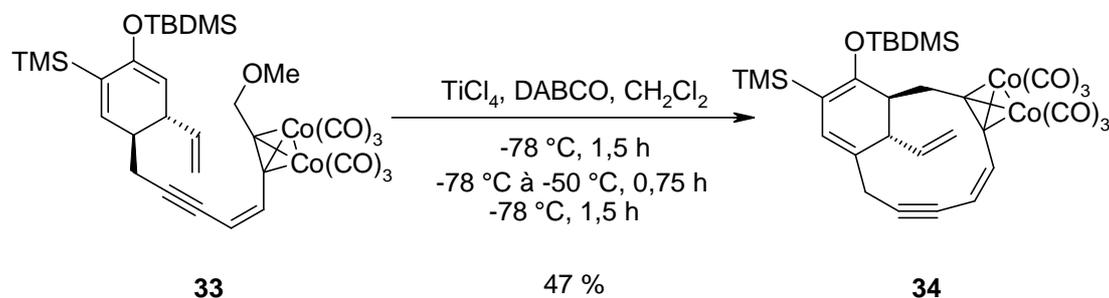


Schéma II - 17

La formation de **34** se fait lors de l'ajout de la triéthylamine (Schéma II - 18). Cette base déprotone en γ de la cétone et l'énolate thermodynamique ainsi formé réagit avec le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle présent dans le milieu réactionnel.

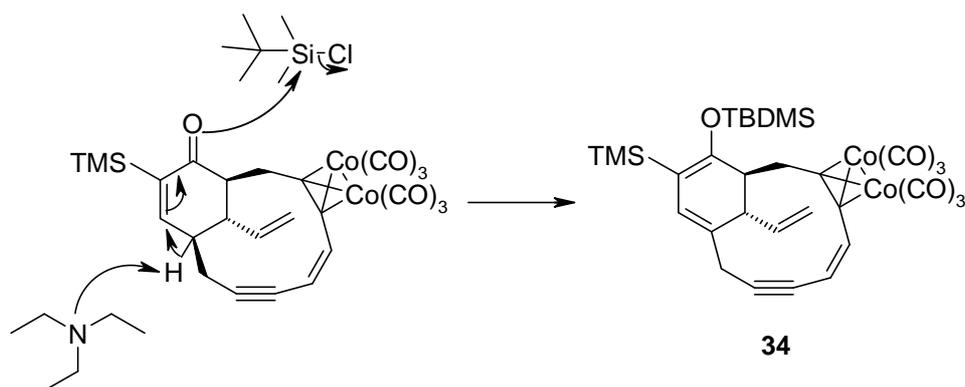


Schéma II - 18

Pour éviter la formation de **34**, le protocole de Maier est suivi.³⁰ Il est préconisé d'utiliser le complexe préformé de TiCl_4 et de DABCO. Donc, une solution de DABCO (1,5 équivalents) et de TiCl_4 (3 équivalents) dans le dichlorométhane est ajoutée à une solution de **33** dans le dichlorométhane à $-80\text{ }^\circ\text{C}$. Cette fois-ci, l'excès d'acide de Lewis est neutralisé avec un mélange eau / glace en fin de réaction. La suppression de la triéthylamine du mode opératoire permet d'isoler le produit désiré **35** avec un rendement de 46 % (Schéma II - 19).

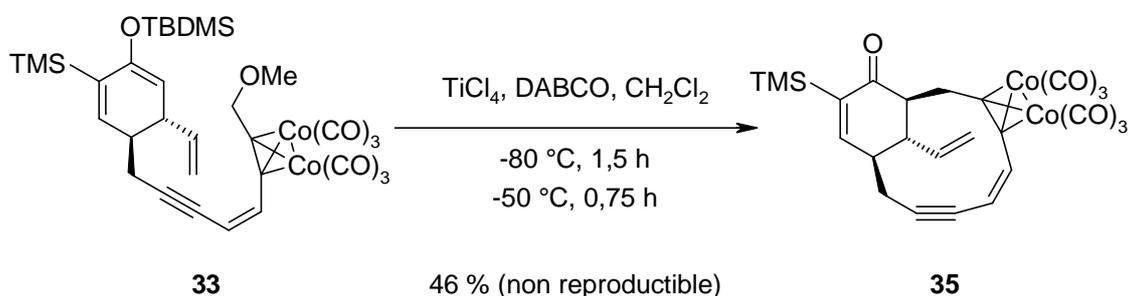


Schéma II - 19

Malheureusement ce résultat n'est pas reproductible. Lorsque l'échelle de la réaction est augmentée (de 0,1 à 0,5 mmol), le rendement chute à 16 %. Ce mauvais résultat pourrait être expliqué par un problème de température : la solution de **33** n'est pas encore à $-80\text{ }^\circ\text{C}$ lors de l'ajout ou l'addition de la solution de chlorure de titane et de DABCO dans le dichlorométhane est trop rapide causant une augmentation de la température du milieu réactionnel et par conséquent la décomposition de **33**. Malheureusement, une demi-heure d'agitation de la solution de **33** à $-80\text{ }^\circ\text{C}$ avant tout ajout et l'addition lente de la solution d'acide de Lewis et de base ne permettent pas de retrouver le rendement initial.

Un long travail d'optimisation avec du TiCl_4 fraîchement distillé et du DABCO fraîchement sublimé est alors entrepris afin d'atteindre de nouveau ce rendement. Malheureusement, la variation du nombre d'équivalent de TiCl_4 (de 2 à 3,5 éq) ou de DABCO (de 1 à 2 éq) ne conduit pas à l'isolation de plus de 25 % du produit cyclisé **35**.

De par le manque de reproductibilité de cette réaction dans les conditions de Maier, les conditions de Magnus sont de nouveau utilisées mais l'excès de TiCl_4 est supprimé avec un mélange eau / glace.⁸⁸ Cependant, seuls 9 % de **35** sont formés. Le suivi par chromatographie sur couche mince laisse penser que, lors du traitement de la réaction, un produit secondaire devient majoritaire. Donc, le mélange réactionnel est directement purifié par colonne chromatographique. Cependant, une très faible quantité de **35** (3 %) est récupérée.

Un autre acide de Lewis, le trifluoroborane étherate est testé (Schéma II - 20).¹²⁷ Malheureusement, seules des traces du produit **35** sont isolées.

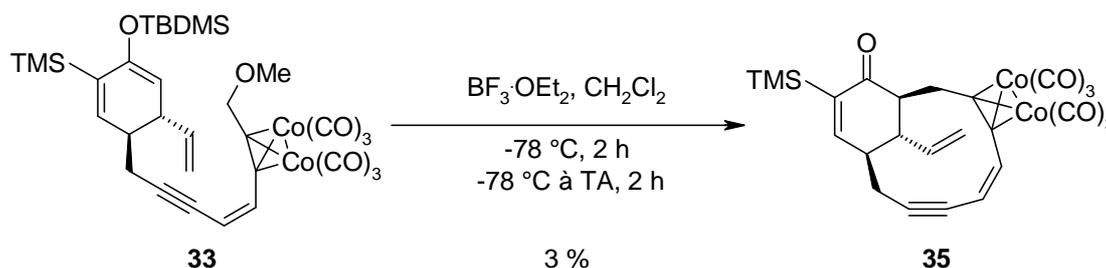


Schéma II - 20

Lors de tous ces essais, des produits secondaires mais aussi de décomposition accompagnent la formation de l'énédiyne bicyclic protégé **35**. Ceux qui ont pu être isolés et identifiés correspondent au produit **32**, issu de la déprotection de l'éther d'énol silylé et au composé **36** (Figure II - 7), provenant de la coupure de la liaison C-Si avec l'acide de Lewis et de la reformation de l'énolate silylé en présence de DABCO et de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle dans le milieu. Les produits secondaires généralement observés lors la cyclisation de Nicholas appliquée à la synthèse d'énédiynes ne coïncident pas avec ceux observés dans le cas ci-dessus.^{88,128-132}

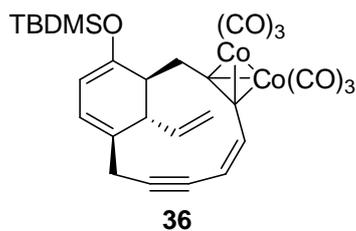


Figure II - 7 : Produit secondaire de la cyclisation de Nicholas

II.3.b.α. Modification de l'éther d'énol silylé

Afin d'améliorer cette réaction, l'éther d'énol *tert*-butyldiméthysilylé est remplacé par l'éther d'énol triméthysilylé. Le groupement triméthysilylé, du fait de son plus faible encombrement stérique et de sa plus grande labilité, pourrait faciliter l'attaque de la double liaison énolique sur le carbocation terminal.¹³¹

La formation de l'éther d'énol triméthysilylé (Schéma II - 21) est dans un premier temps réalisée dans les mêmes conditions que pour la formation de **33**. Seulement 54 % de produit de départ sont isolés et aucune trace de **37** n'est observée. Par contre il est intéressant de noter la formation de 7 % du produit cyclisé **35**. La cyclisation de **32** dans ces conditions peut s'expliquer par la présence d'acide trifluorométhanesulfonique dans la bouteille de triméthysilylé trifluorométhanesulfonate. Néanmoins, le produit **37** peut être isolé avec un rendement quantitatif lorsque le mélange réactionnel est directement filtré sur du gel de silice préalablement traitée avec de la triéthylamine.

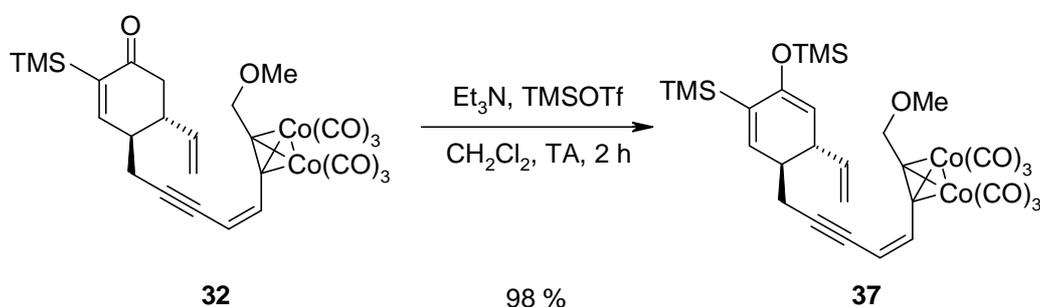


Schéma II - 21

Ensuite, le traitement de **37** avec 3 équivalents de TiCl_4 et 1,5 équivalents de DABCO permet d'isoler 28 % de produit de cyclisation et 58 % de **32**, produit issu de la

déprotection (Schéma II - 22). Ceci montre qu'il n'y a pas assez de TiCl_4 pour former le carbocation. Cependant, lorsque 6 équivalents de TiCl_4 sont utilisés, le produit se décompose. Avec 4 équivalents de TiCl_4 , 1 % de produit cyclisé est isolé, le reste s'est décomposé. Il faut noter que malgré l'isolation de 7 % de **35** lors de la formation de l'éther d'énol silylé **37**, cette cyclisation ne peut être déclenchée en ajoutant 20 mol % d'acide trifluorométhanesulfonique à une solution de **37** dans le dichlorométhane.

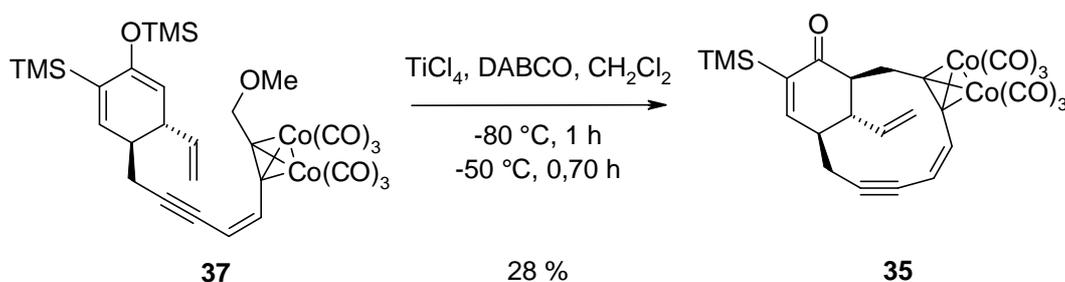


Schéma II - 22

II.3.b.β. Modification du groupe partant

Du fait de la difficulté d'isoler le composé **37** et des faibles rendements pour la cyclisation de Nicholas, la stratégie est modifiée une seconde fois. Le groupe partant alors utilisé est un alcool libre. La réaction de Nicholas est alors réalisée avec du trifluorométhanesulfonique anhydre et du 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (DBMP). Le groupe partant est alors un triflate, meilleur groupe partant que le méthoxy.

La modification du méthoxy en alcool demande une réorganisation de l'ordre des étapes de la synthèse. L'éther d'énol silylé doit être formé avant l'introduction de la fonction alcool afin d'éviter la protection de ce dernier. La formation de l'éther d'énol silylé dès le début de la synthèse ajoute une difficulté car ce type de composés est peu stable. Ils s'hydrolysent facilement en présence d'acide. Les purifications par chromatographie des composés avec cette fonctionnalité sont donc toutes réalisées en traitant préalablement la silice avec de la triéthylamine.

L'enediène **40** est construit grâce à une suite de réactions de couplage. L'énone **29** issue de la réaction de déaromatation (Schéma II - 23) est mis en jeu dans un couplage de Sonogashira avec le *cis*-1,2-dichloroéthène catalysé par du palladium tétrakis

triphénylphosphine. Le traitement de **38** avec de la triéthylamine et du trifluorométhane sulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyle conduit à la formation de **39** avec un rendement de 76 % et 23 % de produit de départ sont récupérés. Un deuxième couplage de Sonogashira est entrepris pour introduire la deuxième triple liaison. Le rendement pour cette étape est faible (27 %). La conversion n'atteint que 35 %. L'addition oxydante est plus difficile avec les chlorures vinyliques, en particulier quand les électrons sont délocalisés comme ici.

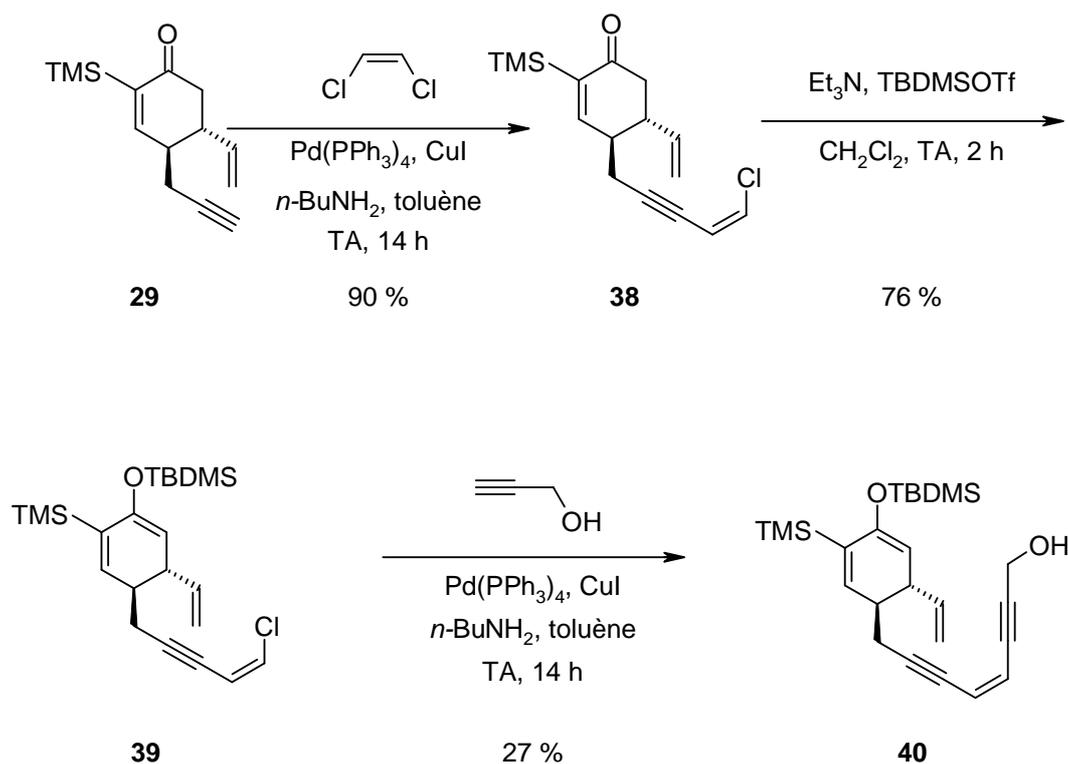


Schéma II - 23

Afin d'améliorer le rendement global de cette séquence, l'unité ènediynes est introduite grâce à un seul couplage de Sonogashira entre **41** et **42** (Schéma II - 24). L'éther d'énol silylé **41** est préparé à partir de l'énone **29** par un traitement avec de la triéthylamine et du trifluorométhane sulfonate de *tert*-butyldiméthylsilyl avec un rendement de 98 %. L'ènyne **42** provient du couplage de Sonogashira catalysé avec du palladium tétrakis triphénylphosphine entre le *cis*-1,2-dichloroéthène et l'alcool propargylique.¹³³ Avec cette synthèse convergente, l'ènediynes **40** est obtenu avec un bon rendement.

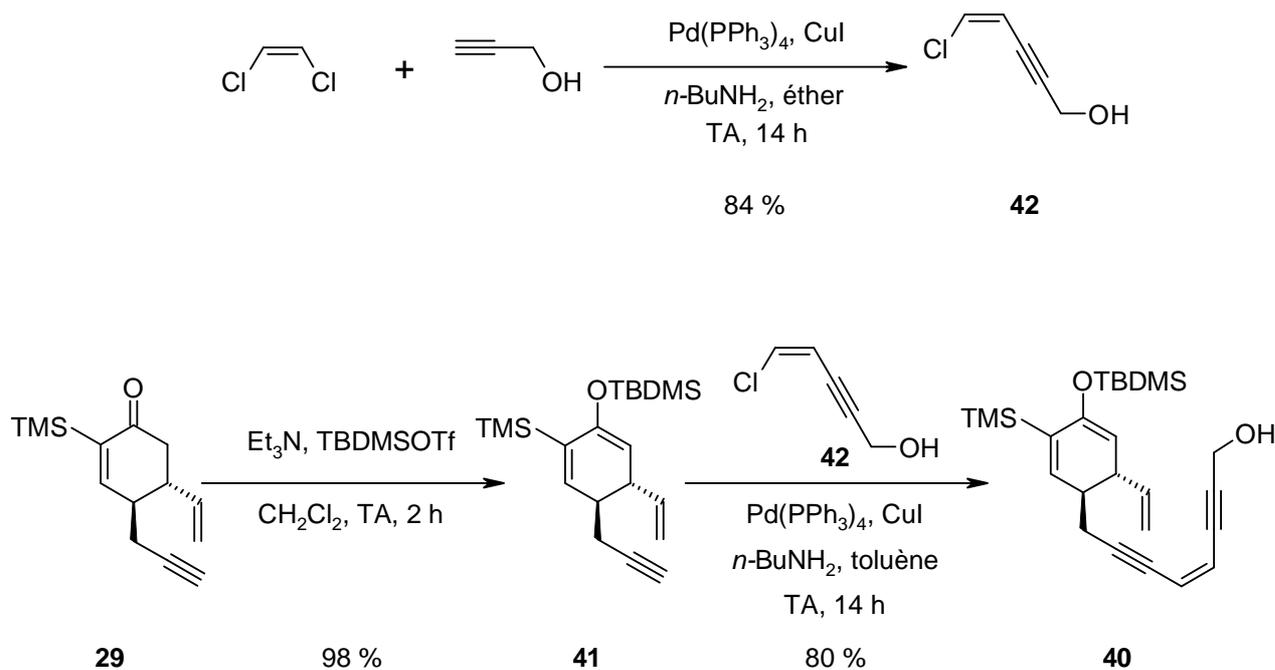


Schéma II - 24

La triple liaison la moins encombrée est ensuite complexée avec du dicobalt octacarbonyle (75 %) (Schéma II – 25). Ce complexe permet de stabiliser un carbocation en α de cette triple liaison qui réagit intramoléculairement avec l'énolate. La cyclisation de Nicholas peut être réalisée dans plusieurs conditions.¹²⁶ En ajoutant 2 équivalents de trifluorométhanesulfonique anhydre à une solution de **40** dans le dichlorométhane contenant 20 équivalents de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine, seules des traces de produit sont isolées. L'utilisation du nitropropane, qui a une constante diélectrique élevée, comme solvant, permet de dissocier les molécules et donc d'éviter la formation de l'éther symétrique dérivé de **40** mais ne fournit pas de meilleurs résultats.¹²⁶ Par contre, en additionnant une solution de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (30 équivalents) à une solution du composé **40** dans le dichlorométhane à -15 °C, puis en ajoutant 15 équivalents de trifluorométhanesulfonique anhydre, en laissant revenir le mélange réactionnel à -10 °C et en agitant 15 min à cette température, le composé bicyclique **35** est isolé avec un rendement de 26 % (Tableau II - 1, entrée 1). Cette étape est optimisée afin de diminuer la quantité de réactif. Les meilleurs rendements sont obtenus avec 7 équivalents de trifluorométhanesulfonique anhydre et 15 équivalents de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (entrée 2). Seul le produit de départ est récupéré avec 3,5 équivalents de trifluorométhanesulfonique anhydre et 7,5 équivalents de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (entrée 3). Il faut noter que le composé **35** est obtenu plusieurs fois et avec les mêmes rendements en utilisant les conditions décrites (entrée 2).

Cette cyclisation est donc reproductible. Malgré le faible rendement, cette réaction est propre. Aucun produit secondaire observé lors de la cyclisation de **33** est isolé dans le cas de la cyclisation de **43**.

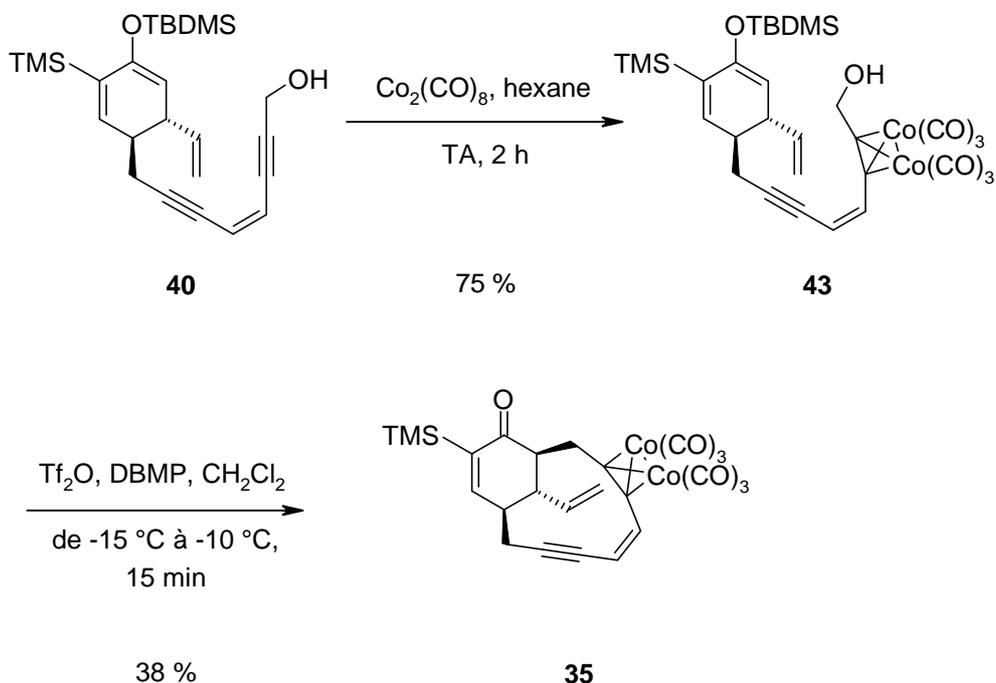


Schéma II - 25

Entrée	DBMP (eq)	Tf ₂ O (eq)	Rdt (%)
1	30	14	26 %
2	15	7	38 %
3 ^a	7	3,5	

a) récupération du produit de départ

Tableau II – 1 : Optimisation de la réaction de Nicholas

La cyclisation de Nicholas donne le produit bicyclique [8.3.1] *cis*. En effet, l'expérience NOESY montre un couplage entre les deux protons Ha et Hb des CH₂ (Figure II - 8). L'autre diastéréoisomère n'est pas observé. Cette stéréochimie provient de la configuration de **43**. Du fait de la stéréochimie du carbone 4, le carbocation se trouve à proximité de l'énolate sur la face opposée au groupement vinylique.

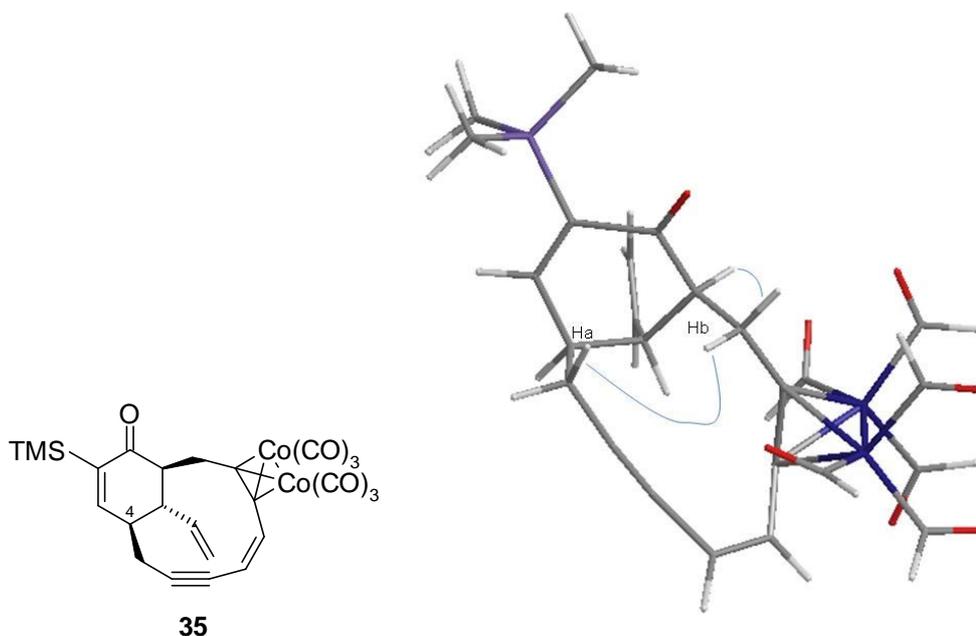


Figure II - 8 : Modèle moléculaire de **35** modélisé par la méthode MM2

L'enediyne bicyclique [8.3.1] **35** est ensuite libéré dans des conditions oxydantes. Deux réactifs sont testés pour la déprotection de la triple liaison : le CAN^{30} et l'iode.⁸⁸ Les meilleurs résultats sont atteints avec le second. Le nouvel enediyne bicyclique [8.3.1] est isolé avec un rendement de 94 % (Schéma II - 26). Il est synthétisé avec un rendement global de 12 % sur 6 étapes.

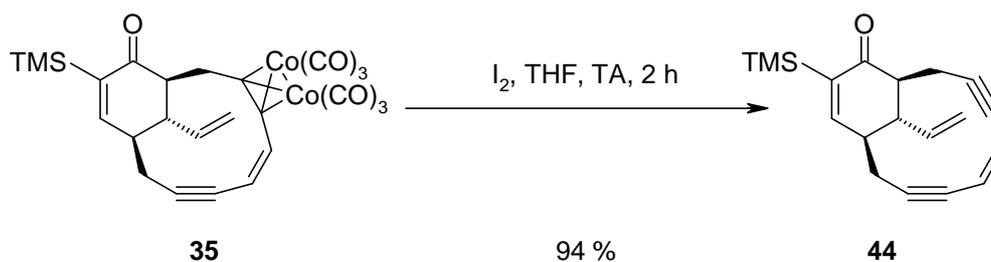


Schéma II - 26

L'enediyne bicyclique [8.3.1] ainsi obtenu est un solide blanc stable à température ambiante. Ce composé est soluble dans la plupart des solvants organiques : hexane, éthanol, isopropanol, éther, pentane, dichlorométhane, toluène. Malheureusement, la recristallisation de **44** n'a fournit aucun cristal de qualité permettant une analyse aux rayons-X.

II.4. Cyclisation de Bergman

II.4.a. Etude du comportement de l'ènediynes **44**

Le comportement du bicyclo[8.3.1]ènediynes **44** face à la cyclisation de Bergman est ensuite étudié. La théorie basée sur la distance *c-d* montre que l'ènediynes **44** ne devrait pas cycliser à température ambiante car sa distance ne rentre pas dans la gamme proposée ($2.9 \text{ \AA} < 3,857 \text{ \AA} > 3.4 \text{ \AA}$ Spartan-PM3). Et comme attendu, il est stable à température ambiante.

Afin de déclencher la cyclisation de Bergman, l'ènediynes bicyclique [8.3.1] **44** est chauffé à différentes températures dans le 1,4-cyclohexadiène (Schéma II - 27, Tableau II - 2). Ce dernier joue le rôle à la fois de solvant et de donneur d'hydrogène. Dans un premier temps, la solution de l'ènediynes bicyclique [8.3.1] **44** dans le 1,4-cyclohexadiène est chauffée à la température d'ébullition du solvant. Malheureusement après quinze jours à 80 °C, aucune conversion est observée (entrée 1). La réaction est ensuite réalisée dans un tube scellé à 124 °C pendant trois jours. Dans ces conditions, la conversion atteint seulement 53 % (entrée 2). C'est en chauffant à 142 °C pendant sept jours que 92 % du composé aromatique **45** sont isolés (entrée 3). La température de 142 °C est choisie afin de ne pas dépasser une pression de 5 atmosphères, au dessus de laquelle la stabilité de l'équipement est remise en cause.

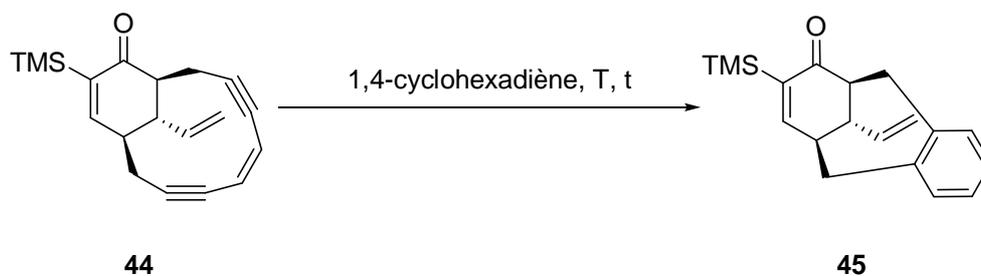


Schéma II - 27

Entrée	Température (°C)	Temps (jours)	% de 44	% de 45
1	85	7	100 ^a	
2	124	3	47 ^a	53 ^a
3	142	7		92 ^b

a) Ratio déterminé par RMN ¹H

b) Rendement isolé

Tableau II - 2 : Etude de la cyclisation de Bergman en fonction de la température

La seule réaction de Bergman déclenchée par micro-ondes est reportée par le groupe de Reitz en 2005.³³ Il n'observe pas de changement considérable entre les conditions thermales et micro-ondes. Dans le cas de l'ènediène bicyclique [8.3.1] **44**, l'utilisation du micro-ondes permet de monter en température car les fioles supportent de hautes pressions. L'ènediène **44** est dissous dans le 1,4-cyclohexadiène (Schéma II - 28). Du DMF est ajouté afin d'améliorer la conductivité du milieu réactionnel. Après deux heures de chauffage par micro-ondes à 180 °C, le produit de cyclisation **45** est isolé quantitativement. Par ailleurs, le temps de réaction est considérablement réduit.

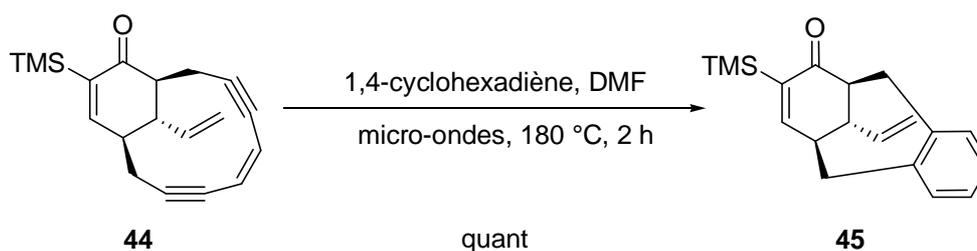
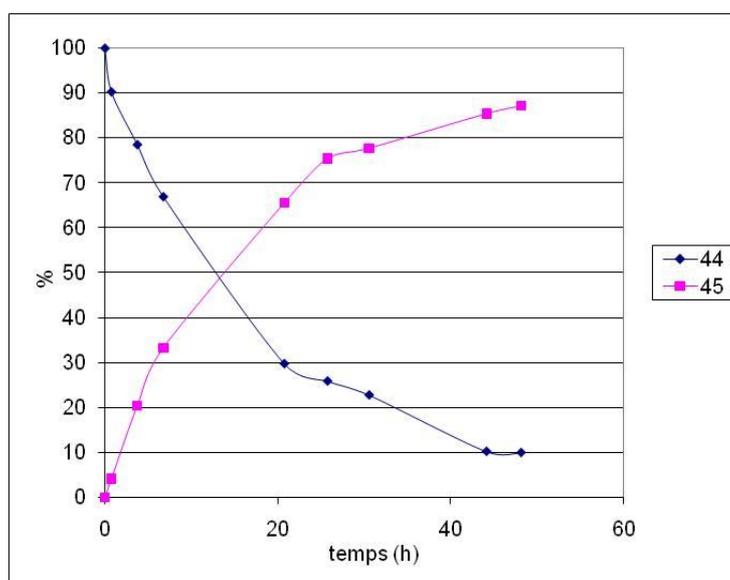


Schéma II - 28

A 142 °C, le taux de disparition de l'ènediène **44** et le taux d'apparition de l'adduit aromatique **45** sont mesurés par HPLC (Figure II - 9). L'ènediène **44** est chauffé à 142 °C dans un grand excès de 1,4-cyclohexadiène en présence d'un standard interne : le pyrène. Des prélèvements de 100 μ l du milieu réactionnel sont effectués à des temps réguliers. Le pyrène ayant un temps de rétention similaire à celui du 1,4-cyclohexadiène, ces prélèvements sont dans un premier temps concentrés, redissous dans 1 ml de pentane puis analysés par HPLC.

Figure II - 9 : Pourcentages de **44** et **45** en fonction du temps

La cyclisation de Bergman est une réaction du premier ordre car le 1,4-cyclohexadiène est utilisé comme solvant et est présent en large excès. La pente de la droite représentant le logarithme népérien du nombre de moles de **44** à l'instant t en fonction du temps correspond à l'opposé de la constante de vitesse k du premier ordre (Figure II - 10). Dans ce cas, cette constante est égale à $0,048 \text{ h}^{-1}$ ($1,33 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) et le temps de demi-vie $t_{1/2}$ est lui égal à 14,4 h pour une température de 142 °C. Cette constante de vitesse k est plus élevée que pour des ènediynes bicycliques [7.3.1] synthétiques.^{30,88}

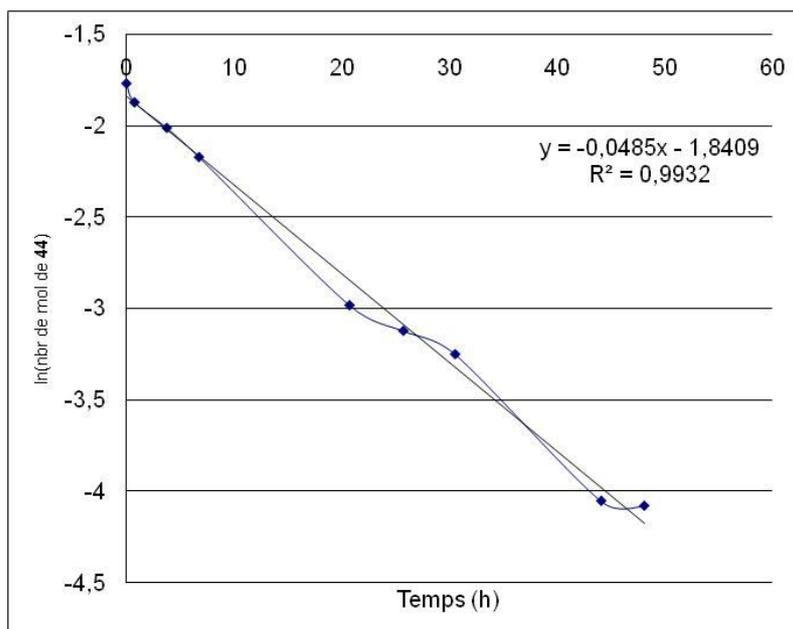


Figure II - 10 : logarithme népérien du nombre de moles de **44** à l'instant t en fonction du temps

II.4.b. Cyclisation de Bergman déclenchée par un métal

Pour des ènediynes réactifs, la protection d'une des triples liaisons avec du dicobalt octacarbonyl permet de contrôler leur réactivité.¹²⁶ Une décomplexation oxydante libère l'ènediyne qui cyclise spontanément. Pour des ènediynes stables à température ambiante, leur comportement face à la cycloaromatisation de Bergman peut être modifié par un ion métallique ou un réactif organométallique.^{49,50}

La plupart des travaux dirigés vers l'activation d'un ènediyne avec un métal ont été réalisés sur des ènediynes acycliques ou sur des ènediynes qui possèdent des hétéroatomes comme l'oxygène, le phosphore,¹³⁴ le soufre¹³⁵ ou l'azote.^{136,137} Si l'ènediyne est pourvu d'hétéroatomes proches des triples liaisons, l'ion métallique se chélate à ces derniers causant

la formation d'un métallacycle et la diminution de la barrière d'activation pour la cyclisation de Bergman. Le groupe de König est le premier à avoir considéré l'influence de cation métallique sur des ènediynes possédant des éther couronnes.¹³⁸

Pour les ènediynes acycliques avec une des triples liaisons terminale, un réactif organométallique permet la formation de l'intermédiaire métal-vinylidène. La cyclisation se fait dans ce cas selon le mécanisme de Saito-Myers.^{61,139,140} La cycloaromatisation d'un vinylidène-ène-yne est plus rapide que son précurseur ènediynes et est sensible à la taille du fragment métallique. Les métaux les plus couramment utilisés sont alors le ruthénium et le rhodium.

La réaction de cycloaromatisation d'ènediynes acycliques avec une des triples liaisons terminale promue par des métaux ne passe pas toujours par un intermédiaire métal-vinylidène. Une espèce métal- π -alcyne a été mise en avant par le groupe de Liu dans le mécanisme de la réaction d'aromatisation d'ènediynes catalysée par du ruthénium *via* une addition nucléophile.^{141,142} Ce même groupe a ensuite utilisé du dichlorure de platine, connu comme étant un activateur π efficace d'alcyne.^{114,143} L'hydrotelluration de triples liaisons d'ènediynes aromatiques acycliques peut aussi être à l'origine de la cycloaromatisation dans des conditions douces.¹⁴⁴ Jones a observé ce réarrangement en présence d'ytterbium.¹⁴⁵ Ce métal a tendance à former un complexe η^2 avec des alcyne.¹⁴⁶

Le groupe d'O'Connor a travaillé sur l'utilisation du complexes $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{OTf}$ pour contrôler la cyclisation de Bergman du 3,4-benzo-cyclodec-3-ène-1,5-diyne.¹⁴⁷ La complexation de la double liaison de l'ènediynes cause la baisse d'aromaticité de l'intermédiaire 1,4-diradical et donc inhibe le réarrangement. Par contre, l'augmentation de l'encombrement stérique en utilisant un noyau benzylique substitué empêche la coordination du cycle aromatique et aboutit à l'accélération de la cyclisation de Bergman. Le mécanisme n'est pas encore établi mais il semblerait qu'il implique des interactions ruthénium-alcyne et le passage par le 1,4-diradical. Ce complexe promeut aussi la cycloaromatisation des ènediynes acycliques.¹⁴⁸ Les efforts pour développer cette réaction en version catalytique se sont portés sur le complexe $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ car il est moins arénophile que son analogue au ruthénium.¹⁴⁹ Cette propriété permet d'éviter la coordination compétitive sur l'arène et de faciliter la décomplexation photochimique.

II.4.b.α. Réaction de Bergman en présence du complexe $[Ru(\eta^5-C_5Me_5)(CH_3CN)_3]PF_6$

On souhaite savoir qu'elle est l'influence de ces complexes métalliques sur le nouveau bicyclo[8.3.1]ènediyne **44**. Puisque la synthèse du complexe de fer est beaucoup moins triviale que celle du complexe de ruthénium $[Ru(\eta^5-C_5Me_5)(CH_3CN)_3]PF_6$ **46**¹⁵⁰⁻¹⁵² et que la réaction catalytique est encore limitée par la lente dissociation de l'arène, le composé **44** est traité avec le complexe **46**.

L'ènediyne [8.3.1] **44** est dissous dans du THF avec le complexe **46** (Schéma II -29). Malheureusement, la purification du mélange réactionnel par colonne chromatographique sur alumine neutre ou par cristallisation par diffusion liquide / liquide (CH_2Cl_2 / Et_2O), contrairement au système d'O'Connor plus simple, ne permettent pas d'isoler une fraction pure du complexe **47**. Après optimisation, le brut réactionnel le plus propre est obtenu avec un temps de réaction de 6 h et une concentration de 0,05 M. Une faible quantité d'un solide blanc (2 mg), est obtenue par précipitation dans un tube RMN avec du chloroforme deutéré. Du fait de la faible quantité de produit, toutes les analyses ne sont pas réalisées. Cependant, la RMN du proton semble attester de la formation du produit désiré sous la forme de deux diastéréoisomères.

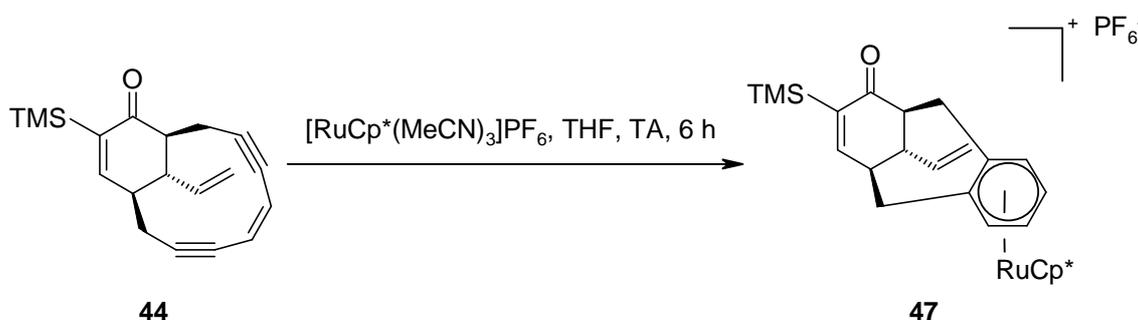


Schéma II - 29

Afin de confirmer la formation du produit **47**, le produit aromatique **45** est complexé avec le complexe $[Ru(\eta^5-C_5Me_5)(CH_3CN)_3]PF_6$ dans le THF.¹⁵³ Après recristallisation le complexe cationique pur **47** est isolé avec un rendement de 28% (Schéma II - 30).

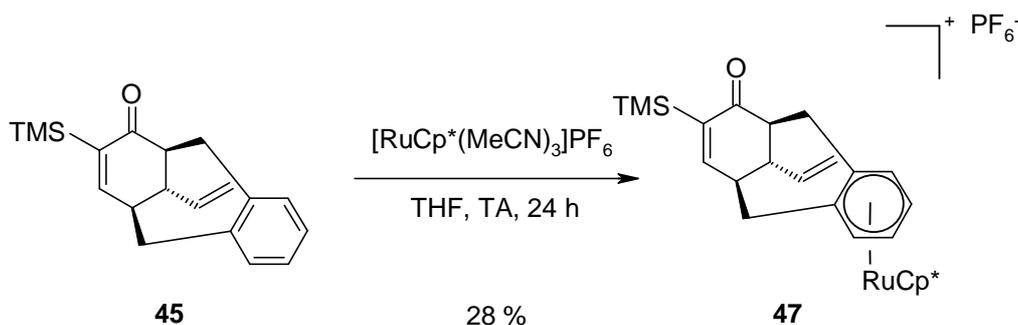


Schéma II - 30

La comparaison des RMN du proton et du carbone de **47** obtenu par complexation de **45** avec les spectres issus de la réaction décrite dans le schéma II - 29 permet de s'assurer de la formation de **47**.

Néanmoins, l'analyse de spectrométrie de masse du brut réactionnel (Schéma II - 31) révèle la formation du produit désiré **47** avec une masse de 533 et d'un produit secondaire avec une masse de 603 (Tableau II - 3, entrée 1). Ce dernier peut correspondre au complexe **48** dont la formation proviendrait d'une interaction ruthenium-alcyne. Ce type d'interaction, déjà reportée par O'Connor, peut être responsable de l'activation de l'ènediène lors de la cycloaromatisation. Lorsque le THF est alors remplacé par du dichlorométhane (entrée 2), la masse du produit secondaire est de 566 ce qui pourrait équivaloir au complexe ruthénium-chlore **49**. Étonnamment, dans un solvant non coordonnant comme le *tert*-butoxyde de méthyle (entrée 3), le produit secondaire est aussi détecté. Avec le THF comme solvant et un équivalent de chlorure de lithium (entrée 4), le brut réactionnel est beaucoup plus propre que précédemment et le spectre de masse indique la présence du produit désiré avec les produits secondaires **48** et **49**. Malheureusement, malgré les résultats de la spectrométrie de masse, les analyses RMN du mélange ne légitiment pas la formation de **48** ou **49**.

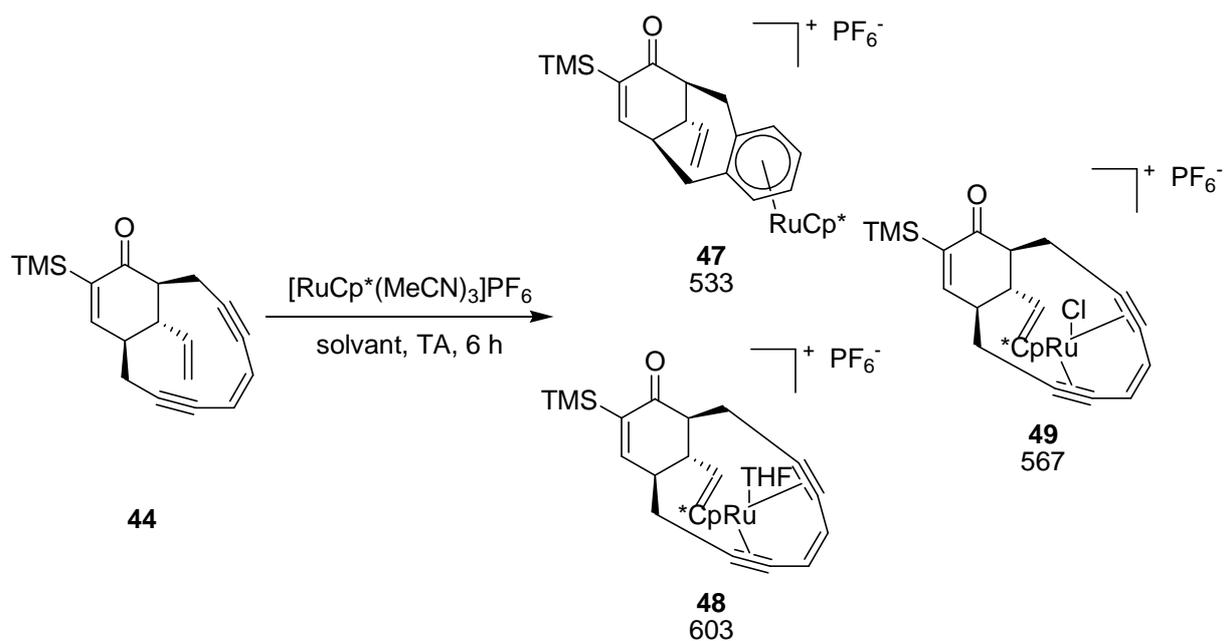


Schéma II - 31

Entrée	Solvant	Spectrométrie de masse
1 s1102-4	THF	533, 603
2 s1102-6	CH ₂ Cl ₂	533, 567
3 s1102-8	<i>t</i> -BuOMe	533, 563
4 s1102-9	THF + 1 eq LiCl	533, 567, 603

Tableau II - 3 : Optimisation de la cyclisation de Bergman en présence de complexe [Ru(Cp*)(MeCN)₃]PF₆

Enfin, afin de déterminer le mécanisme de cette réaction de Bergman en présence de complexe [Ru(η^5 -C₅Me₅)(CH₃CN)₃]PF₆, cette réaction est suivie par RMN. Malheureusement, malgré les nombreux essais, aucun produit secondaire ou intermédiaire coïncidant ou non avec **48** ou **49** n'est mis en évidence.

II.4.b.β. Réaction de Bergman en présence du complexe [Cr(CO)₃(naphthalène)]

Nous avons émis l'hypothèse qu'au même titre que le complexe [Ru(η^5 -C₅Me₅)(CH₃CN)₃]PF₆, le complexe [Cr(CO)₃(naphthalène)] pourrait déclencher la cyclisation de Bergman. Les complexes de chrome sont déjà connus pour promouvoir les réactions de cyclotrimérisation.¹⁵⁴ De plus, le groupe Kündig a mis en évidence la labilité de la liaison Cr-

naphtalène de par la capacité du ligand naphtalène à passer d'une coordination η^6 à η^4 ou η^2 (haptotropic slippage).¹⁵⁵ L'utilisation de ce complexe permettrait de déclencher la cyclisation de Bergman avec un fragment métallique neutre et non pas cationique.

Dans un premier temps, l'ènediène modèle **50** est synthétisé par deux couplages de Sonogashira successifs (Schéma II - 32).¹⁵⁶ Le traitement de **50** avec un équivalent de complexe et un équivalent $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$ dans l'éther ou dans le dichlorométhane ne déclenche pas la cyclisation de Bergman à température ambiante ou à 40 °C.

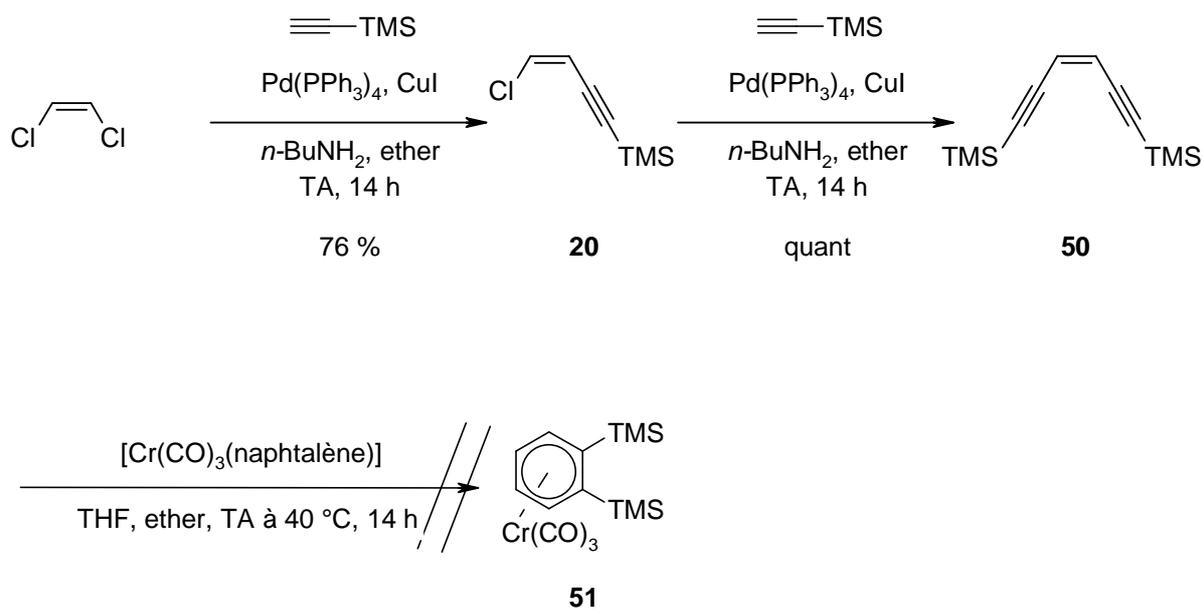


Schéma II - 32

L'ènediène acyclique **53** est alors synthétisé par deux couplages de Sonogashira consécutifs (Schéma II - 33) entre le *cis*-1,2-dichloroéthylène et le pentyne avec de très bons rendements. Cet ènediène a aussi été utilisé par le groupe d'O'Connor lors de la cyclisation de Bergman déclenchée par le complexe $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$.¹⁴⁹

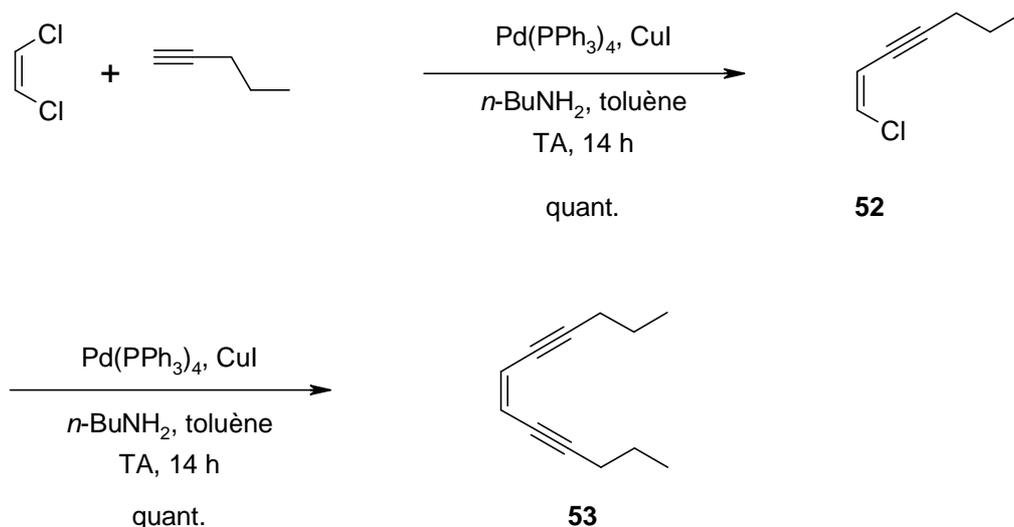


Schéma II - 33

Quand **53** et un équivalent de complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$ sont dissous dans le THF, 22 % du complexe **54** sont isolés (Schéma II - 34, Tableau II - 4, entrée 1). Le mélange réactionnel devient rapidement vert, ce qui indique la formation de composés de Cr(III), le THF favorisant la dissociation des ligands CO. Le solvant de la réaction doit être modifié. Or, si le mécanisme passe bien par un intermédiaire diradical, un solvant donneur d'hydrogène comme le THF doit être employé. L'éther, le 1,4-cyclohexadiène ou le méthylcyclohexane sont alors testés comme co-solvant. Les meilleurs rendements sont atteints avec le 1,4-cyclohexadiène ou le méthylcyclohexane (entrées 3 et 4). Lorsqu'un excès de complexe est ajouté, le rendement augmente jusqu'à 72 % (entrée 5). En revanche, la réaction n'a pas lieu si elle est réalisée uniquement dans le 1,4-cyclohexadiène. La présence de THF est donc nécessaire pour promouvoir la réaction.

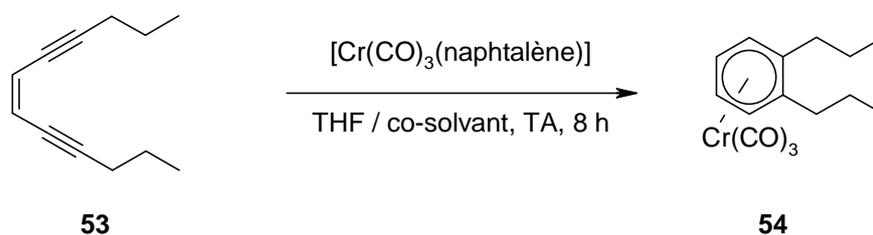


Schéma II - 34

Entrée	THF (%)	co-solvant (%)	Rdt (%)
1	100	-	22
2	25	éther (75)	18
3	25	méthylcyclohexane (75)	62
4	25	1,4-cyclohexadiène (75)	51
5 ^a	25	1,4-cyclohexadiène (75)	72

a) 2 équivalents de complexe de $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$

Tableau II - 4 : Optimisation de la réaction de Bergman en présence du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$

Ces conditions optimales sont alors employées pour l'ènediène **44**. A une solution de **44** dans le 1,4-cyclohexadiène est ajouté le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$ puis du THF générant le complexe **55** avec un rendement de 59 % (Schéma II - 35). La réaction de Bergman de l'ènediène bicyclique [8.3.1] **44** est donc déclenchée à température ambiante par le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$.

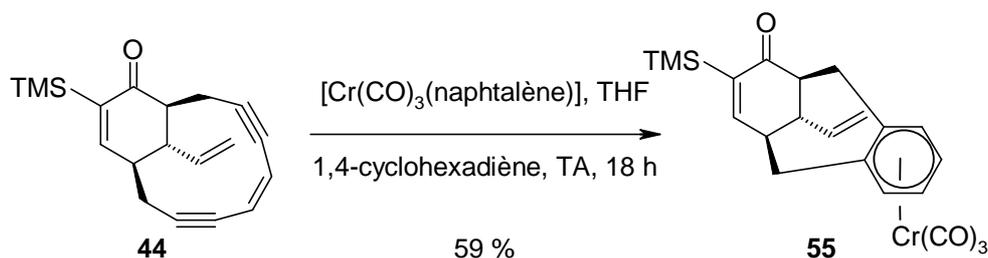


Schéma II - 35

Contrairement au complexe cationique de ruthénium **47**, le complexe **55** est facilement isolé par colonne chromatographique et seul un diastéréoisomère est observé. La face la plus accessible de l'ènediène est complexée sélectivement. Une structure de **55** déterminée aux rayons-X a permis de confirmer cette hypothèse (Figure II - 11). Avec le ruthénium, deux diastéréoisomères sont observés. En effet, le fragment Cp^*Ru est plus réactif que le fragment $\text{Cr}(\text{CO})_3$, ce qui induit une érosion de la sélectivité.

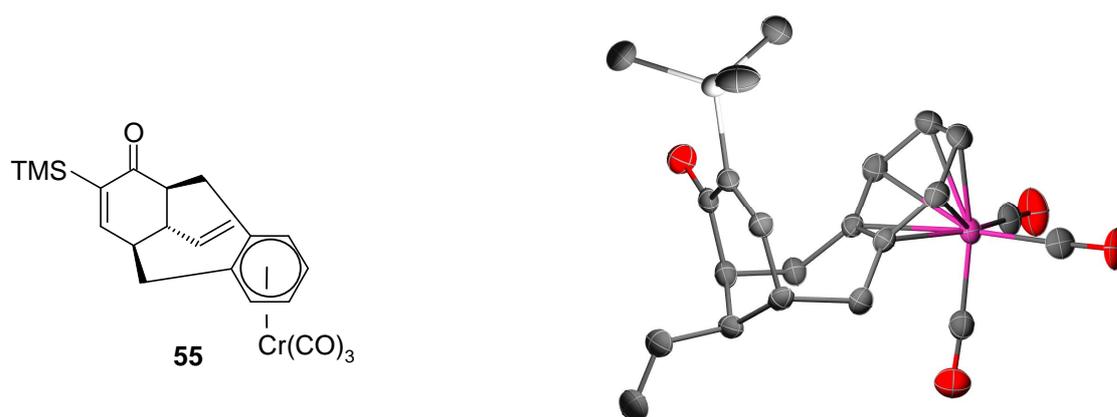


Figure II - 11 : Structure RX du complexe 55

Lors de cette expérience, le complexe $[\text{Cr}(\text{benzène})(\text{CO})_3]$ est aussi formé. Provient-il de l'aromatisation du 1,4-cyclohexadiène suite à l'abstraction de deux hydrogènes par une espèce diradicalaire suivie par une réaction d'échange d'arène avec le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$, ou est-il généré par l'élimination d'une molécule d'hydrogène du complexe 1,4-cyclohexadiène comme l'a montré le groupe d'Itoh ?¹⁵⁷

Pour répondre à ces questions, le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$ est dissous dans un mélange THF/1,4-cyclohexadiène (1/3) (Schéma II - 36). Après 24 heures, le mélange réactionnel est filtré sur célite. La RMN du brut réactionnel montre la présence de naphtalène, du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$, du complexe $[\text{Cr}(\text{benzène})(\text{CO})_3]$ (traces), de 1,4-cyclohexadiène, de 1,3-cyclohexadiène et de THF.

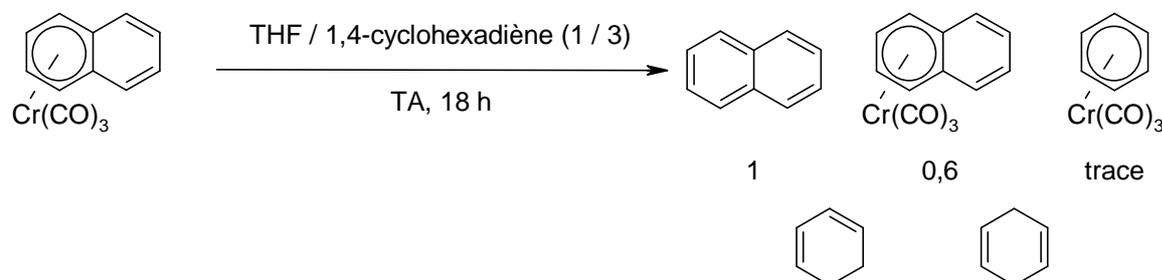


Schéma II - 36

Une des réactions secondaires est l'isomérisation du 1,4-cyclohexadiène vers le diène le plus stable.^{158,159} En effet, la grande affinité du chrome pour les diènes conjugués conduit à

l'isomérisation du solvant. Le mécanisme de cette réaction passe par la coordination des doubles liaisons avec le fragment $\text{Cr}(\text{CO})_3$. Ensuite l'addition oxydante avec la liaison C-H aboutit à un complexe d'haptacité η^5 . Enfin l'élimination réductrice fournit le diène le plus stable (Schéma II - 37). Le complexe $[\text{Cr}(\text{benzène})(\text{CO})_3]$ est aussi observé mais en quantité moindre qu'avec l'ènediène **44**. Il est à noter que ce complexe est observé en très faible quantité dans le cas de l'ènediène acyclique **53**. Le mécanisme de cette réaction de Bergman déclenchée en présence du complexe $[\text{Cr}(\text{benzène})(\text{CO})_3]$ diffèrerait-il en fonction de la nature de l'ènediène ?

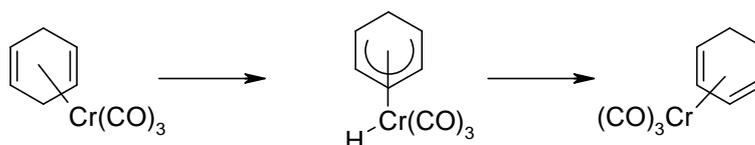
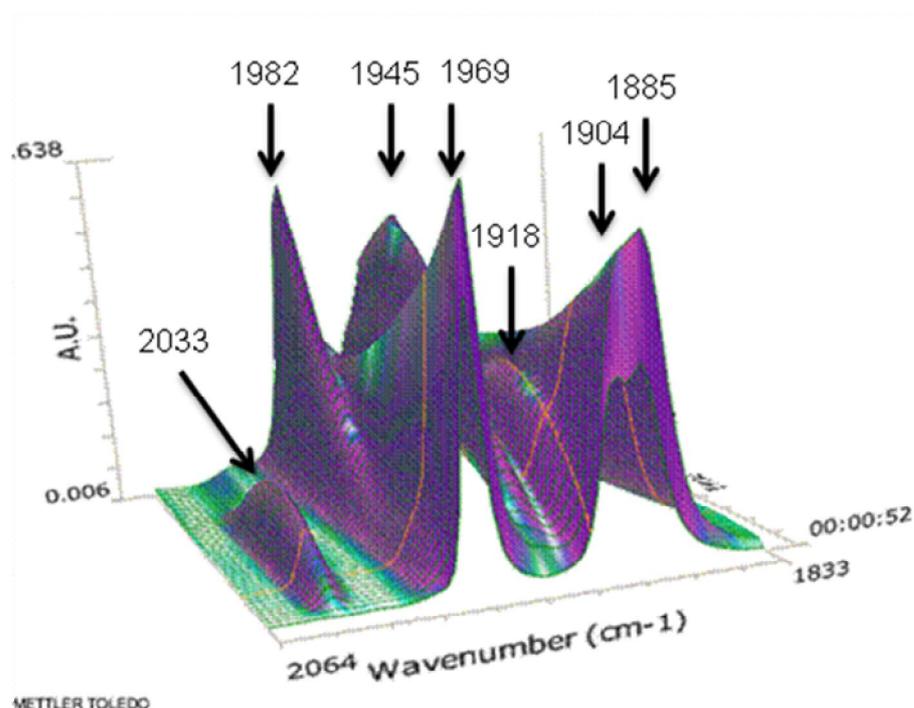
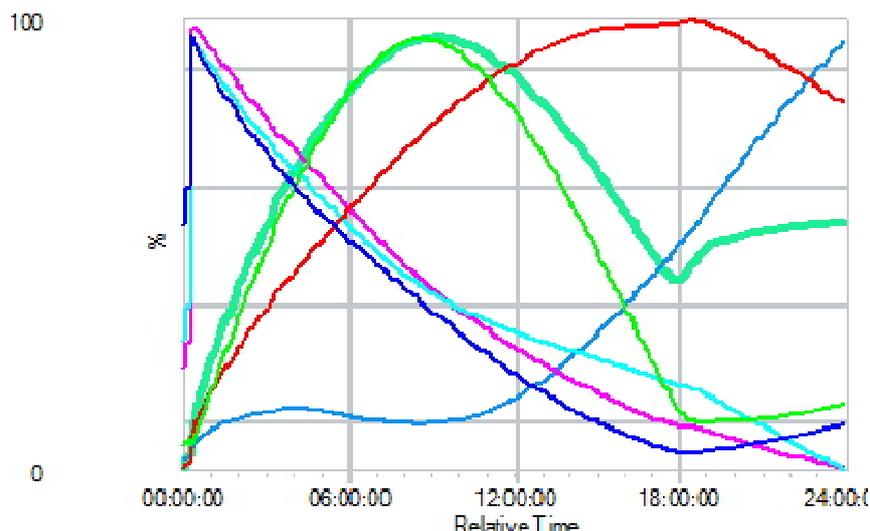


Schéma II - 37

Lorsque cette réaction est suivie avec une sonde IR *in situ* (React-IR[®]), les bandes caractéristiques du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$ diminuent en intensité (1969, 1904, 1885 cm^{-1}) et celle du $\text{Cr}(\text{CO})_6$ augmente en fin de réaction (1982 cm^{-1}). La bande à 1904 cm^{-1} diminue légèrement moins vite que les deux autres. Trois bandes qui apparaissent et disparaissent à 1918, 1945 et 2033 cm^{-1} ne sont pas attribuées (Figure II - 12).





Couleur	Nom	Description
—	Pic 1	Pic à 1969
—	Pic 2	Pic à 2033
—	Pic 3	Pic à 1945
—	Pic 4	Pic de 1903 à 1895
—	Pic 5	Pic à 1885
—	Pic 6	Pic à 1982
—	Pic 7	Pic à 1917

Figure II - 12 : Spectre IR de la réaction du Schéma II - 36

Lorsque la réaction est menée dans le cyclohexane comme solvant, les bandes à 1918 et 2033 cm^{-1} ne sont plus observées. Elles doivent donc correspondre à l'intermédiaire responsable de l'isomérisation du 1,4-cyclohexadiène. Celle à 1945 cm^{-1} est toujours présente. Cette fréquence de vibration est parfois affectée à un intermédiaire de la réaction de solvolysse du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$ dans le THF.¹⁶⁰

La réaction de cycloaromatisation de l'ènediyne **53** est également suivie avec une sonde IR *in situ* (React-IR[®]) (Schéma II -38). Malheureusement, les deux bandes des carbonyles du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$ et celle du complexe **54** se superposent. De plus, ni la variation de la concentration du milieu réactionnel, ni la diminution de l'excès du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$ et ni l'utilisation du méthylcyclohexane avec qui les bandes sont beaucoup plus étroites, permettent d'identifier d'éventuels intermédiaires.

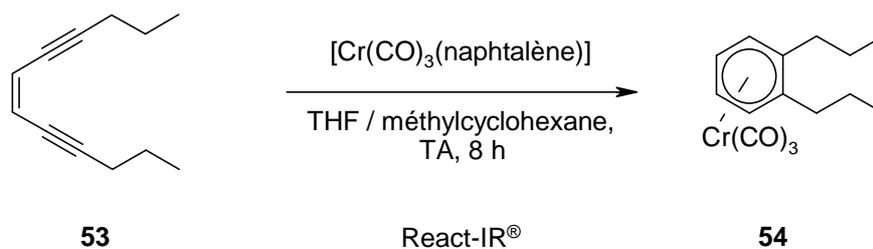


Schéma II - 38

Afin de confirmer le passage par un intermédiaire diradical, la réaction est suivie en RMN ^1H . Les quatre protons aromatiques de **54** sont caractérisés par un multiplet à 4,48 ppm. Si du 1,4-cyclohexadiène-(1,2,3,4,5,6- d_6)^{161,162} est utilisé, ce multiplet devient deux singulets qui intègrent pour trois protons. Avec seulement du THF- d_8 , un singulet intégrant pour deux protons est observé à 4,47 ppm. Il y a donc incorporation de deutérium (Schéma II - 39).

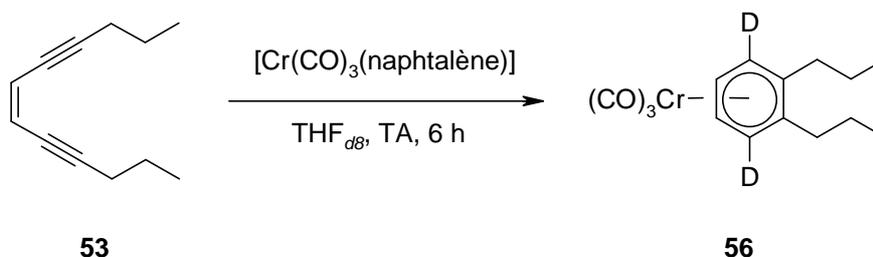


Schéma II - 39

Le suivi de cette réaction par RMN du proton met en évidence une espèce qui apparaît puis disparaît dans les premières minutes de la réaction avant que le produit désiré **56** commence à se former (Figure II - 13). Elle pourrait être assignée à un intermédiaire. Le spectre du milieu réactionnel présente en plus de **53**, du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{naphtalène})]$ et du naphtalène, un singulet à 6,22 ppm, des multiplets à 2,63 et 1,60 ppm et un triplet à 0,93 ppm. Cette molécule est toujours symétrique.

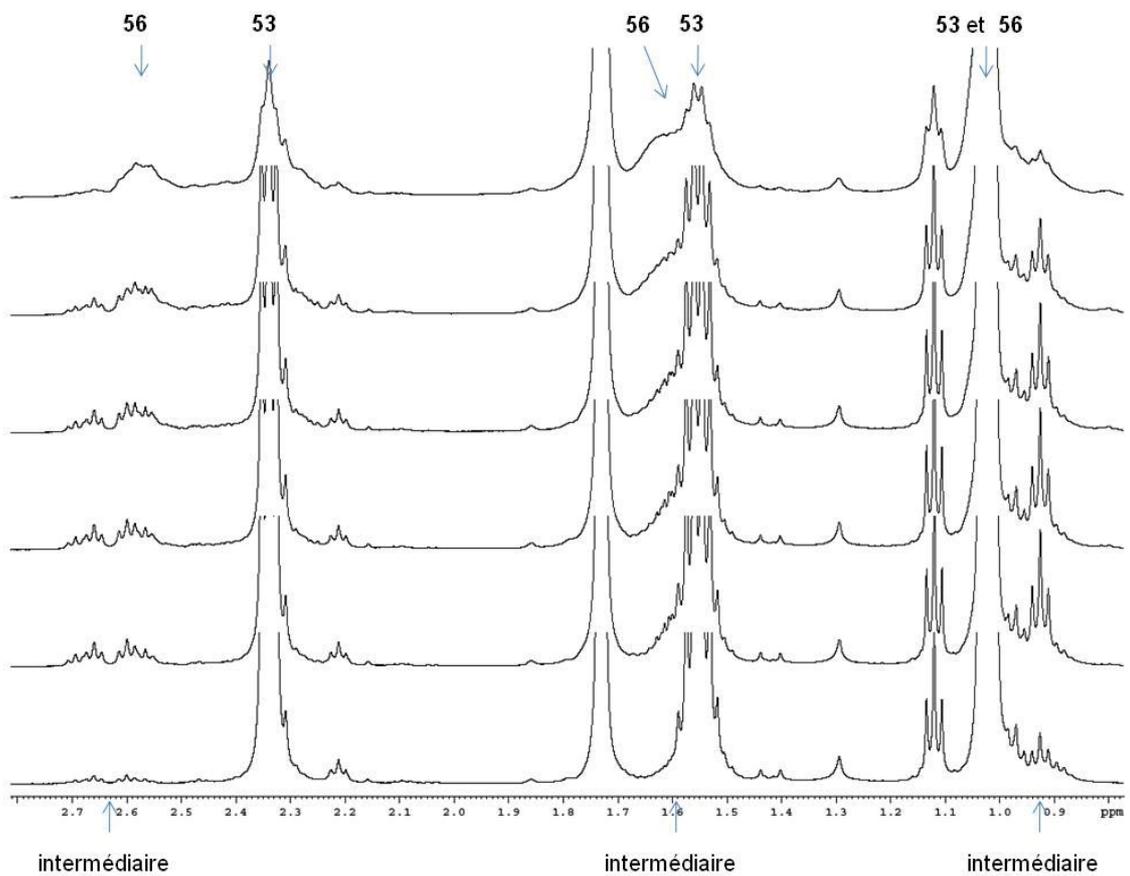
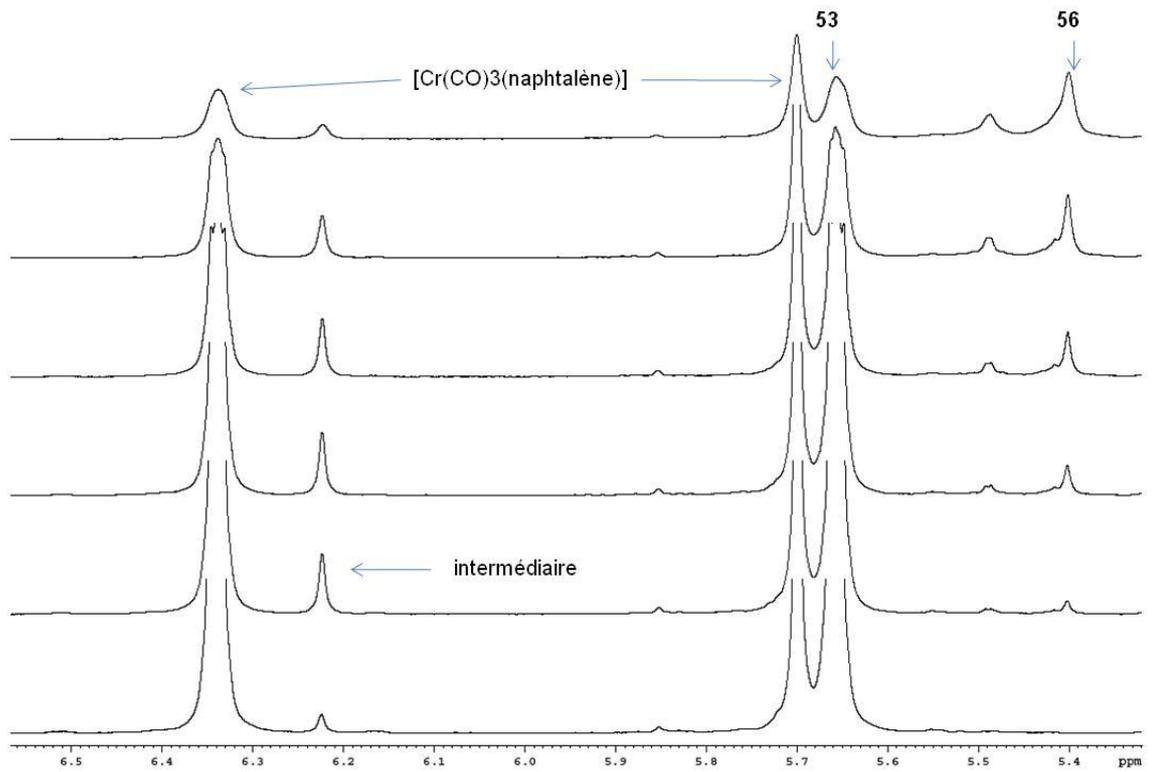


Figure II - 13 : Suivi de la réaction du Schéma II - 39 par spectre RMN du proton

L'analyse complète du milieu réactionnel est ensuite entreprise à 10 °C dans les premières minutes de la synthèse. A plus basse température, les spectres perdent en résolution. Malheureusement, même avec un milieu réactionnel concentré (0,2 M), les carbones quaternaires ne sont pas observés. Aucune conclusion sur la coordination des triples liaisons avec le chrome ne peut être tirée. Quant aux signaux des protons vinyliques de l'intermédiaire, ils sont différents de ceux du produit de départ. Le déplacement chimique des carbones de la double liaison concorde avec une coordination du métal sur cette liaison.¹⁶³ Par contre, ceci n'est pas confirmé par le spectre RMN du proton. Si la coordination a lieu, le proton vinylique serait attendu vers des champs plus bas.¹⁶⁴ La double liaison de l'intermédiaire n'est donc pas coordonnée avec le chrome. En ce qui concerne les déplacements chimiques des CH₂ en α des triples liaisons pour l'espèce intermédiaire, seule une faible variation est observée.

II.4.b.γ. Mécanisme de la cycloaromatisation de Bergman déclenchée par un métal

Le mécanisme de cette cycloaromatisation accélérée par un métal reste à établir. L'incorporation de deutérium lors de l'utilisation de solvants deutérés sont utilisés et la formation du complexe [Cr(benzène)(CO)₃] démontrent que l'espèce 1,4-diradicalaire est impliquée dans le mécanisme. Ceci coïncide avec les observations du groupe d'O'Connor.¹⁴⁷ Ce dernier évoque également des interactions entre le métal et les triples liaisons de l'ènediène. Les carbones des triples liaisons de l'espèce intermédiaire ne sont pas observés en RMN ¹³C. Aucune conclusion sur une coordination éventuelle ne peut être tirée.

Une des réactions faisant intervenir la coordination d'insaturations par un métal (Co, Ni, Pd, Ru, Rh) est la cyclotrimérisation.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Le mécanisme proposé pour cette transformation dépend du fragment métallique^{168,169} et débute par un couplage oxydant générant un métallacyclopentadiène **IIIa** (avec CoCpL₂, RhCp, RhInd) ou un métallacyclobiscarbène **IIIb** (avec RuCpCl) (Schéma II - 40). Ensuite, la coordination du métal avec un autre alcyne fournit **IV** (le métallacycle aromatique **IIIb** est converti en métallacyclopentadiène). Cette coordination d'alcyne est suivie soit par une insertion formant le métallacycloheptatriène **V**, soit par une cycloaddition [4+2] assistée par le métal aboutissant à **VI**, soit par une électrocyclisation assistée par le métal donnant le métallabicyclo[3.2.0]heptatriène **VII**. Enfin le composé aromatique est obtenu soit grâce à

une élimination réductrice pour l'intermédiaire **V**, soit grâce à une isomérisation pour **VI**, soit grâce à la scission de la liaison centrale Ru-C conduisant au métallacycle à 7 membres **VIII** et à l'élimination réductrice pour **VII**.

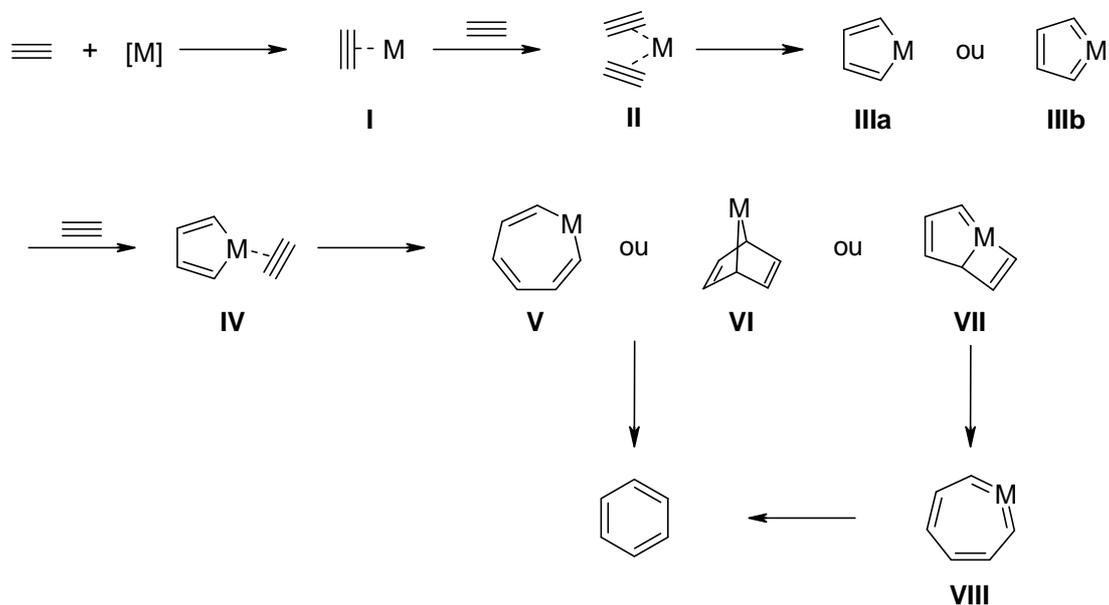


Schéma II - 40

Dans le cas de la cycloaromatization d'un ènediène, la formation du métallacycle peut être envisagée (Schéma II - 41). Cependant cette intermédiaire organométallique ne réagit pas avec une autre insaturation. L'élimination réductrice donnerait le composé bicyclo [2.2.0], isomère du composé biradical décrit par Bergman. L'élimination réductrice à ce stade est peu probable.

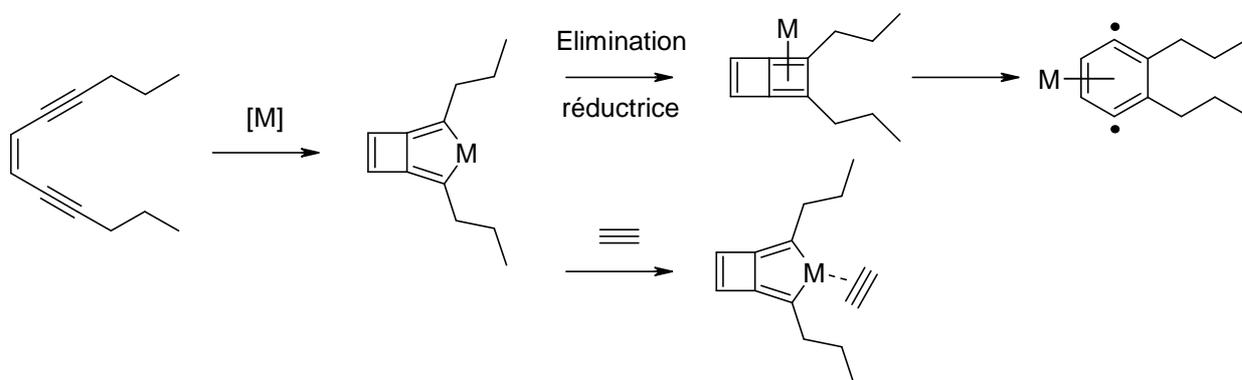


Schéma II - 41

Un autre mécanisme possible serait la coordination de l'ènediyne avec le métal induisant ainsi un changement de géométrie qui faciliterait la cycloaromatisation. Le métal pourrait se coordonner aux deux triples liaisons ou aux trois insaturations de l'ènediyne comme l'a décrit O'Connor pour les diènynes¹⁷⁰ (Schéma II - 42). Malgré le déplacement chimique des carbones de la double liaison de l'espèce intermédiaire, la double liaison de l'ènediyne ne semble pas coordonnée par le métal. Seules les triples liaisons doivent l'être.

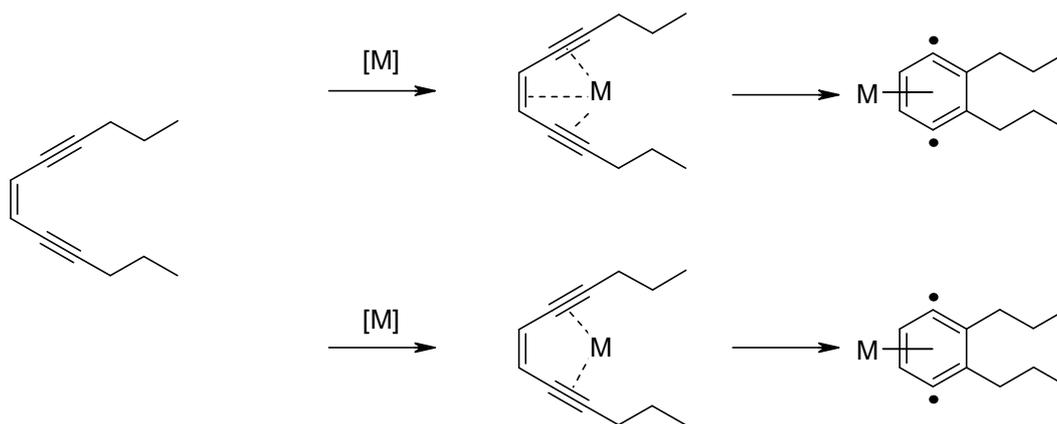


Schéma II - 42

Un mécanisme similaire est proposé par le groupe de Liu dans le cadre de l'aromatisation d'ènediynes catalysée par du platine (Schéma II - 43).¹⁴³ Dans ce cas, le mécanisme envisage l'activation de l'ènediyne *via* une espèce bis- π -alcyne coordonnée avec le platine. L'espèce diradicale formée est alors en équilibre avec le carbénoïde. Après une C-H insertion et une élimination de proton, le composé bicyclique **57** est isolé. Dans le cas de la réaction catalysée par du chrome, l'espèce carbénoïde ne doit pas être favorisée car le produit **57** n'est pas isolé.

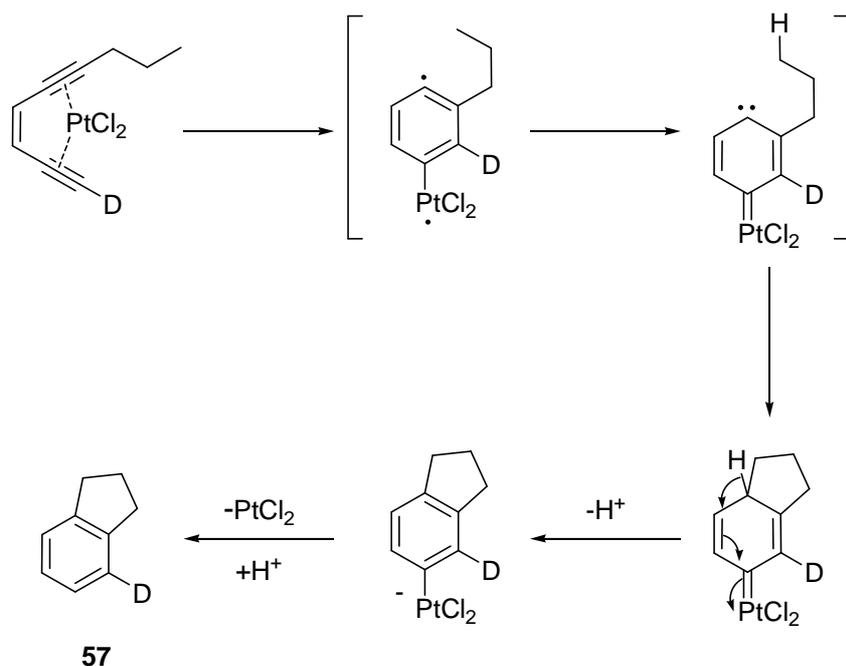


Schéma II - 43

Mais pourquoi le complexe $[\text{Cr}(\text{benzène})(\text{CO})_3]$ est observé seulement avec l'ènediynes **44** ? Deux mécanismes sont-ils à l'origine de cette cycloaromatisation ?

II.5. Conclusion

L'étude synthétique de nouveaux ènediynes bicycliques à partir de complexe $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ a débuté depuis de nombreuses années dans le groupe du professeur Kündig. La réaction de déaromatisation *via* ces complexes offre un accès à des cyclohexadiènes hautement fonctionnalisés et une variété de modifications structurales peuvent être envisagées, notamment dans les dernières étapes de synthèse afin de déclencher la cyclisation de Bergman.

Un grand intérêt synthétique est dévolu à l'obtention de nouveaux ènediynes bicyclo[7.3.1] de par l'analogie de structure avec la Calicheamicin γ_1^I et l'Esperamicin. Nos efforts dans ce sens ont malheureusement échoué. L'étape de cyclisation n'a pas fonctionné. Le dimère est le produit majoritaire. Dans le cadre de la synthèse de la Dynemicin ou d'analogues, la structure de l'intermédiaire est beaucoup plus rigide, ce qui favorise la cyclisation.

Notre attention s'est alors portée sur la synthèse de l'ènediène bicyclo[8.3.1]. Les problèmes sont de nouveau apparus lors de l'étape de cyclisation. L'optimisation de la réaction de Nicholas (changement du groupe partant) a permis d'avoir une étape reproductible.

Le comportement de ce nouveau ènediène face à la cycloraomatisation de Bergman a été étudié. Le produit **44** est stable à température ambiante. Ce réarrangement est observé à 142 °C. L'utilisation de métaux de transition comme le ruthénium et le chrome a permis d'effectuer cette réaction à température ambiante. Le mécanisme de cette cycloaromatisation reste en suspens. La seule certitude est le passage par une espèce diradicalaire. L'hypothèse la plus plausible est qu'une coordination des triples liaisons avec le complexe métallique a lieu. Mais conduit-elle à la diminution de la différence d'énergie de tension entre l'état de départ et l'état intermédiaire favorisant la cyclisation de Bergman ou d'autres intermédiaires sont-ils mis en jeu ? Des réponses à ces questions pourraient être apportées par une étude DFT.

Des modifications structurelles de l'ènediène **44** pourraient engendrer la baisse de la différence d'énergie de tension entre l'état de départ et l'état intermédiaire causant la diminution de la température nécessaire pour la cycloaromatisation de Bergman. La réduction de la double liaison de l'ènone de **44** pourrait apporter plus de flexibilité au système et donc faciliter ce réarrangement. La réduction du carbonyle pourrait avoir le même effet. La conversion d'un centre sp^2 en centre sp^3 en α de la jonction de cycle peut en effet avoir ce type de conséquence.³⁰

Un nouvel bicyclo[7.3.1] ènediène (Schéma II - 44) pourrait être obtenu grâce à la réaction de déaromatisation du complexe $[Cr(CO)_3(\text{cyclohexyl-(1-phényl-méth-(E)-ylidène)-amine}]$ en utilisant le bromure de propargyle comme électrophile. Une réaction de Corey-Fuchs avec l'aldéhyde provenant de l'hydrolyse de l'imine fournirait la deuxième triple liaison de l'ènediène. Le nouvel bicyclo[7.3.1] ènediène serait obtenu grâce à un double couplage.¹⁰³

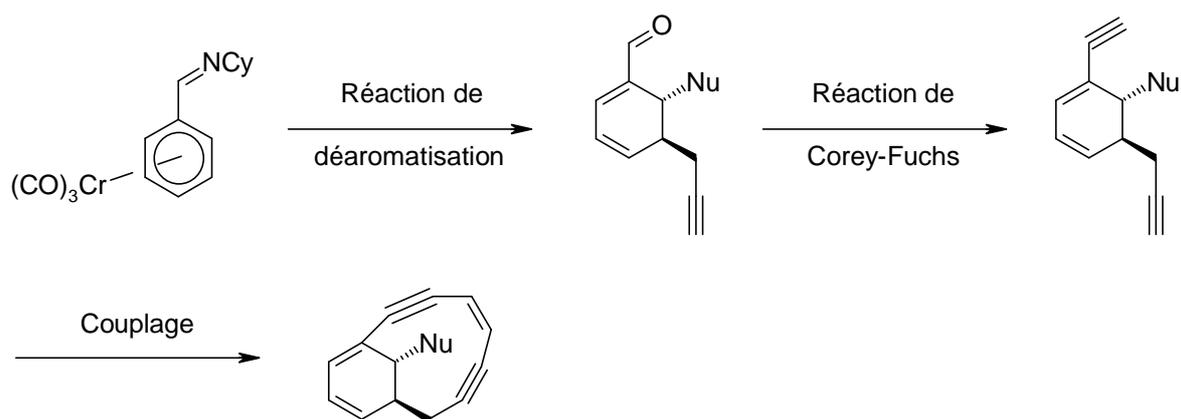


Schéma II - 44

II.6. Références

- (1) Nicolaou, K. C.; Dai, W. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387-1416.
- (2) Edo, K.; Mizugaki, M.; Koide, Y.; Seto, H.; Furihata, K.; Otake, N.; Ishida, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 331-334.
- (3) Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Chang, C. C.; Ellestad, G. A.; Siegel, M. M.; Morton, G. O.; McGahren, W. J.; Borders, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3466-3468.
- (4) Lee, M. D.; Dunne, T. S.; Siegel, M. M.; Chang, C. C.; Morton, G. O.; Borders, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3464-3466.
- (5) Golik, J.; Clardy, J.; Dubay, G.; Groenewold, G.; Kawaguchi, H.; Konishi, M.; Krishnan, B.; Ohkuma, H.; Saitoh, K.; Doyle, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3461-3462.
- (6) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Matsumoto, K.; Tsuno, T.; Kamei, H.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H.; Vanduyne, G. D.; Clardy, J. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1449-1452.
- (7) Ando, T.; Ishii, M.; Kajiura, T.; Kameyama, T.; Miwa, K.; Sugiura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6495-6498.
- (8) Davies, J.; Wang, H.; Taylor, T.; Warabi, K.; Huang, X. H.; Andersen, R. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 5233-5236.
- (9) Hanada, M.; Ohkuma, H.; Yonemoto, T.; Tomita, K.; Ohbayashi, M.; Kamei, H.; Miyaki, T.; Konishi, M.; Kawaguchi, H.; Forenza, S. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 403-414.
- (10) Leet, J. E.; Schroeder, D. R.; Hofstead, S. J.; Golik, J.; Colson, K. L.; Huang, S.; Klohr, S. E.; Doyle, T. W.; Matson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7946-7948.
- (11) Oku, N.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2044-2045.

-
- (12) Otani, T.; Minami, Y.; Marunaka, T.; Zhang, R.; Xie, M. Y. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1580-1585.
- (13) Thorson, J. S.; Shen, B.; Whitwam, R. E.; Liu, W.; Li, Y.; Ahlert, J. *Bioorg. Chem.* **1999**, *27*, 172-188.
- (14) Xi, Z.; Goldberg, I. H. *Comprehensive Natural Products Chemistry*; Elsevier: New York, **1999**.
- (15) Galm, U.; Hager, M. H.; Van Lanen, S. G.; Ju, J. H.; Thorson, J. S.; Shen, B. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 739-758.
- (16) Devoss, J. J.; Townsend, C. A.; Ding, W. D.; Morton, G. O.; Ellestad, G. A.; Zein, N.; Tabor, A. B.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9669-9670.
- (17) Ellestad, G. A.; Hamann, P. R.; Zein, N.; Morton, G. O.; Siegel, M. M.; Pastel, M.; Borders, D. B.; McGahren, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3033-3036.
- (18) Zein, N.; McGahren, W. J.; Morton, G. O.; Ashcroft, J.; Ellestad, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6888-6890.
- (19) Jones, R. R.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660-661.
- (20) Darby, N.; Kim, C. U.; Salaun, J. A.; Shelton, K. W.; Takada, S.; Masamune, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1516-1517.
- (21) Wong, H. N. C.; Sondheimer, F. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 217-220.
- (22) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.; Discordia, R.; Hwang, C. K.; Minto, R. E.; Bharucha, K. N.; Bergman, R. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 1044-1046.
- (23) Nicolaou, K. C.; Zuccarello, G.; Ogawa, Y.; Schweiger, E. J.; Kumazawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4866-4868.
- (24) Nicolaou, K. C.; Zuccarello, G.; Riemer, C.; Estevez, V. A.; Dai, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7360-7371.
- (25) Schreiner, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4184-4190.
- (26) Magnus, P.; Fortt, S.; Pitterna, T.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4986-4987.
- (27) Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7630-7632.
- (28) Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5367-5369.
- (29) Rawat, D. S.; Zaleski, J. M. *Chem. Commun.* **2000**, 2493-2494.
- (30) Maier, M. E.; Greiner, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 855-861.
- (31) Jones, G. B.; Warner, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2134-2145.
- (32) Basak, A.; Bag, S. S.; Das, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1239-1245.

-
- (33) Du, Y. M.; Creighton, C. J.; Yan, Z. Y.; Gauthier, D. A.; Dahl, J. P.; Zhao, B.; Belkowski, S. M.; Reitz, A. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5936-5948.
- (34) Grissom, J. W.; Calkins, T. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5422-5427.
- (35) Grissom, J. W.; Calkins, T. L.; McMillen, H. A.; Jiang, Y. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5833-5835.
- (36) Grissom, J. W.; Gunawardena, G. U.; Klingberg, D.; Huang, D. H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6453-6518.
- (37) Nath, M.; Huffman, J. C.; Zaleski, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11484-11485.
- (38) Prall, M.; Wittkopp, A.; Fokin, A. A.; Schreiner, P. R. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 1605-1614.
- (39) Schmittel, M.; Kiau, S. *Chem. Lett.* **1995**, 953-954.
- (40) Semmelhack, M. F.; Gallagher, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4121-4124.
- (41) Nicolaou, K. C.; Dai, W. M.; Hong, Y. P.; Tsay, S. C.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7944-7953.
- (42) Nicolaou, K. C.; Liu, A.; Zeng, Z.; McComb, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9279-9282.
- (43) Semmelhack, M. F.; Neu, T.; Foubelo, F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5038-5047.
- (44) Semmelhack, M. F.; Neu, T.; Foubelo, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3277-3280.
- (45) Kauffman, J. F.; Turner, J. M.; Alabugin, I. V.; Breiner, B.; Kovalenko, S. V.; Badaeva, E. A.; Masunov, A.; Tretiak, S. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 241-251.
- (46) Pickard, F. C.; Shepherd, R. L.; Gillis, A. E.; Dunn, M. E.; Feldgus, S.; Kirschner, K. N.; Shields, G. C.; Manoharan, M.; Alabugin, I. V. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 2517-2526.
- (47) Zeidan, T. A.; Kovalenko, S. V.; Manoharan, M.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 962-975.
- (48) Zeidan, T. A.; Manoharan, M.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 954-961.
- (49) Rawat, D. S.; Zaleski, J. M. *Synlett* **2004**, 393-421.
- (50) Basak, A.; Mandal, S.; Bag, S. S. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4077-4094.
- (51) Nicolaou, K. C.; Smith, A. L.; Wendeborn, S. V.; Hwang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3106-3114.
- (52) Nicolaou, K. C.; Dai, W. M.; Tsay, S. C.; Estevez, V. A.; Wrasidlo, W. *Science* **1992**, *256*, 1172-1178.
- (53) Banfi, L.; Guanti, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2393-2395.
- (54) Myers, A. G.; Dragovich, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5859-5860.

-
- (55) Basak, A.; Mandal, S.; Das, A. K.; Bertolasi, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 873-877.
- (56) Magnus, P.; Lewis, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1905-1906.
- (57) Moss, D. K.; Spence, J. D.; Nantz, M. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4339-4343.
- (58) Nantz, M. H.; Moss, D. K.; Spence, J. D.; Olmstead, M. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 470-473.
- (59) Dai, W. M.; Fong, K. C.; Lau, C. W.; Zhou, L.; Hamaguchi, W.; Nishimoto, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 682-683.
- (60) Norizuki, Y.; Komano, K.; Sato, I.; Hirama, M. *Chem. Commun.* **2008**, 5372-5374.
- (61) Wang, Y. S.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8045-8046.
- (62) Hamann, P. R.; Hinman, L. M.; Hollander, I.; Beyer, C. F.; Lindh, D.; Holcomb, R.; Hallett, W.; Tsou, H. R.; Upeslakis, J.; Shochat, D.; Mountain, A.; Flowers, D. A.; Bernstein, I. *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 47-58.
- (63) Hinman, L. M.; Hamann, P. R.; Wallace, R.; Menendez, A. T.; Durr, F. E.; Upeslakis, J. *Cancer Res.* **1993**, *53*, 3336-3342.
- (64) Bross, P. F.; Beitz, J.; Chen, G.; Chen, X. H.; Duffy, E.; Kieffer, L.; Roy, S.; Sridhara, R.; Rahman, A.; Williams, G.; Pazdur, R. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 1490-1496.
- (65) Sedlacek, H. H.; Hoffmann, D.; Czech, J.; Kolar, C.; Seemann, G.; Gussow, D.; Bosslet, K. *Chimia* **1991**, *45*, 311-316.
- (66) Adams, G. E.; Stratford, I. J. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* **1994**, *29*, 231-238.
- (67) Priyadarsini, K. I.; Dennis, M. F.; Naylor, M. A.; Stratford, M. R. L.; Wardman, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5648-5654.
- (68) Stubbs, M.; Rodrigues, L.; Howe, F. A.; Wang, J.; Jeong, K. S.; Veech, R. L.; Griffiths, J. R. *Cancer Res.* **1994**, *54*, 4011-4016.
- (69) Lyons, J. C.; Song, C. W. *Radiat. Res.* **1995**, *141*, 216-218.
- (70) Osinsky, S.; Bubnovskaja, L.; Sergienko, T. *Anticancer Res.* **1987**, *7*, 199-201.
- (71) von Ardenne, M. *Adv Pharmacol Chemother* **1972**, *10*, 339-380.
- (72) Kar, M.; Basak, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2861-2890.
- (73) Kraka, E.; Tuttle, T.; Cremer, D. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 2661-2670.
- (74) Ali, H.; van Lier, J. E. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2379-2450.
- (75) Jones, G. B.; Wright, J. M.; Plourde, G. W.; Hynd, G.; Huber, R. S.; Mathews, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1937-1944.

-
- (76) Semmelhack, M. F.; Wu, L. Y.; Pascal, R. A.; Ho, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10496-10497.
- (77) Danishefsky, S. J.; Mantlo, N. B.; Yamashita, D. S.; Schulte, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6890-6891.
- (78) Kende, A. S.; Smith, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4217-4220.
- (79) Smith, A. L.; Hwang, C. K.; Pitsinos, E.; Scarlato, G. R.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3134-3136.
- (80) Nishikawa, T.; Ino, A.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1449-1468.
- (81) Nishikawa, T.; Shibuya, S.; Isobe, M. *Synlett* **1994**, 482-484.
- (82) Wender, P. A.; Zercher, C. K.; Beckham, S.; Haubold, E. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5867-5869.
- (83) Crevisy, C.; Beau, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3171-3174.
- (84) Harwig, C. W.; Py, S.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7902-7903.
- (85) Maier, M. E.; Brandstetter, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7511-7514.
- (86) Myers, A. G.; Finney, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10986-10987.
- (87) Nishikawa, T.; Shibuya, S.; Hosokawa, S.; Isobe, M. *Synlett* **1994**, 485-486.
- (88) Magnus, P.; Carter, P.; Elliott, J.; Lewis, R.; Harling, J.; Pitterna, T.; Bauta, W. E.; Fortt, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2544-2559.
- (89) Magnus, P.; Carter, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1626-1628.
- (90) Haseltine, J. N.; Danishefsky, S. J.; Schulte, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7638-7640.
- (91) Mantlo, N. B.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2781-2783.
- (92) Haseltine, J. N.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2576-2578.
- (93) Semmelhack, M. F.; Gallagher, J. J.; Minami, T.; Date, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11618-11619.
- (94) Jones, G. B.; Fouad, F. S. *Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 2415-2440.
- (95) Ogawa, K.; Koyama, Y.; Ohashi, I.; Sato, I.; Hirama, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1110-1113.
- (96) Maier, M. E.; Brandstetter, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1009-1016.
- (97) Maier, M. E.; Langenbacher, D. *Synlett* **1994**, 713-716.
- (98) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Paravidino, M.; Riva, R.; Scapolla, C. *Arkivoc* **2006**, 15-39.
- (99) Banfi, L.; Basso, A.; Bevilacqua, E.; Gandolfo, V.; Giannini, G.; Guanti, G.; Musso, L.; Paravidino, M.; Riva, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3501-3518.

-
- (100) Semmelhack, M. F.; Jaskowski, M.; Sarpong, R.; Ho, D. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4947-4950.
- (101) Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. *Arkivoc* **2006**, 261-275.
- (102) Fretzen, A., *Thèse n°3014*, Université de Genève, **1998**.
- (103) Shair, M. D.; Yoon, T. Y.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755-3757.
- (104) Price, D. A.; Simpkins, N. S.; Macleod, A. M.; Watt, A. P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1961-1962.
- (105) Price, D. A.; Simpkins, N. S.; Macleod, A. M.; Watt, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6159-6162.
- (106) Kündig, E. P.; Sau, M.; Perez-Luna, A. *Synlett* **2006**, 2114-2118.
- (107) Lipshutz, B. H.; Keith, J.; Papa, P.; Vivian, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4627-4630.
- (108) Kunishima, M.; Nakata, D.; Tanaka, S.; Hioki, K.; Tani, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9927-9935.
- (109) Kunishima, M.; Tanaka, S.; Kono, K.; Hioki, K.; Tani, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3707-3710.
- (110) Paquette, L. A.; Chang, J. Y.; Liu, Z. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6441-6448.
- (111) Molander, G. A.; Etter, J. B. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 901-912.
- (112) Molander, G. A.; Harris, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3705-3716.
- (113) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4112-4120.
- (114) Takita, R.; Fukuta, Y.; Tsuji, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1363-1366.
- (115) Ishikawa, T.; Mizuta, T.; Hagiwara, K.; Aikawa, T.; Kudo, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3702-3705.
- (116) Nicolaou, K. C.; Dai, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8908-8921.
- (117) Nicolaou, K. C.; Maligres, P.; Suzuki, T.; Wendeborn, S. V.; Dai, W. M.; Chadha, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8890-8907.
- (118) Nicolaou, K. C.; Hwang, C. K.; Smith, A. L.; Wendeborn, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7416-7418.
- (119) Shair, M. D.; Yoon, T. Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509-9525.
- (120) Myers, A. G.; Tom, N. J.; Fraley, M. E.; Cohen, S. B.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072-6094.

-
- (121) Crowther, G. P.; Sundberg, R. J.; Sarpeshkar, A. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4657-4663.
- (122) Nicholas, K. M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 207-214.
- (123) Teobald, B. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133-4170.
- (124) Connor, R. E.; Nicholas, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *125*, C45-C48.
- (125) Kaldis, J. H.; Brook, M. A.; McGlinchey, M. J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10074-10084.
- (126) Magnus, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1397-1418.
- (127) Schreiber, S. L.; Klimas, M. T.; Sammakia, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5749-5759.
- (128) Barnier, J. P.; Garnier, B.; Girard, C.; Denis, J. M.; Salaun, J.; Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1747-1750.
- (129) Magnus, P.; Lewis, R. T.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6921-6923.
- (130) Magnus, P.; Pitterna, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 541-543.
- (131) Tomioka, K.; Fujita, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 851-854.
- (132) Magnus, P.; Fortt, S. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 544-546.
- (133) Basak, A.; Shain, J. C.; Khamrai, U. K.; Rudra, K. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1955-1964.
- (134) Warner, B. P.; Millar, S. P.; Broene, R. D.; Buchwald, S. L. *Science* **1995**, *269*, 814-816.
- (135) Bhattacharyya, S.; Pink, M.; Huffman, J. C.; Zaleski, J. M. *Polyhedron* **2006**, *25*, 550-558.
- (136) Basak, A.; Shain, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1623-1624.
- (137) König, B.; Hollnagel, H.; Ahrens, B.; Jones, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2538-2540.
- (138) König, B.; Rutters, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3501-3504.
- (139) Ohe, K.; Kojima, M.; Yonehara, K.; Uemura, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1823-1825.
- (140) Manabe, T.; Yanagi, S. I.; Ohe, K.; Uemura, S. *Organometallics* **1998**, *17*, 2942-2944.
- (141) Odedra, A.; Wu, C. J.; Pratap, T. B.; Huang, C. W.; Ran, Y. F.; Liu, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3406-3412.
- (142) Taduri, B. P.; Odedra, A.; Lung, C. Y.; Liu, R. S. *Synthesis* **2007**, 2050-2054.
- (143) Taduri, B. P.; Ran, Y. F.; Huang, C. W.; Liu, R. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 883-886.

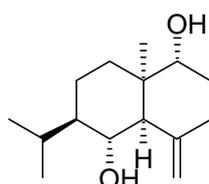
-
- (144) Landis, C. A.; Payne, M. M.; Eaton, D. L.; Anthony, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1338-1339.
- (145) Crasto, C. F.; Jones, G. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4891-4894.
- (146) Burns, C. J.; Andersen, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 941-942.
- (147) O'Connor, J. M.; Lee, L. I.; Gantzel, P.; Rheingold, A. L.; Lam, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12057-12058.
- (148) O'Connor, J. M.; Friese, S. J.; Tichenor, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3506-3507.
- (149) O'Connor, J. M.; Friese, S. J.; Rodgers, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16342-16343.
- (150) Oshima, N.; Suzuki, H.; Morooka, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 1161-1164.
- (151) Tilley, T. D.; Grubbs, R. H.; Bercaw, J. E. *Organometallics* **1984**, *3*, 274-278.
- (152) Steinmetz, B.; Schenk, W. A. *Organometallics* **1999**, *18*, 943-946.
- (153) Fagan, P. J.; Ward, M. D.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1698-1719.
- (154) Herwig, W.; Metlesics, W.; Zeiss, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6203-6207.
- (155) Kündig, E. P.; Perret, C.; Spichiger, S.; Bernardinelli, G. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *286*, 183-200.
- (156) Lin, C. F.; Lo, Y. H.; Hseh, M. C.; Chen, Y. H.; Wang, J. J.; Wu, M. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3565-3575.
- (157) Masuda, K.; Ohkita, H.; Kurumatani, S.; Itoh, K. *Organometallics* **1993**, *12*, 2221-2226.
- (158) Frankel, E. N.; Butterfi. *Ro J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3930-3936.
- (159) Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Synthesis* **1993**, 643-658.
- (160) Zhang, S. S.; Shen, J. K.; Basolo, F.; Ju, T. D.; Lang, R. F.; Kiss, G.; Hoff, C. D. *Organometallics* **1994**, *13*, 3692-3702.
- (161) Zhang, J.; Grills, D. C.; Huang, K. W.; Fujita, E.; Bullock, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15684-15685.
- (162) Goldsmith, C. R.; Jonas, R. T.; Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 83-96.
- (163) Grevels, F. W.; Skibbe, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 681-683.
- (164) Grevels, F. W.; Jacke, J.; Ozkar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7536-7537.
- (165) Omae, I. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 149-166.
- (166) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741-4767.
- (167) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901-2915.
- (168) Varela, J. A.; Saa, C. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 143-149.

- (169) Dachs, A.; Torrent, A.; Roglans, A.; Parella, T.; Osuna, S.; Sola, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5289-5300.
- (170) O'Connor, J. M.; Friese, S. J.; Rodgers, B. L.; Rheingold, A. L.; Zakharov, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9346-9347.
- (171) Semmelhack, M. F.; Gu, Y. S.; Ho, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5583-5586.
- (172) Kondo, K.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Asym.* **1995**, *6*, 2453-2464.

III. Synthèse racémique du 5-*epi*-eudesm-4(15)-ène-1 β ,6 β -diol

III.1. Introduction

Le 5-*epi*-eudesm-4(15)-ène-1 β ,6 β -diol **58** (Figure III - 1) est isolé pour la première fois par le groupe de Fong¹ des feuilles et petites branches de la *Litsea verticillata*, à partir de laquelle des propriétés anti-HIV ont été détectées.^{2,4} Cet eudesmane a également été extrait de la *Caragana intermedia* et de l'*Eupatorium fortunei*.^{5,6} Par ailleurs, les investigations phytochimiques de la *Litsea verticillata* ont permis de découvrir plusieurs nouveaux sesquiterpènes.¹ Trois de ces produits, dont **58**, inhibent la réplication du HIV-1.⁷ Le 5-*epi*-eudesm-4(15)-ène-1 β ,6 β -diol **58** présente une IC₅₀ de 73,1 μ M sans aucune cytotoxicité jusqu'à la concentration de 20 μ g/ml.¹



58

Figure III - 1 : 5-*epi*-eudesm-4(15)-ène-1 β ,6 β -diol **58**

Bien que la biosynthèse de **58** ne soit pas décrite dans la littérature, le squelette eudesmane peut être aisément accessible à partir de l'acétate-mevalonate-FPP (Schéma III - 1).^{8,9} Deux enzymes sont alors impliquées : la germacrene synthase et la germacrane cyclase. La première conduit à un cyclodécadiène et la seconde fournit la structure d'un eudesmane.

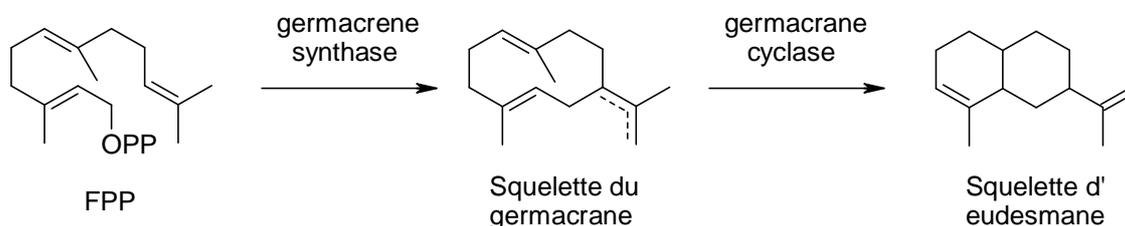


Schéma III - 1

III.1.a. Approche synthétique vers la *cis*-décaldine

Le 5-*epi*-eudesm-4(15)-ène-1 β ,6 β -diol **58** fait partie des rares eudesmanes naturels constitués d'un système *cis*-décaldine avec un groupement méthyle en jonction de cycle. Ce type de structure peut être notamment obtenu soit par une réaction de Diels-Alder intra- ou intermoléculaire,^{10,11} soit grâce à un réarrangement de Prins-pinacol, à une méthylation, à un réarrangement de type Cope ou encore à une réduction de décaldène¹² (Figure III - 2).¹³

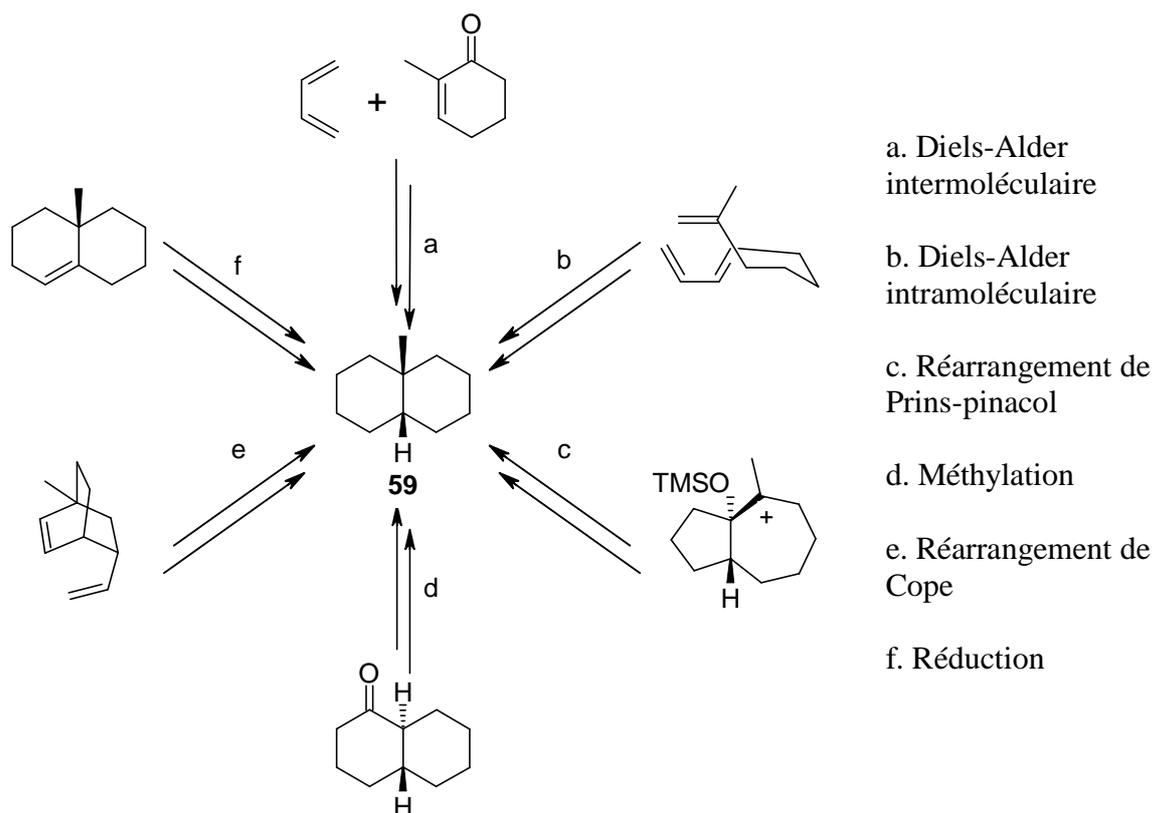


Figure III - 2 : Approche synthétique vers la *cis*-décaldine

La figure III - 2 n'est cependant pas exhaustive. En effet, nous pouvons mentionner également des réactions de cyclisation qui permettent de former le second cycle de la structure *cis*-décaldine.¹³ Par exemple, une addition de type Michael intramoléculaire,¹⁴⁻¹⁷ une réaction intramoléculaire d'Hosomi-Sakurai,^{18,19} une aldolisation de Mukaiyama intramoléculaire,²⁰ ou encore une condensation de Claisen intramoléculaire,²¹ une alkylation intramoléculaire,²² ou enfin une expansion de cycle-cyclisation peuvent permettre de former une molécule de type de **59**.^{23,24}

Le groupe Kündig a lui choisi une condensation aldolique intramoléculaire pour former le cycle *cis*-décaline du (+)-tubipofurane (Schéma III - 2).^{25,26} L'étape clef de la synthèse de ce furanosesquiterpénoïde marin de type eudesmane est une réaction de déaromatisation du complexe chiral **60**. L'éthoxyvinylolithium est choisi comme nucléophile. L'imine favorise ainsi l'addition nucléophile en position *ortho*, de par la coordination du lithien avec l'azote. Le centre chiral porté par l'imine bloque l'une des deux positions *ortho* énantiotopiques. De ce fait, l'addition nucléophile est stéréosélective. L'addition de l'électrophile : l'iodure de méthyle, se fait sous une atmosphère de monoxyde de carbone afin de favoriser l'insertion de CO.^{27,28} La quaternarisation du centre en α de la cétone fournit le composé **61** diastéroselectivement. Une cyclisation en milieu acide permet d'obtenir la structure *cis*-décaline.^{29,30} A partir de **62**, le (+)-acétoxytubipofurane est obtenu, entre autres, grâce à un réarrangement d'Eschenmoser-Claisen et à une lactonisation.

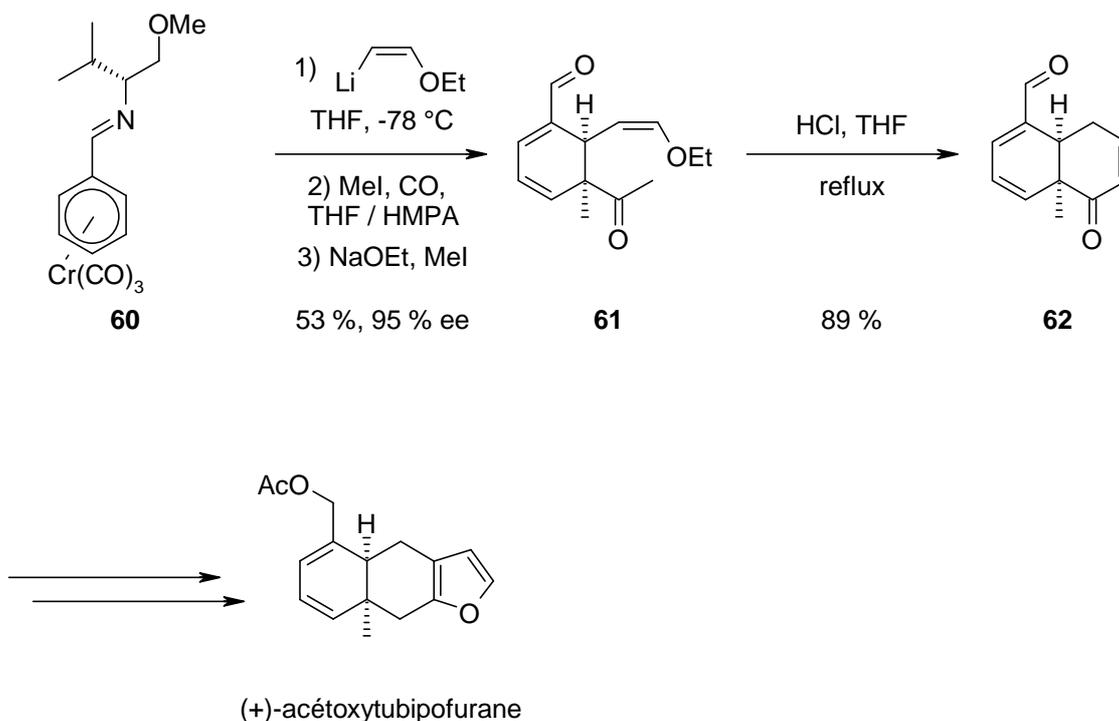


Schéma III - 2

La réaction de déaromatisation de complexes $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ peut aussi être associée à une réaction de métathèse pour former des structures bicycliques *cis* [6,8], [6,7], [6,6] et [6,5] portant un groupement méthyle sur un des carbones de la jonction de cycle.^{31,32} Ainsi, l'addition nucléophile de l'allyllithium sur le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-}p\text{-méthoxyphényloxazoline})]$ **63** suivie par l'acylation / alkylation permet de former la cétone **64** (Schéma III - 3). L'alkylation avec le sel d'Eschenmoser, la méthylation et l'élimination de

l'amine quaternaire donnent l'énone **65**. Comme les doubles liaisons pauvres en électrons sont connues pour être peu réactives lors de réactions de métathèse avec le catalyseur de Grubbs de première génération,³³ l'énone **65** est réduite avant l'étape de cyclisation. Le composé bicyclique [6,6] *cis* **66** est alors isolé avec un très bon rendement (87 %).

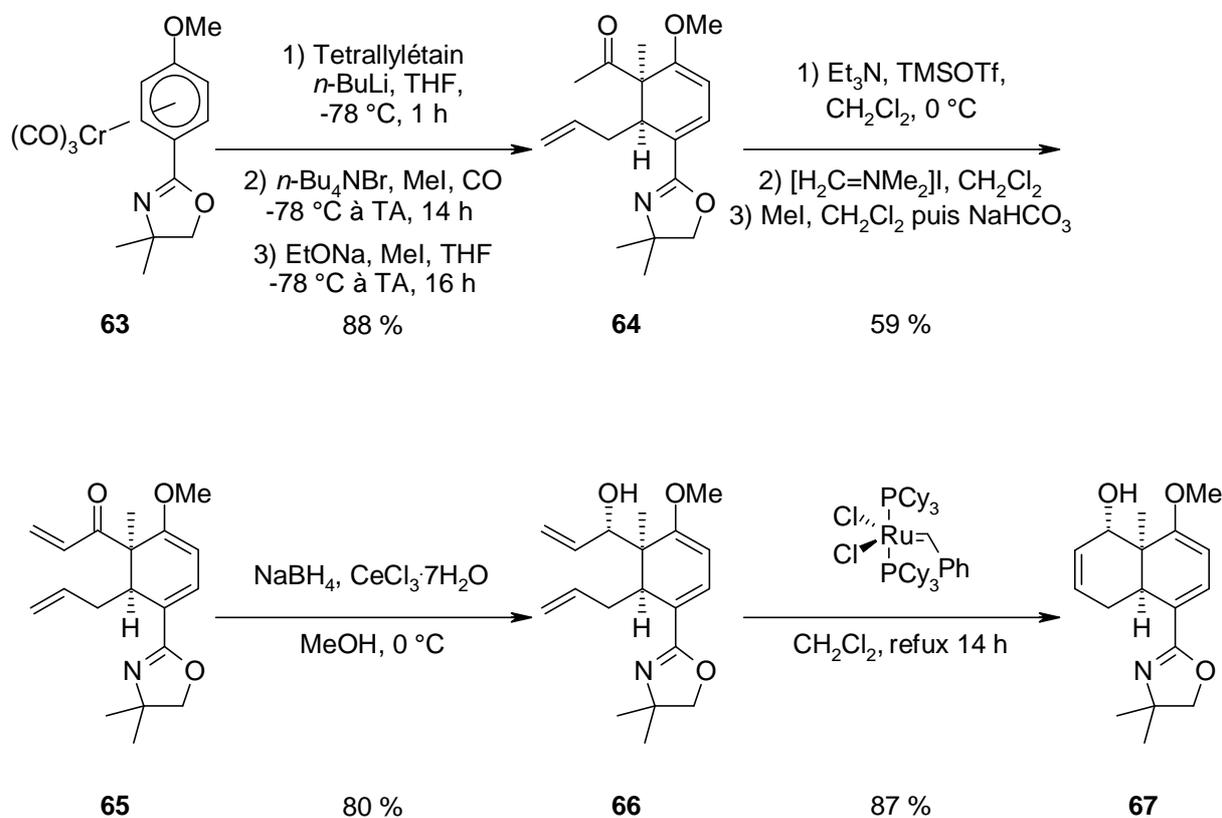


Schéma III - 3

La réaction de métathèse, mais cette fois-ci entre un alcène et un siloxyalcyne, a également été utilisée par le groupe de Kozmin pour accéder à des structures de types de **59** lors de la synthèse d'Eremophilanes.³⁴

III.1.b. Analyse rétrosynthétique

L'ouverture régiosélective et stéréosélective de l'époxyde **68** par un groupement isopropyle³⁵ et l'élimination de l'alcool primaire pourrait permettre d'obtenir le 5-*epi*-eudesm-4(15)-ène-1 β ,6 β -diol **58** (Schéma III - 4). L'époxydation de la face la plus accessible de **69** (face convexe) permettra de générer l'intermédiaire **68**.³⁶⁻³⁸

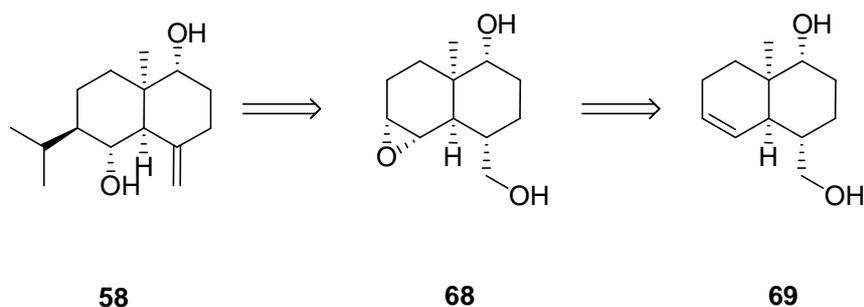


Schéma III - 4

Deux stratégies de synthèse peuvent être envisagées pour obtenir l'intermédiaire clef **69**. Dans les deux cas, la structure *cis*-décaline sera synthétisée par la procédure décrite par le groupe Kündig c'est-à-dire grâce à la combinaison de la réaction de déaromatisation du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-}p\text{-méthoxyphényloxazoline})]$ **63** avec une réaction de métathèse.^{31,32,39}

Une première approche est inspirée du travail effectué par Alejandro Bellido Ramos.^{31,32,39} La réaction de déaromatisation de **63** avec le vinyle lithium et l'iodure de méthyle respectivement comme nucléophile et électrophile sera suivie de l'introduction d'une double liaison en α de la cétone du composé **71** (Schéma III - 5). La réduction de **70** et la réaction de métathèse conduira alors à l'isolation de l'intermédiaire clef **69**.

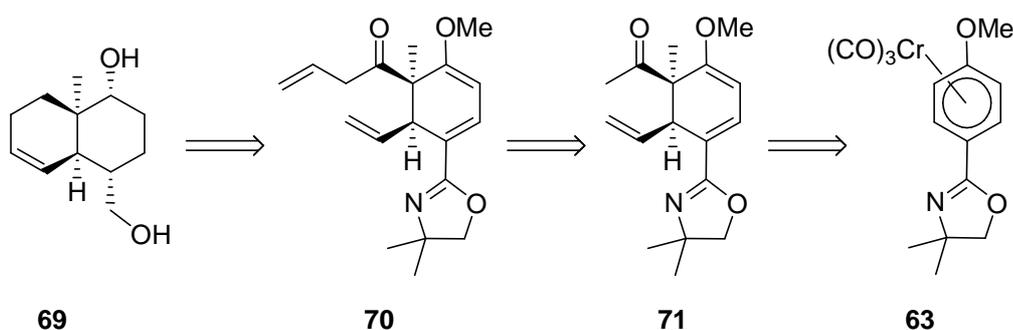


Schéma III - 5

La deuxième voie de synthèse commence, comme précédemment, avec la séquence addition nucléophile / électrophile. L'électrophile choisi est alors le 1-acétoxy-4-iodo-2-butène, un équivalent synthétique du but-4-ène (Schéma III - 6). Avec ce type d'électrophile, l'insertion de CO sera évitée et une hydrogénolyse fournira le composé **73**. L'introduction du méthyle se fera donc après la réduction de la double liaison en α de l'oxazoline et l'hydrolyse

de l'éther d'énol de **73**. La réduction sélective du composé **72** et la réaction de métathèse conduira à l'intermédiaire **69**.

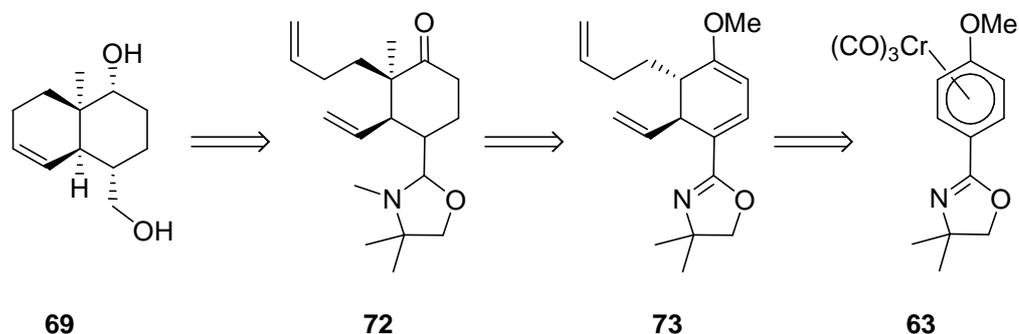


Schéma III - 6

III.2. Première voie de synthèse

Le complexe de départ **63** est synthétisé à partir du chlorure de *p*-méthoxybenzoyle **74**. Pour se faire, la formation de l'oxazoline est suivie par la thermolyse sous atmosphère inerte du chrome hexacarbonyle en présence de l'arène libre : le *para*-méthoxyphényl oxazoline **75** (Schéma III - 7).^{39,40}

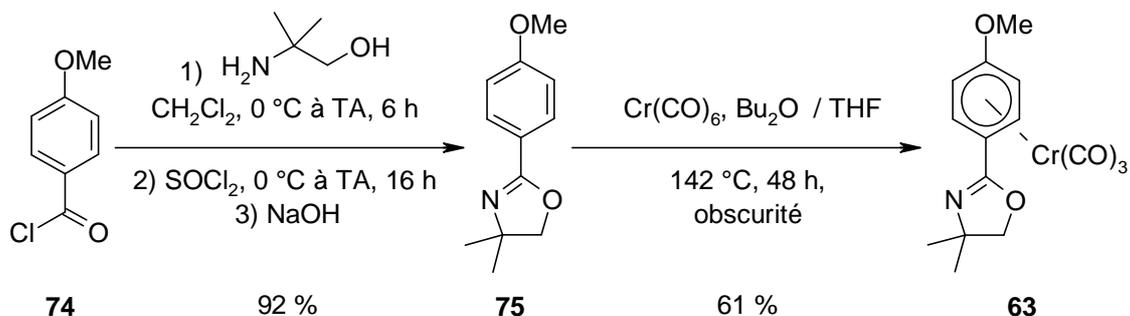


Schéma III - 7

Le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-}p\text{-méthoxyphényloxazoline})]$ **63** subit ensuite la réaction de déaromatisation (chap I, Schéma I - 6). Le nucléophile impliqué ici est le vinyle lithium généré *in situ* par la transmétallation du tétravinylétain avec du butyllithium. La coordination du réactif avec la paire libre de l'azote dirige l'attaque du nucléophile exclusivement en *ortho* du groupement oxazoline. L'addition s'effectue ainsi sur la face opposée au chrome. Le complexe anionique $[\text{Cr}^-(\text{CO})_3(\eta^6\text{-}p\text{-méthoxy-}o\text{-vinylphényloxazoline})]$ résultant réagit avec

l'iodure de méthyle selon un mécanisme de type S_N2 . Ensuite, l'insertion de CO puis l'élimination réductrice fournissent le cyclohexadiène **76** correspondant. Enfin, la formation de l'énolate thermodynamique suivie par l'introduction d'un groupement méthyle sur la face la moins encombrée permet de générer le composé **71** (Schéma III - 8).³⁹ Cette méthode permet, dans une seule séquence de réactions, de former trois nouvelles liaisons C-C à travers une liaison aromatique et ceci avec une parfaite régio- et stéréosélectivité.

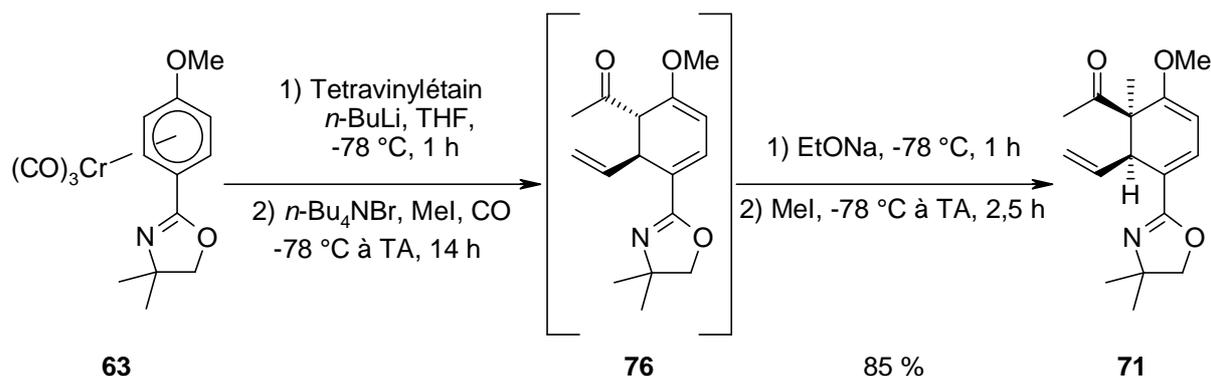


Schéma III - 8

III.2.a. Synthèse de la cétone β,γ -insaturée

Le passage de **71** à **70** pourrait être en principe réalisé par l' α -vinylation intermoléculaire d'une cétone catalysée au palladium. Cette réaction a été décrite pour la première fois, en 2001, par les groupes de Buchwald⁴¹ puis par le groupe d'Hartwig⁴² et de Huang⁴³. Cependant, la recherche bibliographique montre que la vinylation d'un énolate terminale a peu de précédents. Afin de se familiariser avec cette réaction, les conditions de Buchwald sont testées lors du couplage entre l'acétophénone ou la cyclohexanone et le bromure d'éthylène mais sans succès. Ce manque de résultats nous a conduit à considérer une autre méthodologie.

III.2.a. α . Elimination

Le groupement vinylique en α de la cétone pourrait être introduit grâce à l'ouverture de l'oxyde de propylène par l'énolate de **71**, suivie de l'éliminer de l'alcool résultant.

Néanmoins, un énolate de cétone n'est pas assez nucléophile pour ouvrir un époxyde. L'addition d'un sel d'yttrium en quantité catalytique activerait alors l'époxyde et permettrait de promouvoir cette réaction.^{44,45} Une γ -hydroxy cétone peut ainsi être synthétisée.

Dans un premier temps, cette réaction est entreprise avec un excès de la cétone **71**. Seul des traces de l'alcool désiré **77** sont observées. En utilisant la cétone **71** comme réactif limitant, 60 % de l'alcool **77** et 27 % de la cétone de départ sont obtenus (Schéma III - 9). Cette réaction est parfaitement régiosélective puisqu'un seul produit est isolé. L'attaque se fait uniquement sur le carbone le moins substitué.

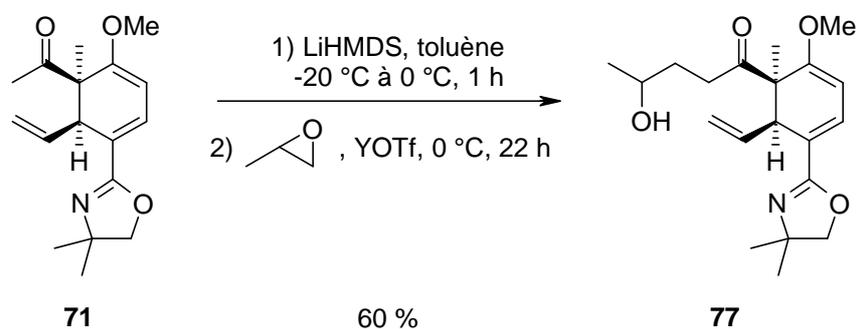


Schéma III - 9

L'oxyde de propylène utilisé lors de cette réaction est un racémate. Or, seul un diastéréoisomère est isolé. Donc, l'énolate chiral **71** réagit préférentiellement avec un énantiomère de l'oxyde de propylène. Une dérivatisation avec l'acide de Mosher permettrait alors de déterminer la sélectivité de l'ouverture.⁴⁶⁻⁴⁸ Ce centre étant détruit lors de l'étape suivante, aucune investigation n'est réalisée.

Par la suite, l'alcool résultant de l'ouverture de l'oxyde de propylène est éliminé afin de générer la cétone β,γ -insaturée (Schéma III - 10). Pour ce faire, il est d'abord protégé sous forme de trifluoroacétate puis éliminé à l'aide du 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undéc-7-ène à température ambiante.⁴⁹ Ces conditions douces doivent en principe réduire les problèmes d'isomérisation. Malheureusement, trop de protons vinyliques sont présents et certains pics sont dédoublés. Il semble raisonnable de penser que plusieurs régioisomères sont obtenus à la suite de cette réaction avec un faible rendement.

La difficulté de cette méthodologie réside dans la synthèse de l'aldéhyde α -silylé. En effet, la préparation et l'isolation de l'aldéhyde α -triméthylsilyl a été infructueuse du fait de la facilité avec laquelle il peut perdre le groupement triméthylsilyl par hydrolyse ou s'isomériser vers un éther d'énol silylé.⁵⁶ L'aldéhyde α -*tert*-butylsilylé est plus facile d'accès par hydrolyse de l'amine α -silylé correspondante **82** (Schéma III - 12).⁵³ Dans un premier temps, le N-éthyllidencyclohexylamine **81** est obtenu par la condensation entre l'acétaldéhyde et la cyclohexylimine.⁵⁷ Le traitement de l'imine **81** avec du LDA et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane conduit à la C-silylation de **81**.⁵⁸ Cette régiosélectivité peut être expliquée par l'encombrement apporté par le groupement cyclohexyle.⁵⁹ L'hydrolyse de l'imine **81** est réalisée dans des conditions biphasiques. L'hydrolyse monophasique du composé **82** fournit le composé *tert*-butyldiméthylsilanol résultant de la coupure de la liaison C-Si.

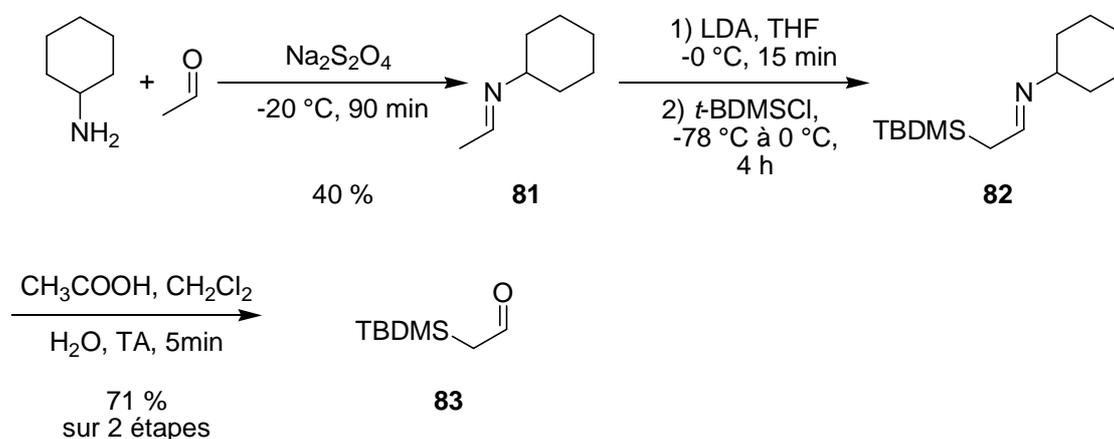


Schéma III - 12

Cet aldéhyde est ensuite engagé dans la condensation aldolique avec la cétone **71**. Le composé β -hydroxysilylé **84** est ainsi obtenu (Schéma III - 13).⁵³ Les molécules du type de **84** sont généralement sensibles (perte du silicium par hydrolyse ou isomérisation vers l'éther d'énol silylé) c'est pourquoi, l'oléfination de Peterson dans des conditions acides est entreprise sur le brut réactionnel de **84**. La cétone β,γ -insaturée **70** est alors isolée avec un rendement de 56 % (rendement sur deux étapes) et 35 % du produit de départ sont récupérés. Les nombreuses expériences réalisées afin d'augmenter le rendement de cette réaction ne permettent pas d'aller au-delà de 56 % de rendement. En effet, la variation du nombre d'équivalents de base ou d'aldéhyde, de la température, de la base utilisée ou du solvant ne conduisent pas à une amélioration des rendements.

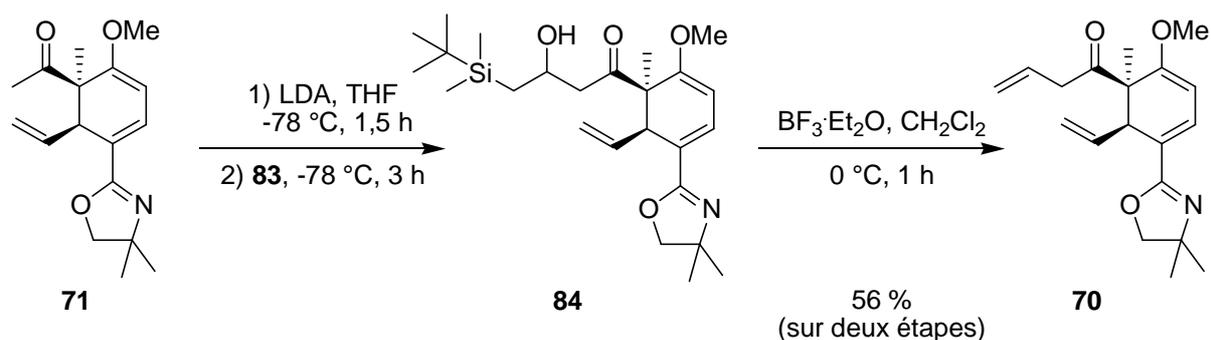


Schéma III - 13

La présence de produit de départ suite à la condensation peut être due à plusieurs facteurs : la cétone **71** n'est pas totalement convertie en énolate, une condensation rétro-aldolique a lieu ou un des deux réactifs, l'énolate de **71** ou l'aldéhyde **83**, ne sont pas assez réactifs. De par les conditions réactionnelles (-78 °C), la condensation rétro-aldolique ne peut avoir lieu.

Ainsi pour tester la réactivité de l'énolate de **71** et pour s'assurer de sa formation, la condensation aldolique entre la cétone **71** et un aldéhyde non énolesable comme le benzaldéhyde est alors entreprise (Schéma III - 14). Avec le LDA à -78 °C, la RMN du proton du brut réactionnel montre la présence de 33 % de produit de départ pour 67 % de **85**. En augmentant la température à -50 °C, seules des traces de produit de départ sont visibles en fin de réaction. Avec le KHMDS, le produit **86** est isolé avec un rendement de 75 %. L'élimination d'une molécule d'eau est ici favorisée du fait de la conjugaison avec le phényle.

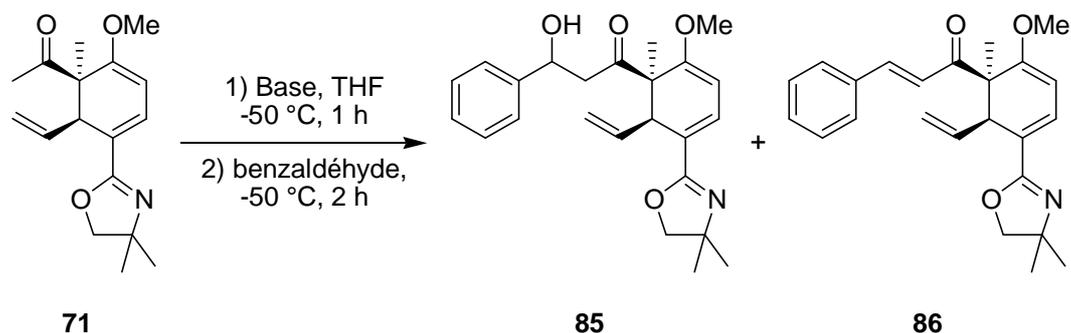


Schéma III - 14

Les résultats avec le benzaldéhyde sont à l'opposé de ceux obtenus avec l'aldéhyde α -silylé **83**. Le taux de conversion avec un aldéhyde non énolesable est plus important qu'avec l'aldéhyde **83**. Le problème ne vient donc pas de la formation de l'énolate ou de sa

réactivité mais de sa capacité à déprotoner l'aldéhyde **83**. Il se peut que l'énolate issu de **71** joue le rôle de base au lieu de nucléophile. Cette hypothèse est d'autant plus probable que l'anion résultant de la déprotonation de l'aldéhyde α -silylé est stabilisé par l'atome de silicium.

Le meilleur rendement obtenu pour cette combinaison de deux étapes s'élève à 56 %. Compte tenu du fait qu'une partie du produit de départ est récupérée en fin de réaction et que **70** et **71** sont facilement séparables, la synthèse a été poursuivie.

III.2.b. Réduction

Avant d'entreprendre la métathèse pour obtenir le composé bicyclique, la double liaison en α de l'oxazoline et la cétone doivent être réduites.

La double liaison en α de l'oxazoline dans un système cyclohexadiène peut être réduite avec du DIBALH. L'azote de l'oxazoline dirige l'approche de ce réactif.⁶⁰ Dans le cas où le système cyclohexadiényle est substitué par un groupement allylique, l'action du DIBALH peut conduire à l'hydroalumination de la double liaison en α de l'oxazoline puis à la carbométallation du groupement allylique.⁶⁰ D'après les travaux d'Angelika Fretzen,⁶⁰ le catecholborane semble être le réactif de choix pour réduire cette double liaison tout en évitant cette réaction secondaire. Afin de réduire dans le même temps la cétone et la double liaison en α de l'oxazoline, 2,1 équivalents de catecholborane sont utilisés (Schéma III - 15). Malheureusement, seuls 12 % de produit **87** issu de l'isomérisation de la double liaison et 14 % de produit de départ sont isolés.

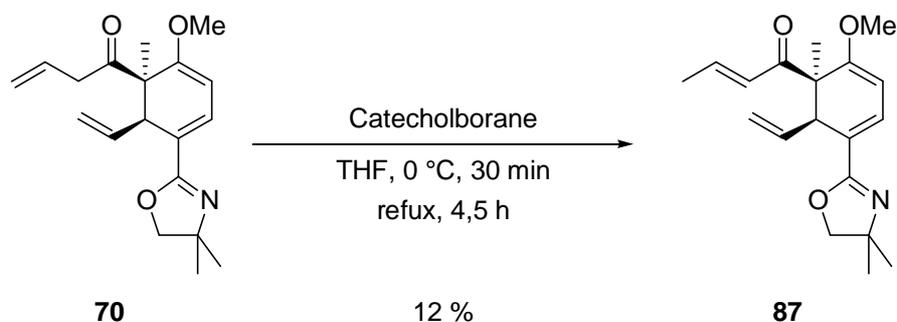


Schéma III - 15

Malgré le risque de réactions secondaires, 2,5 équivalents de DIBALH sont employés pour cette réduction. La chromatographie sur couche mince montre un grand nombre de produits. Aucun produit issu de la réduction de la cétone ou de la réduction de la double liaison en α de l'oxazoline ou de la réduction de ces deux fonctions, n'est isolé.

Ainsi, afin d'éviter d'avoir un mélange réactionnel contenant plusieurs produits, la cétone est d'abord réduite suivant les conditions de Luche (Schéma III - 16, Tableau III - 1).^{61,62} Six équivalents de borohydrure de sodium sont alors nécessaires et deux diastéréoisomères dans des proportions 2 / 1 sont ainsi obtenus. La différenciation entre la face *Re* et la face *Si* n'est pas assez importante pour induire une meilleure diastéréosélectivité. Le modèle de Felkin Anh de l'état de transition permet de prédire le diastéréoisomère majoritaire (Figure III - 3).

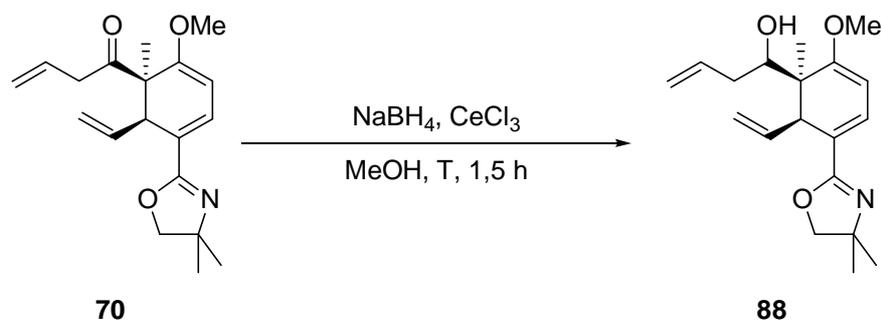


Schéma III - 16

Entrée	NaBH ₄ (eq)	T (°C)	88 (%)	70 (%)
1	1	0 °C	26	29
2	2	0 °C	24	34
3	4	0 °C	42	20
4	4	TA	31	38
5	7	0 °C	84	15

Tableau III - 1 : Optimisation de la réduction de **70**

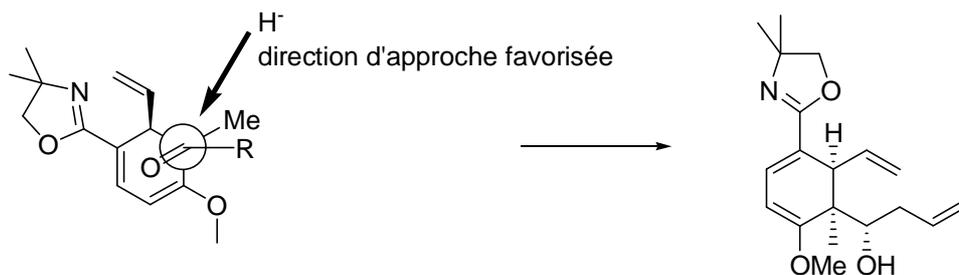


Figure III - 3 : Sélectivité de la réduction

La déshydroxylation de l'alcool **88** est ensuite réalisée. La cétone **70** aurait pu être directement réduite en alcane correspondant selon les conditions de Wolff-Kishner ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH)^{63,64} ou de Clemmensen (HCl, Zn(Hg) à reflux).⁶⁵ Cependant ces deux réactions demandent de fortes conditions basiques ou acides. La conversion de la cétone en dithiane puis la réduction de cette espèce avec du Nickel de Raney est une alternative envisageable.^{66,67} Cependant, des conditions plus douces sont choisies pour la réduction de cet alcool mettant en jeu du chlorodiphénylsilane et une quantité catalytique de chlorure d'indium à reflux du 1,2-dichloroéthane (Schéma III - 17).⁶⁸ Cette méthode est chimiosélective. Le mécanisme pour cette réaction passe par la formation d'un éther hydrodiphénysilyl **89**. Le chlorure d'indium joue le rôle d'acide de Lewis et peut ainsi accélérer la réaction de désiloxylation en formant le complexe oxonium **90**. Le chlorure d'indium est ensuite régénéré en formant l'alcane **91** et du siloxane. Cet acide de Lewis est modérément oxophile ce qui contribue à son utilisation en quantité catalytique.

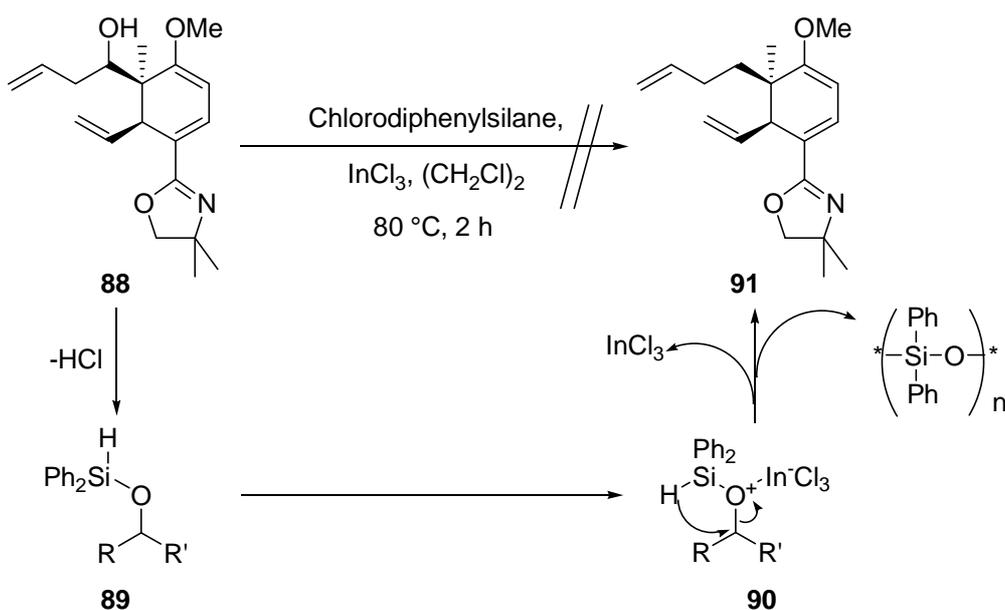


Schéma III - 17

Quand **88** est traité avec du chlorodiphénylsilane en présence de 5 % de chlorure d'indium, seuls 20 % d'éther hydrodiphénysilyl **89** sont récoltés. Avec 10 mol % de catalyseur, le produit **91** n'est toujours pas isolé. Au delà du fait que la déshydroxylation ne se produit pas, la quantité de l'intermédiaire **89** observée est faible. L'étape limitante de cette réaction doit être la formation de **89**. En effet, l'encombrement stérique de l'alcool **88** rend peut être difficile l'approche du chlorodiphénylsilane. Il y a quelques mois, le groupe de Campagne a décrit la réduction de cétone aliphatique en alcane avec une quantité catalytique de trichlorure de fer hexahydraté en présence de polyméthylhydrosiloxane.⁶⁹ Ces conditions pourraient être testées sur la cétone **70** afin d'obtenir le produit **91**. La réaction de Barton-McCombie⁷⁰ ou la conversion de l'alcool **88** en mésylate suivie par un traitement avec du lithium triéthylborohydrure pourraient aussi fournir le composé souhaité **91**.^{71,72}

III.2.c. Métathèse

Ensuite une métathèse du produit réduit de **70** (réduction de la cétone en alcane, de la double liaison en α de l'oxazoline, hydrolyse de l'éther d'énol et réduction de la cétone résultant en alcool) pourrait fournir le composé bicyclique désiré **69**. N'ayant pas en main ce composé et afin de déterminer la faisabilité de cette réaction, la métathèse est entreprise sur le composé **70**. Cette réaction est réalisée dans des conditions généralement décrites dans la littérature, c'est-à-dire avec 5 % du catalyseur de Grubbs-Hoveyda **92**,⁷³⁻⁷⁸ dans le dichlorométhane et à température ambiante.^{74,79-81} Ce catalyseur est choisi pour son activité élevée et la possibilité de le recycler en fin de réaction. Ainsi 78 % du composé bicyclique **93** sont isolés (Schéma III - 18) et seulement 7 % de produit de départ sont récupérés.

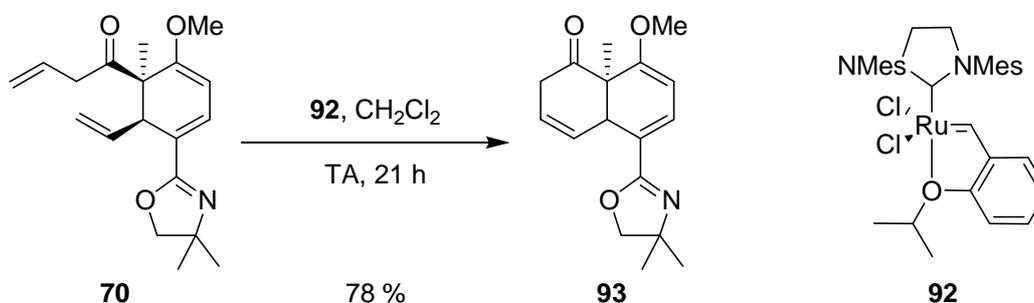


Schéma III - 18

III.3. Deuxième voie de synthèse

La faible stabilité de l'aldéhyde α -silylé **83** combinée au rendement moyen lors de la séquence condensation aldolique / élimination de Peterson, ainsi que la difficulté de déshydroxyler le produit **75**, nous a amené à considérer en parallèle une synthèse alternative plus efficace et plus directe du composé **63**.

En effet, l'addition séquentielle du vinyne lithium et de l'iodure de méthyle sur le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-}p\text{-méthoxyphényloxadoline})]$ **63** suivie par l'introduction du groupement méthyle permet de former trois liaisons carbone-carbone régio- et stéréosélectivement en un seul pot. Cependant, la molécule fournie par cette séquence réactionnelle, a un trop haut degré d'oxydation. Effectivement, le groupement carbonyle de **71** est dans la suite de cette synthèse, réduit en alcane. Un choix judicieux de l'électrophile pour la réaction de déaromatization pourrait permettre non seulement d'éviter cette réduction mais aussi d'introduire un équivalent synthétique du but-4-ène (Schéma III - 19). L'introduction du groupe méthyle en jonction de cycle se fera après l'hydrolyse de l'éther d'énol par l'alkylation de l'énolate thermodynamique.⁸²

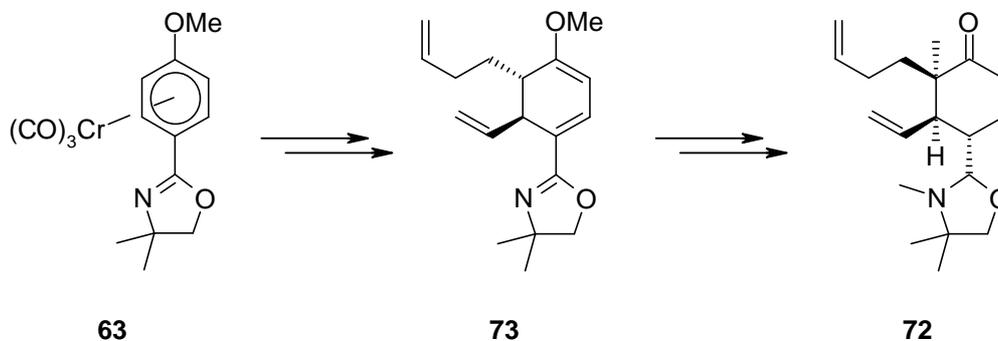


Schéma III - 19

L'électrophile qui paraît alors le plus évident est le 4-bromo-1-butène. Cependant, le complexe anionique résultant de l'addition nucléophile est suffisamment basique pour conduire à l'élimination du bromure d'acide formant le butadiène.

Pour pallier ce problème, le groupe de Lautens a proposé l'utilisation du 1,4-dichlorobut-2-ène comme équivalent synthétique du 4-bromo-1-butène.⁸³ L'attaque de ce réactif par un nucléophile donne lieu à la formation d'un chlorure d'allyle qui est ensuite réduit par un formate en présence d'un catalyseur de palladium(0).⁸⁴ Cette méthodologie

fournit en deux étapes le produit butényle désiré. Malheureusement, le chlorure n'est pas un bon groupe partant pour les réactions de déaromatisation. C'est pourquoi le 1-acétoxy-4-brome-2-butène **94** est choisi comme équivalent synthétique. Ce dernier est synthétisé à partir du 2,5-dihydrofurane par une coupure de l'éther cyclique à l'aide d'un acide de Lewis (MgBr_2) et d'anhydride acétique (Schéma III - 20).^{85,86} De faibles rendements sont cependant obtenus pour cette réaction. Par ailleurs, le traitement du 2,5-dihydrofurane avec le bromure d'acétyle en présence de bicarbonate de sodium dans l'eau ne conduit pas à de meilleurs résultats.⁸⁷

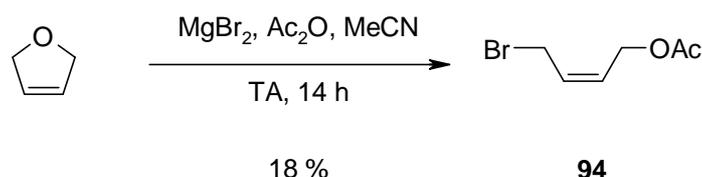


Schéma III - 20

Ayant des difficultés à obtenir l'électrophile **94**, la réaction de déaromatisation est optimisée en utilisant le bromure d'allyle comme électrophile (10 équivalents). La réaction est entreprise avec le complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-}p\text{-méthoxyphényloxadoline})]$ **63** et le lithium de vinyle comme nucléophile dans le THF (Schéma III - 21). Trois additifs différents : le bromure de tétrabutylammonium, le DMPU ou le HMPA, sont testés afin de faciliter l'addition de l'électrophile grâce à une augmentation de la polarité du milieu.^{27,88} Les meilleurs résultats sont notés avec le HMPA ou encore en l'absence de co-solvant.

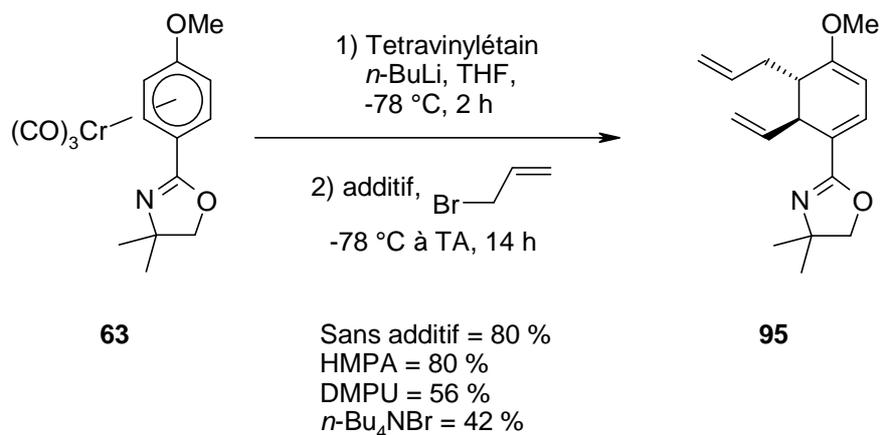


Schéma III - 21

Les conditions optimales sont alors appliquées à la double addition avec l'électrophile **94** (Schéma III - 22). Préalablement, l'électrophile **94** doit être soigneusement lavé avec une solution saturée de sodium bicarbonate afin de neutraliser l'acide acétique formé lors de la synthèse de **94**. En effet, l'acide est néfaste à la réaction de déaromatisation car il hydrolyse le complexe anionique intermédiaire (chap I, Schéma I - 4, voie d). Le composé cyclohexadiène disubstitué **96** est isolé avec un rendement de 32 % (Tableau III - 2, entrée 1). Le rendement atteint 42 % (entrée 2) quand la concentration du milieu réactionnel est augmentée. En ajoutant 1 équivalent de HMPA (entrée 3), le rendement n'est pas amélioré. Avec une concentration de 0,25 M, le rendement est de 46 % (entrée 4). Cette réaction est donc ensuite réalisée à plus grosse échelle mais avec seulement 2 équivalents de **94**. Dans ce cas, le rendement chute (36 %) (entrée 5). Lors de ces essais, le vinylolithium est utilisé en faible excès afin d'éviter l'addition du nucléophile sur l'électrophile.

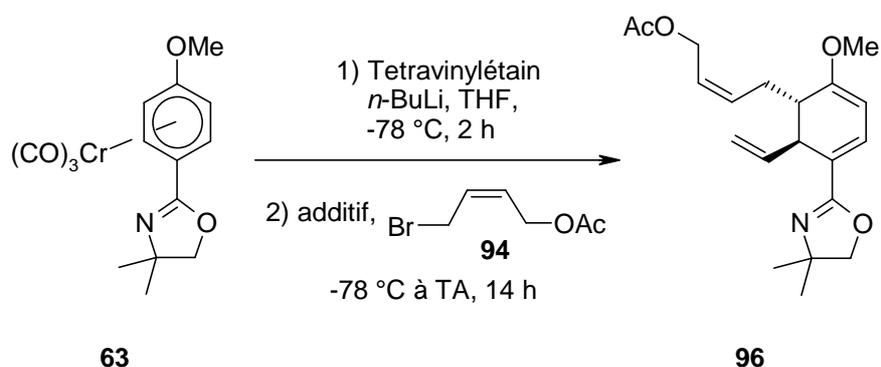


Schéma III - 22

Entrée	94 (eq)	Concentration (M)	HMPA (eq)	Rdt (%)
1 ^a	10	0,13		32
2	10	0,17		42
3	10	0,17	5	27
4 ^b	10	0,25		46
5 ^b	2	0,25		36

a) 39 % de **63** récupérés en fin de réaction

b) A une solution du complexe **63** est ajoutée une solution de nucléophile

Tableau III - 2 : Optimisation de la réaction de déaromatisation

Par ailleurs, les rendements pour la formation de **94** et pour la réaction de déaromatisation du complexe $[\text{Cr}(\text{CO})_3(\eta^6\text{-}p\text{-méthoxyphényloxazoline})]$ **63** ne sont pas assez

élevés. L'analogie iodé de **94** est alors synthétisé. Le 2,5-dihydrofurane est traité avec de l'iodure de sodium et du chlorure d'acyle dans l'acétonitrile. La mise en œuvre de ces nouvelles conditions permettent ainsi la formation du 1-acétoxy-4-iodo-2-butène **97** avec un rendement de 86 % (Schéma III - 23).⁸⁹

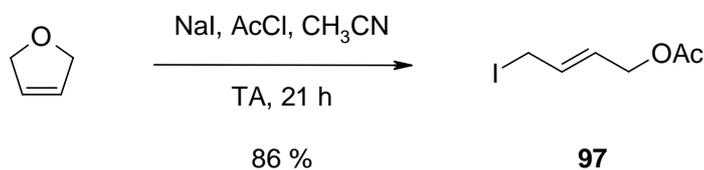


Schéma III - 23

Cet électrophile est alors utilisé lors de la réaction de déaromatisation. Il faut noter que **97** est sensible à la lumière et se décompose aisément pour donner de l'iode(0) qui est néfaste aux complexes.⁹⁰ Pour éviter l'oxydation du complexe anionique avec l'iode, **97** est préalablement lavé avec une solution du thiosulfate de sodium. L'emploi de cet électrophile permet d'isoler **96** avec un rendement de 44 % (Schéma III - 24).

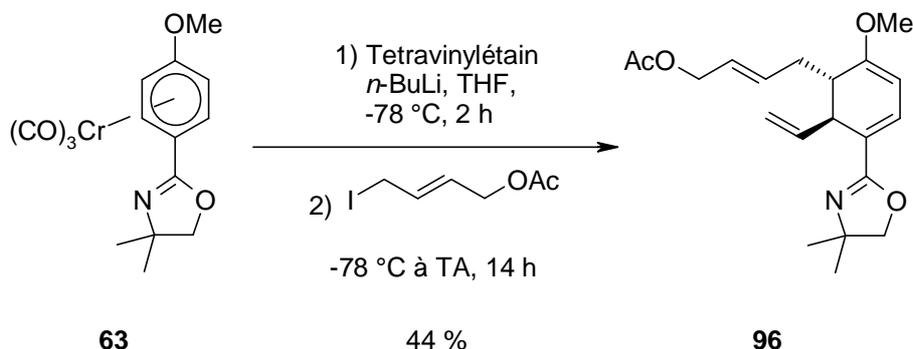


Schéma III - 24

Ensuite, l'hydrogenolyse de **96**, suivant les conditions de Tsuji,^{84,91} fournit le produit butenylé **98** avec un rendement de 75 % (Schéma III - 25). La réduction sélective de la double liaison en α de l'oxazoline dans un système cyclohexadiényle est réalisée avec du DIBALH grâce à la coordination probable de l'aluminium avec l'azote de l'oxazoline.⁶⁰ Aucun produit secondaire issu de l'hydroaluminatation de la double liaison en α de l'oxazoline, suivie d'une carbométallation du groupement homoallylique n'est observé.⁶⁰ Cette réduction est de plus chimio et diastéréosélective. Le meilleur ratio diastéréomérique obtenu pour cette étape est de 7 pour 1, en faveur du composé *trans*. En effet, l'hydrolyse du brut réactionnel de **99** avec de l'acide *para*-toulènesulfonique conduit à la cétone **100** (Schéma III - 25). Or, le proton C(6)-H

de **100** est un quadruplet à 2,36 ppm avec une constante de couplage de 10 Hz. Ce dernier couple avec C(1)-H, C(5)-H et C(7)-H. Cette constante correspond à un couplage *trans*-diaxial. Tous les substituants sont donc en équatorial et ont une relation *trans*. Le diastéréoisomère le plus stable est le produit favorisé.

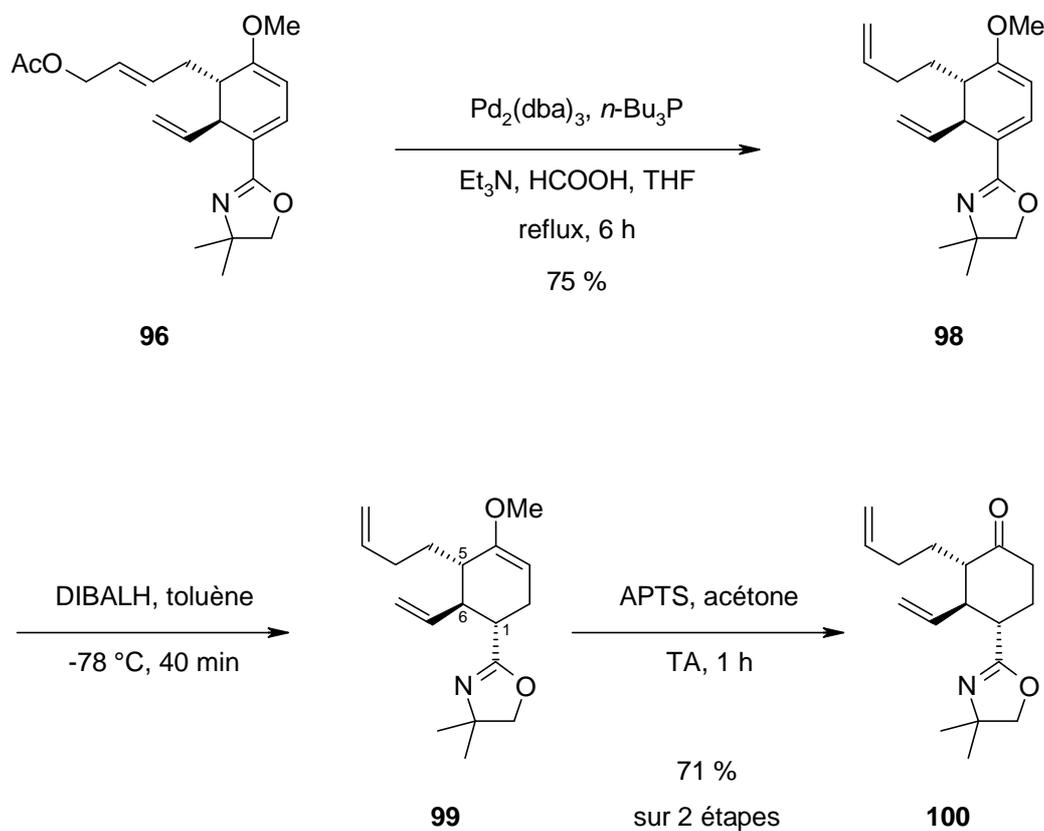


Schéma III - 25

III.3.a. Quaternarisation

L'étape suivante consiste à introduire un groupement méthyle sur le carbone le plus substitué en α de la cétone *via* la formation de l'énolate thermodynamique de **100**. Le substituant vinylique permet ici de contrôler la face d'addition du méthyle en encombrant la face supérieure (Figure III - 4).

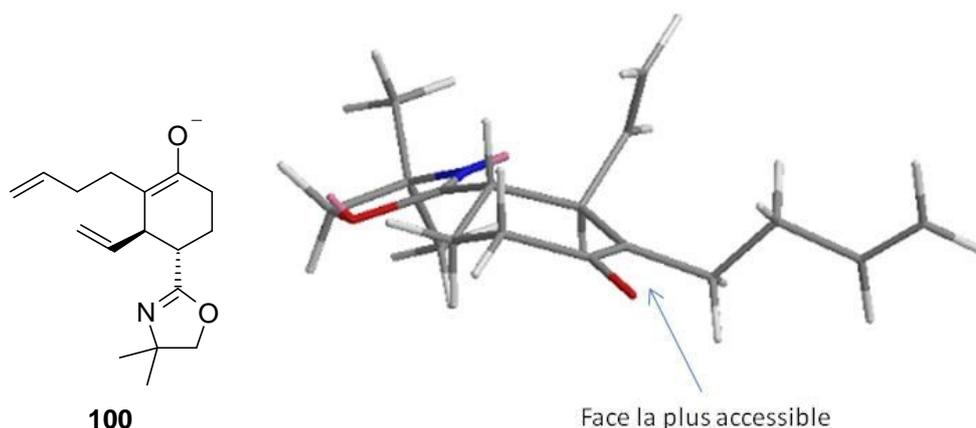


Figure III - 4 : Modèle moléculaire de l'énolate de **100** optimisé par la méthode MM2

Pour ce faire, le *tert*-butoxyde de potassium est choisi comme base (Schéma III - 26, Tableau III - 3, entrée 1).⁹² Dans ces conditions, le produit désiré **101** et la cétone de départ **100** sont observés, mais aussi des produits secondaires comme l'autre régioisomère ou le produit polyméthylé. Malheureusement, les polarités trop voisines des composés **100** et **101** ne permettent pas de les séparer par chromatographie sur gel de silice.

Par conséquent, pour améliorer la conversion, le nombre d'équivalents de base est augmenté. Avec 1,5 équivalents (entrée 2), le ratio reste cependant identique. En revanche, le taux de conversion diminue avec 3 équivalents de *t*-BuOK (entrée 3), ou l'augmentation de la température (entrée 5) ou du temps d'agitation (entrée 6). De plus, quand le nombre d'équivalents d'iodure de méthyle est diminué (1,2 équivalents), un peu moins de produit de polyméthylation (~23 % au lieu de ~34 % pour les autres essais) est observé mais le rendement reste faible (22 %) (entrée 4).

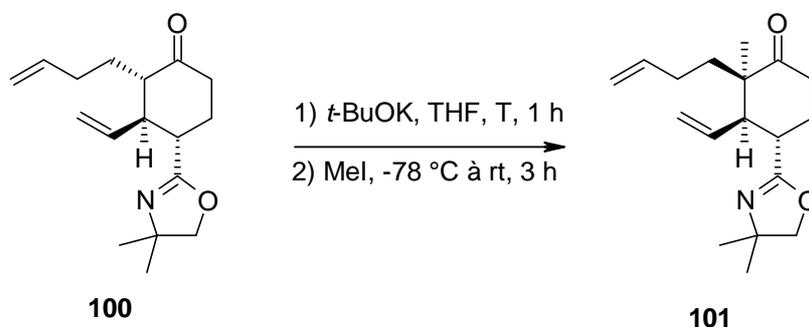


Schéma III - 26

Entrée	<i>t</i> -BuOK (eq)	MeI (eql)	T (°C)	101 : 100
1	1,1	1,6	68	2,3 : 1
2	1,5	1,6	68	2,2 : 1
3	3	1,6	68	1,5 : 1
4	1,1	1,2	68	1,5 : 1
5	1,1	1,6	78	1,2:1
6	1,1	1,6	78 (2 h)	1,5 : 1

Tableau III – 3 : Optimisation de la réaction de quaternarisation

La faible conversion peut être due au manque de réactivité de l'énolate. L'utilisation de solvant polaire aprotique (comme le DMSO, le DMF ou le DME) ou l'ajout d'un additif (comme le HMPA, le TMEDA ou l'éther couronne 18-C-6) pour améliorer la réactivité de l'énolate, favorise la formation de l'autre régioisomère.

Par ailleurs, d'autres bases sont testées comme le bromomagnesium diisopropyle amide ou l'éthanoate de sodium, mais seul le produit de départ **100** est isolé lors de ces deux tentatives.

Afin de synthétiser le composé **101**, les conditions reportées par Yamamoto, sont testées.⁹³ La précomplexation d'une cétone avec du ATPH permet de former l'énolate thermodynamique dans des conditions cinétiques, car le réactif aluminique, stériquement encombré, préfère se coordiner à la paire d'électrons *anti* au carbone le plus substitué.⁹³⁻⁹⁵ Cependant, cette séquence : précomplexation, déprotonation et alkylation, ne mène pas au produit désiré **101** (Schéma III - 27). L'oxazoline de **100**, qui pourrait se coordiner préférentiellement avec l'ATPH, pourrait être à l'origine de cet échec.

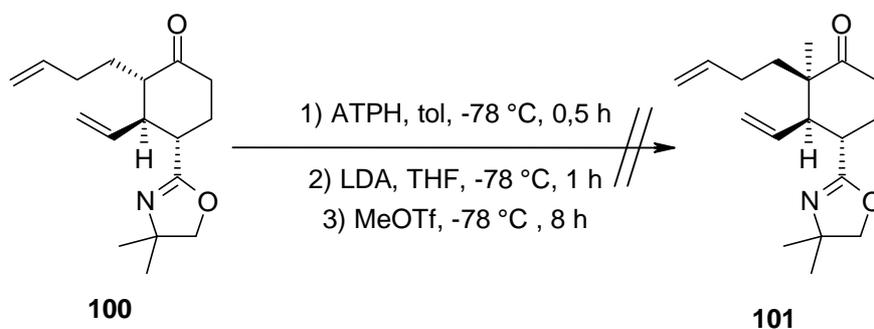


Schéma III - 27

L'utilisation d'éther d'énol silylé comme précurseur d'énolate est une bonne alternative qui permet d'éviter des problèmes de régiosélectivité et de polyalkylation. L'éther d'énol silylé thermodynamique **102** est synthétisé quantitativement en utilisant le bromomagnésium diisopropyle amide comme base (Schéma III - 28).⁹⁶ L'utilisation de cette base douce permet la formation de l'énolate thermodynamique dans des conditions cinétiques (irréversibles) dans un solvant aprotique.

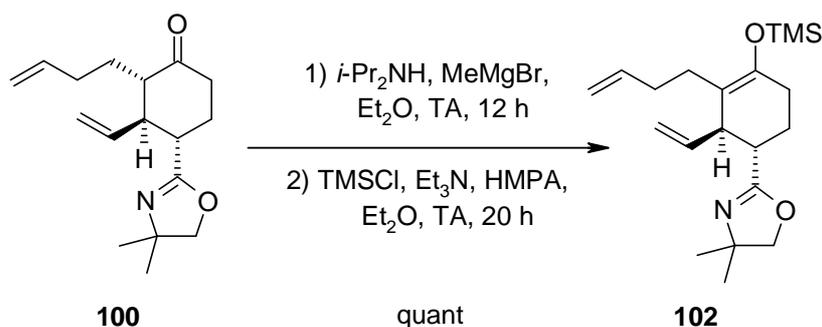


Schéma III - 28

Par la suite, cet éther d'énol silylé peut être engagé dans la réaction d'alkylation d'une cétone. Malheureusement, ni la méthodologie développée par le groupe de Jefford faisant appel au trifluoroacétate d'argent pour activer l'éther d'énol de **102**,⁹⁷ ni le traitement de l'éther d'énol silylé **102** avec du méthyllithium afin de former l'énolate de lithium correspondant,⁹² ne permettent d'introduire le groupement méthylique en α de la cétone **100**.

Une alternative envisageable est de former l'énolate d'ammonium de **100** en traitant **102** avec du fluorure de benzyltriméthylammonium (BTAF). Cette espèce est en effet très réactive et conduit à l'accélération de la réaction d'alkylation.⁹⁸⁻¹⁰⁰ La formation de l'énolate se fait alors en présence de l'agent alkylant afin de minimiser la réaction de transfert de proton. Malheureusement, dans ce cas, la conversion est faible, même en présence d'un large excès d'iodure de méthyle (5 ou 10 équivalents) et quelque soit le solvant (THF ou DME) (Schéma III - 29). Toutefois, cette méthode permet de limiter la formation de produits secondaires issus d'une mauvaise régiosélectivité et de polyalkylations. L'utilisation d'un autre sel d'ammonium beaucoup moins hygroscopique : le triphényldifluorosilicate de tetrabutylammonium (TBAT), ne permet pas d'améliorer les rendements.



Schéma III - 29

La présence de produit de départ en fin de réaction peut être due à la faible réactivité de l'énolate ou de l'électrophile, l'iodure de méthyle étant connu pour être un mauvais électrophile. L'étape limitante de cette réaction peut être aussi la déprotonation.

En ce qui concerne la sélectivité de l'alkylation, l'expérience NOESY de **101** ne permet pas de prouver la formation du bon diastéréoisomère, cependant le modèle de l'énolate de **100** (Figure III -4) met en évidence l'accessibilité accrue de la face *Re* par rapport à la face *Si*. En espérant confirmer la formation du bon diastéréoisomère dans la suite de la synthèse, cette dernière est poursuivie.

III.3.b. Suite de la synthèse

Le mélange des composés **100** et **101** est traité avec du K-Selectride dans le THF afin de réduire la cétone (Schéma III - 30). De par l'encombrement stérique apporté par les protons axiaux du cycle β et β' , cet agent réducteur encombrant favorise l'attaque équatoriale (Figure III - 5). Le proton géminé à la fonction alcool est un large singulet. Il n'y a pas de couplage axial-axial entre ce proton et les protons du CH_2 adjacent. L'alcool est donc en axial. L'utilisation d'un agent réducteur plus petit comme le LiAlH_4 fournit l'autre diastéréoisomère. Ensuite, une réaction de métathèse catalysée par le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs permet d'obtenir le composé bicyclique **106**.

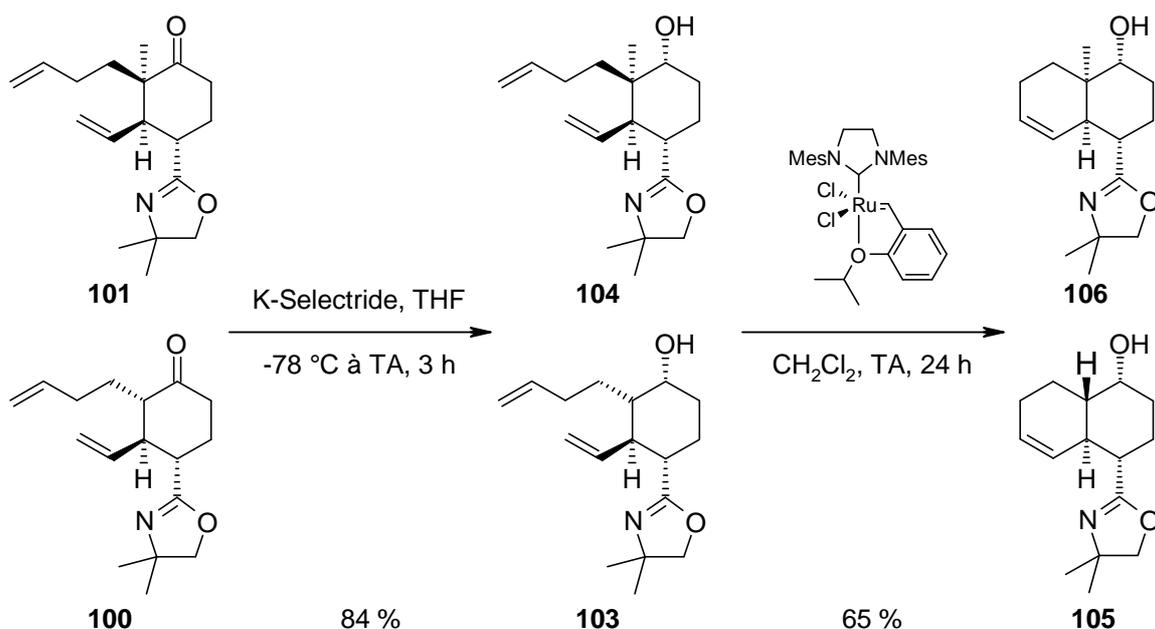
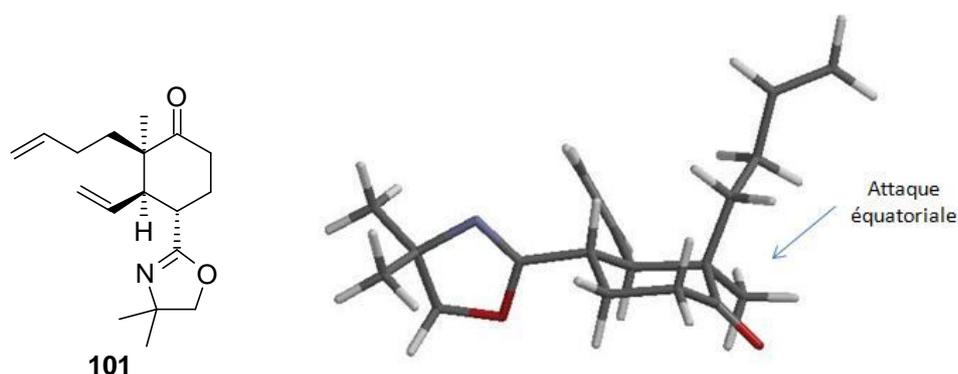


Schéma III - 30

Figure III - 5 : Modèle moléculaire du composé **101** optimisé par la méthode MM2

Les molécules bicycliques **105** et **106** sont ensuite séparées par colonne chromatographique en utilisant la silice CHROMATOREX[®] avec comme éluant le diéthyl éther.

Avant d'effectuer la réaction d'époxidation de la double liaison de **106**, l'oxazoline est préalablement réduite. Ainsi, le produit **106** est chauffé à reflux dans l'iodure de méthyle afin de former le sel d'ammonium. Puis ce dernier est réduit avec du borohydrure de sodium dans du méthanol. Enfin, une hydrolyse acide en présence d'acide oxalique dans un mélange THF / eau (4 / 1) permet de former l'aldéhyde **107** (Schéma III - 31). Ce dernier est par la suite réduit avec du borohydrure de sodium pour obtenir le diol **69** qui est cependant isolé avec un faible rendement (24 %).

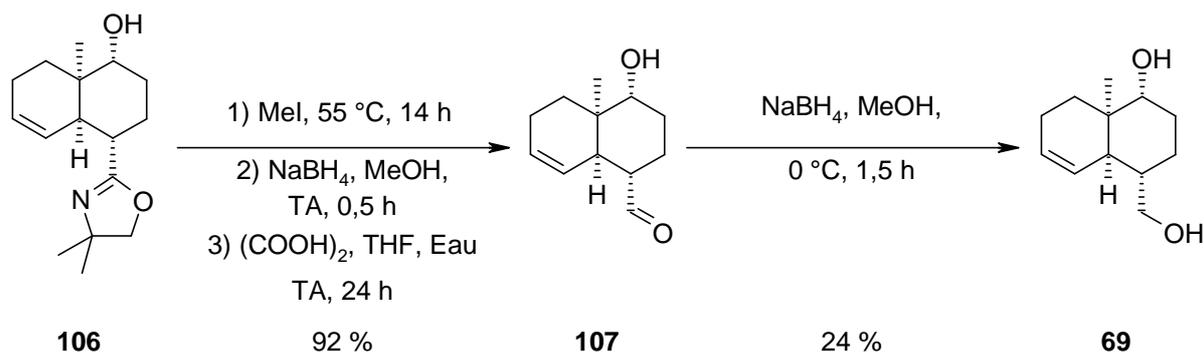


Schéma III - 31

En outre, un des points faibles de cette stratégie de synthèse est l'introduction du méthyle en α de la cétone sur la position la plus encombrée. En effet, cette étape se fait avec des rendements modérés et l'isolation du produit est difficile. Le méthyllithium, qui est une base employée pour ce type de réaction,^{82,92} n'est cependant pas compatible avec l'oxazoline. Ainsi, dans le but d'améliorer cette étape de quaternarisation, le groupement oxazoline est d'abord réduit.

La réduction du composé **99** est alors réalisée dans les mêmes conditions que pour **106**. L'acide oxalique dans un mélange THF / eau (4 / 1) est utilisé pour l'hydrolyse (Schéma III - 32).¹⁰¹ Avec l'acide *para*-toluènesulfonique ou l'acide chlorhydrique, seule l'oxazolidine est obtenue.

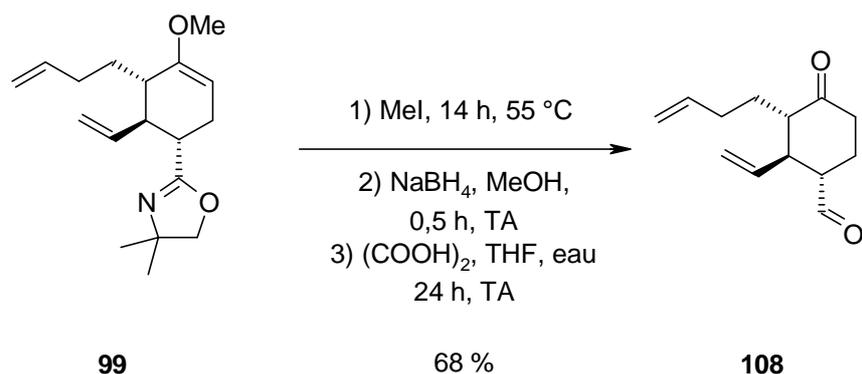


Schéma III - 32

Ensuite, la protection ou la réduction sélective de l'aldéhyde est tentée. Malheureusement, la protection de l'aldéhyde **108** en acétal n'est pas sélective (Schéma III - 33).¹⁰² En effet, le produit **110** est formé mais aussi le produit avec les deux fonctions carbonyles protégées. Quant à la réduction sélective de l'aldéhyde avec du borohydrure de

sodium dans le méthanol à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$,¹⁰³ elle comporte des problèmes de sélectivité lorsque cette réaction est effectuée sur de larges quantités (de l'ordre de 1,53 mmol). Par ailleurs, l'utilisation d'un autre réducteur plus sélectif comme le lithium *tert*-butoxide aluminium hydruure ne fonctionne pas.¹⁰⁴

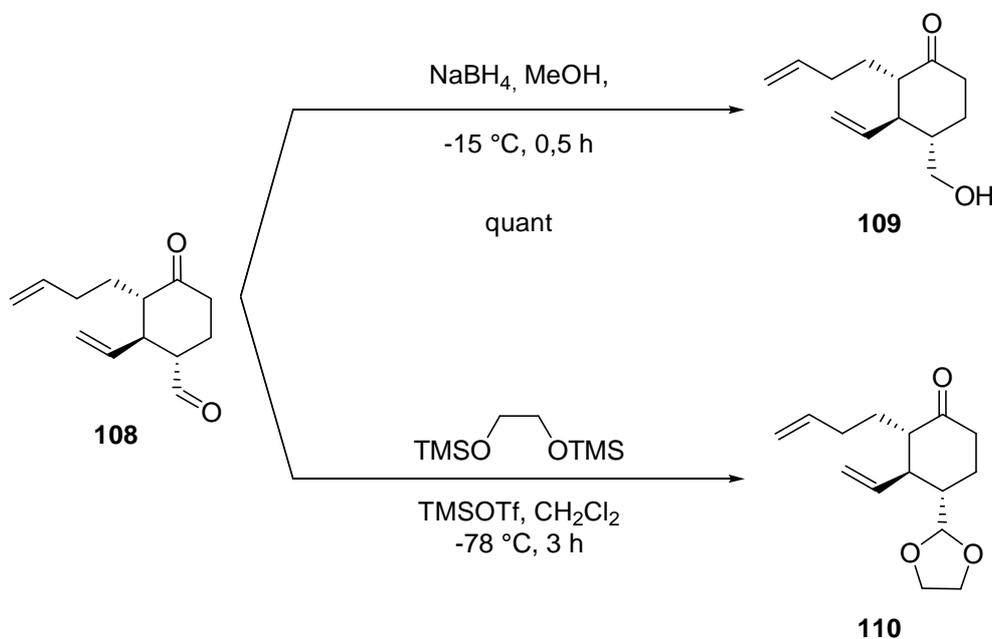


Schéma III - 33

La dernière alternative qui est envisagée, consiste à réduire l'oxazoline **99** en oxazolidine (Schéma III - 34). Ainsi, l'hydrolyse de l'éther d'énol est réalisée avec de l'acide chlorhydrique pour ne pas hydrolyser la fonction oxazolidine. Puis, la réaction de **111** avec du *tert*-butoxyde de potassium et de l'iodure de méthyle permet de former le composé **72** avec un rendement de 66 %.

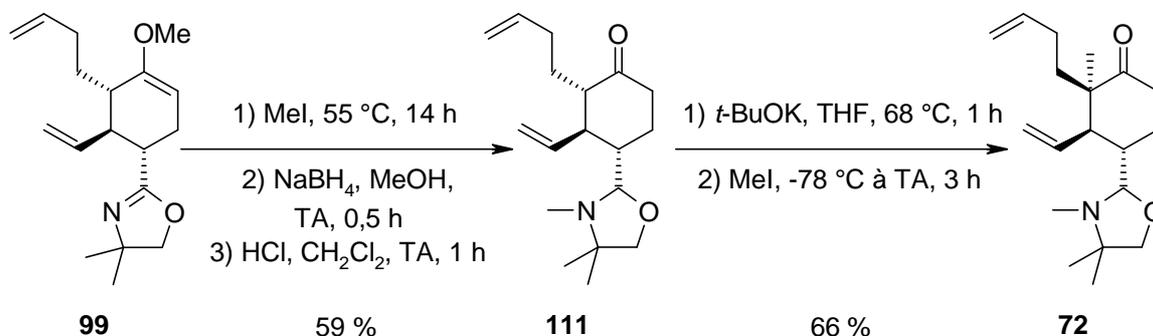


Schéma III - 34

Dans un premier temps, l'hydrolyse du composé **72** avec l'acide oxalique dans un mélange THF / eau (4/1) permet de libérer l'aldéhyde **112** (Schéma III - 35) qui est, dans un second temps, réduit avec du K-Selectride. Cet agent réducteur est choisi afin de favoriser l'attaque équatoriale de l'hydrure fournissant le diol **113** avec la bonne stéréochimie. Une métathèse avec le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs conduit au composé bicyclique **69** avec un rendement de 62 %. La stéréochimie relative n'est pas déterminée pour le diol **113**, car le proton C(H)-4 apparaît dans un massif de pic avec les protons C(12)-H. Par contre, le proton correspondant de **69** est un triplet avec une constante de couplage de 2,7 Hz. Ceci permet donc d'exclure un couplage axial-axial et d'affirmer que ce proton est en position équatoriale.

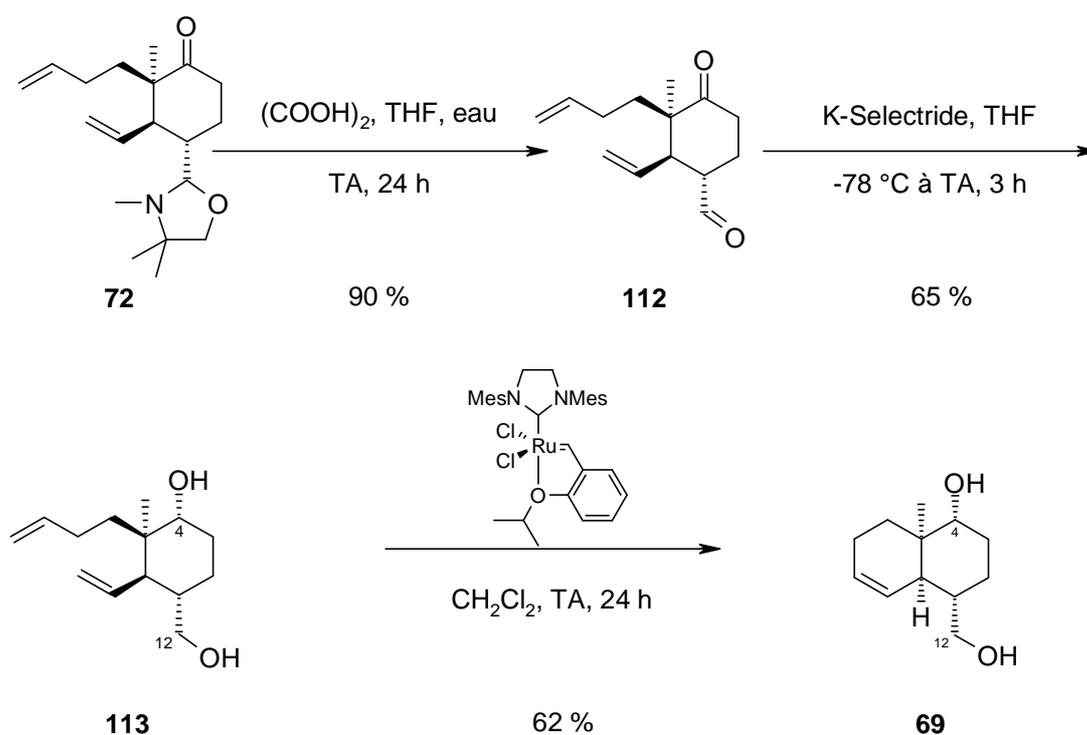


Schéma III - 35

L'étape suivante est l'époxydation de la double liaison du composé **69**. Elle est réalisée avec deux équivalents d'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane en présence de deux équivalents de bicarbonate de sodium.³⁶ Le composé **68** est alors isolé avec un rendement de 28 % (Schéma III - 36). La modification du nombre d'équivalent de réactif (5 équivalents) ou de la base (phosphate de sodium)¹⁰⁵ n'aboutit pas à une augmentation du rendement, probablement en raison de la faible solubilité de **69**. Lorsque cette réaction est réalisée sans base, les rendements sont alors encore plus faibles.¹⁰⁶



Schéma III - 36

Par ailleurs, les protons C(7)-H et C(8)-H apparaissent sous la forme d'un singulet à 2.84 ppm. Il n'est donc pas possible de déterminer la stéréochimie relative avec les constantes de couplages. Cependant, nous pouvons avancer de façon raisonnable que la face la plus accessible, c'est-à-dire, la face convexe, devrait être époxydée (Figure III - 6).

Figure III - 6 : Modèle moléculaire du composé **69** optimisé par la méthode MM2

L'époxide est ensuite ouvert avec un groupement isopropyle. L'ouverture d'un oxirane cyclohexanique est *trans*-diaxiale (règle empirique de Fürst-Plattner constatant l'ouverture antiparallèle diaxiale des oxiranes cyclohexaniques).¹⁰⁷ La régiosélectivité de l'attaque est liée ici à l'état de transition.¹⁰⁸ La conformation « pré-chaîse » est favorisée et conduit au produit dont le substituant et le groupe hydroxyle sont en position axiale. L'ouverture de l'époxide **68** fournira alors le produit *trans*. La régiosélectivité dépendra de la conformation de l'époxide de départ (Figure III - 7). Le conformère le plus stable est le **A**, celui-ci possédant le plus de substituants en position équatoriale (CH₂OH). L'attaque axiale conduira alors au produit désiré **114**. De plus, pour l'autre conformère, l'attaque axiale est défavorisée par l'encombrement stérique apporté par le deuxième cycle.

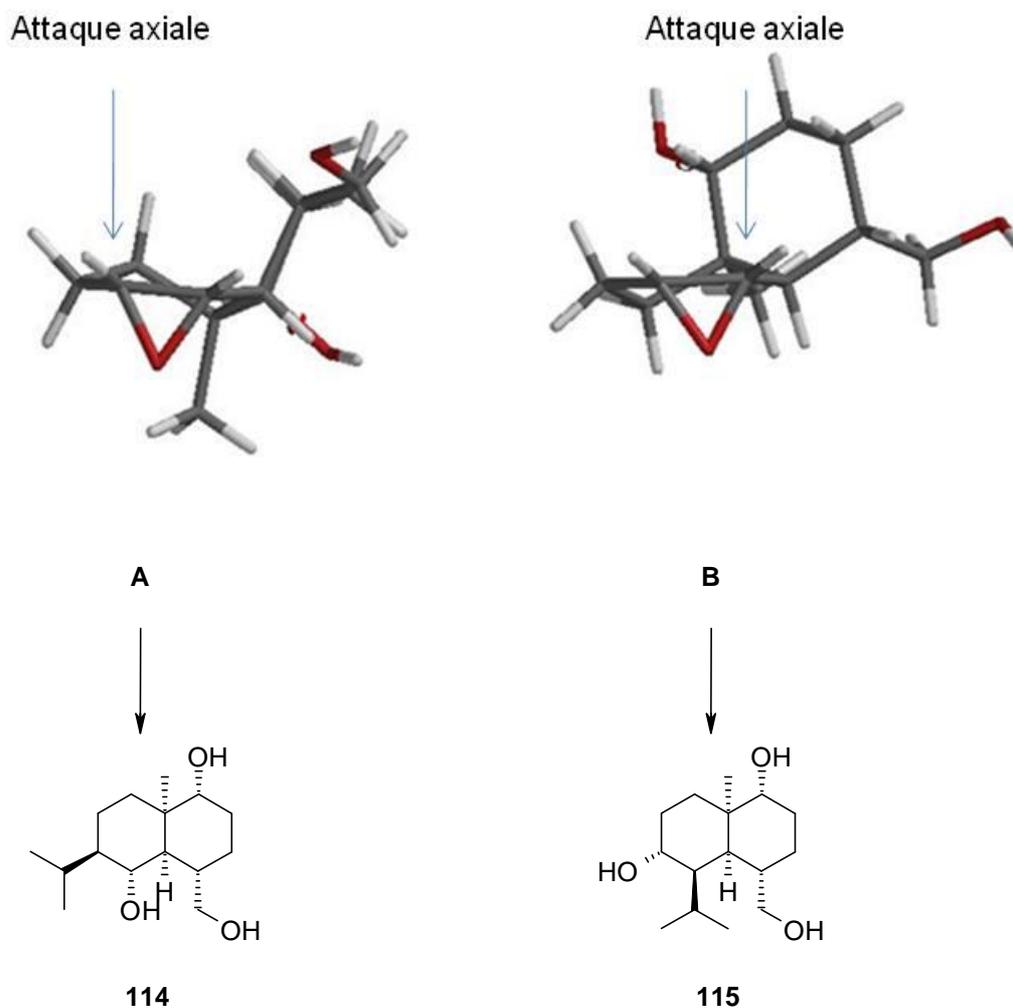


Figure III - 7 : Sélectivité de l'ouverture de l'époxyde (méthode PM3)

En outre, l'addition d'un groupement isopropyle sur un époxyde est peu décrite dans la littérature. L'oxyde de cyclohexène est alors utilisé comme substrat test. Les conditions reportées par le groupe de Linstumelle sont testées,¹⁰⁹ c'est-à-dire qu'une quantité catalytique d'iodure de cuivre accompagne le Grignard (Schéma III - 37). Les 61 % du produit d'addition **117** s'accompagnent de 24 % de produit secondaire. Ce dernier ne correspond pas à l'iodohydrine mais au produit **118**. Il provient sûrement d'une réaction de condensation de la cyclohexanone qui est un produit secondaire connu pour ce type de réaction.¹¹⁰ La formation de ce produit secondaire n'est pas évitée avec d'autres solvants (éther, *tert*-butyldiméthyléther) ou le bromure d'isopropyl magnésium.

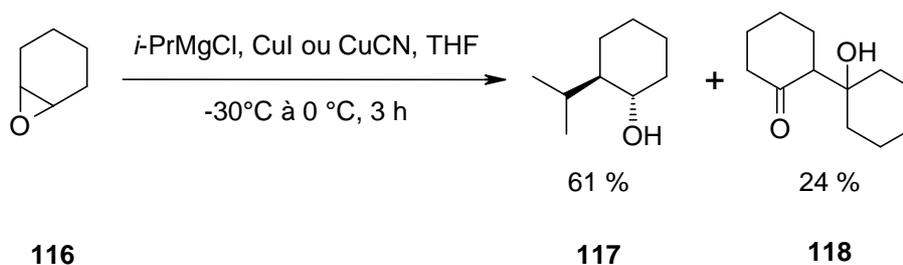


Schéma III - 37

Dans le cas de l'époxyde **68**, seul du produit de départ est isolé dans ces conditions (Schéma III - 38). L'utilisation du cyanure de cuivre à la place de l'iodure de cuivre permet de réduire la présence d'halogène dans le milieu, néfaste à la réaction (formation d'halohydrine). Cette modification du catalyseur n'aboutit cependant pas à la formation de **114**.

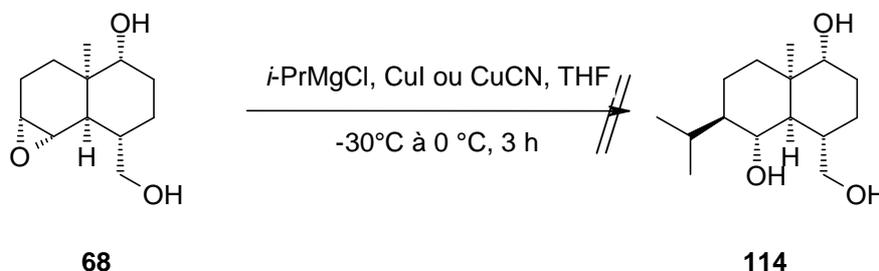


Schéma III - 38

Par ailleurs, les organocuprates sont des réactifs de choix pour l'ouverture d'époxyde du fait de leur faible caractère basique et acide de Lewis.^{110,111} Il y a donc une minimisation des réactions secondaires. La réactivité d'un cuprate vis-à-vis d'un époxyde est accrue en présence d'un acide de Lewis comme le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Le cyanocuprate de diisopropyle est choisi pour limiter la présence d'halogénures responsables de la formation d'halohydrine. Encore une fois, alors que le produit **117** est observé pour le substrat test avec le cyanocuprate de diisopropyle, aucun produit d'ouverture n'est isolé, seul le produit de départ est récupéré (Schéma III - 39).

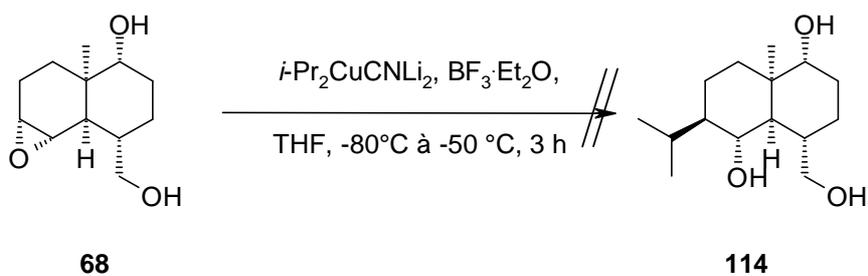
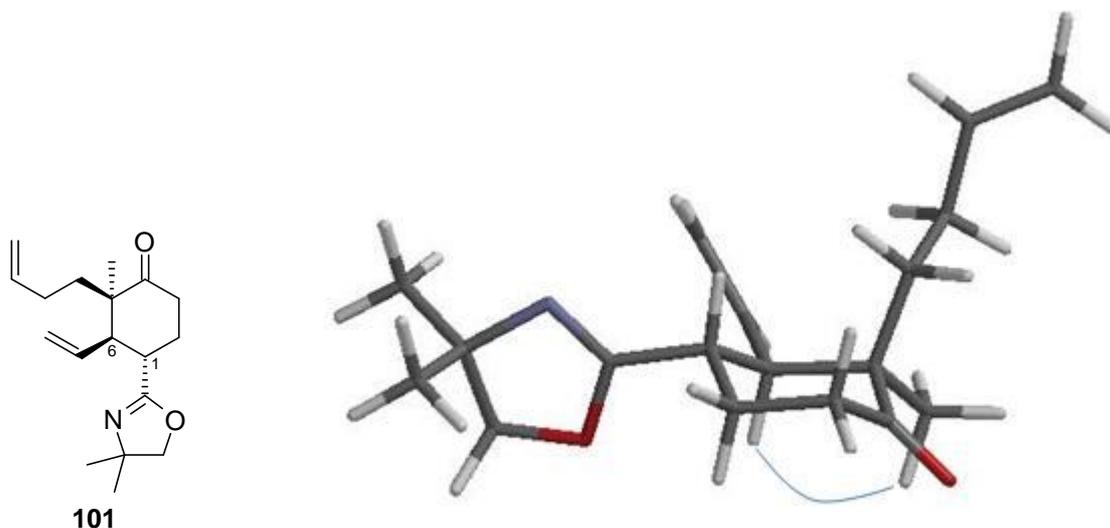


Schéma III - 39

L'ouverture de l'époxyde de **68** par un groupement isopropyle doit se faire sur la face opposée à l'époxyde soit sur la face concave de la molécule. Cette face étant la plus encombrée, cette réaction est de fait rendue particulièrement difficile.

III.4. Remise en cause de la synthèse

La stéréochimie relative de chacun des centres stéréochimiques des différents intermédiaires de la synthèse du 5-*epi*-eudesm-4(15)-ène-1 β ,6 β -diol **58** est déterminée en fonction des constantes de couplage. Seul le centre quaternaire ne peut être fixé par cette méthode. Lors de l'introduction du méthyle, la face la plus accessible de l'énolate, d'après le modèle (Figure III – 4) semble être la face *Re*, le groupement vinylique encombrant la face *Si*. Des expériences NOESY sont aussi entreprises pour déterminer ce centre. En effet, un couplage entre le proton au pied du groupement vinylique C(6)-H et les protons méthyliques est attendu (Figure III -8).

Figure III - 8 : Couplage observé en NOESY pour le composé **101** (méthode MM2)

La NOESY de **104** ou de **112** montre le couplage désiré mais aussi un couplage entre le proton au pied de l'oxazoline C(1)-H (ou l'aldéhyde dans le cas de **112**) et les protons méthyliques. Dans le cas de **104**, il y a un recouvrement des protons C(1)-H et C(6)-H ce qui complique l'interprétation. Pour le produit **72**, seul un couplage avec C(H)-1 est observé, ce qui atteste la formation du diastéréoisomère non désiré (Figure III - 9) et pour **69**, aucun couplage n'apparaît.

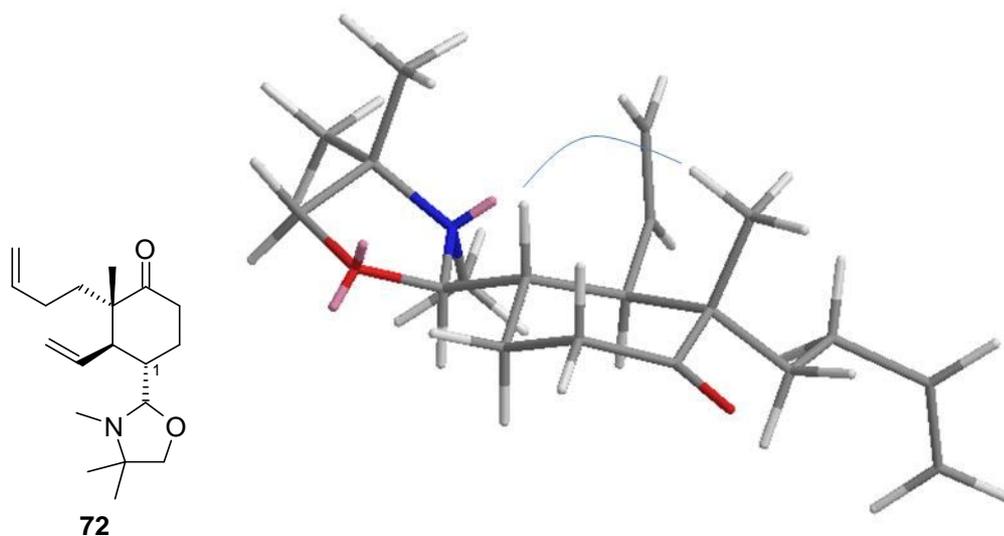


Figure III - 9 : Couplage observé en NOESY pour le composé **72** (méthode MM2)

Ces expériences NOESY n'étant pas très concluantes, la bonne stéréochimie est apportée par la structure aux rayons-X du diol **113**, et malheureusement celle-ci atteste que le diastéréoisomère désiré n'est pas obtenu lors de la méthylation de **111**. En effet, le produit formé est le plus stable thermodynamiquement car il présente tous ses plus gros substituants en position équatoriale. L'encombrement stérique des CH₂ du substituant butène ainsi que le proton pseudo axial au pied du groupement vinylique favorise peut être l'approche sur la face *Si* (Figure III - 10).

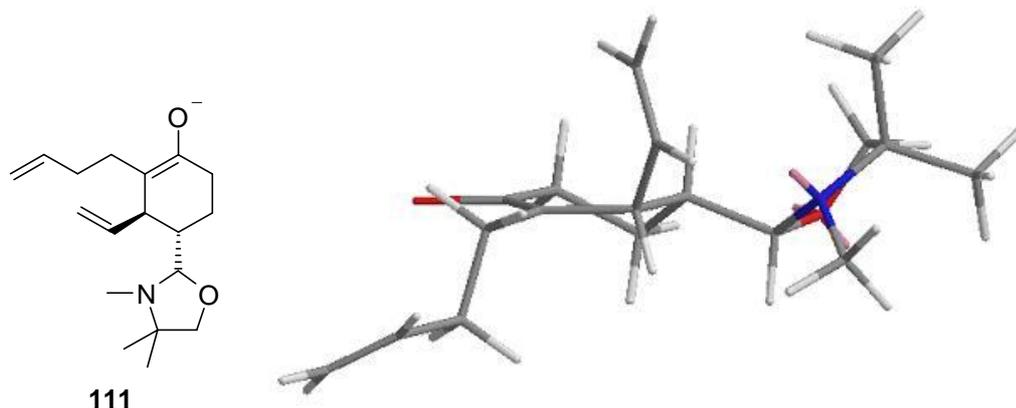


Figure III - 10 : Modèle moléculaire de l'énolate de **111** optimisé par la méthode MM2

De plus, le conformère A de l'énolate de **111** est favorisé afin de minimiser la tension allylique A(1,2) (Schéma III - 40).¹¹² Or, l'attaque de l'électrophile sur la face inférieure de ce conformère conduit à un état de transition pré-chaise qui est défavorisé par une interaction 1,3 diaxiale entre le méthyle et l'oxazolidine. L'état de transition de conformation pré-croisé est donc favorisé et conduit au produit **119**.

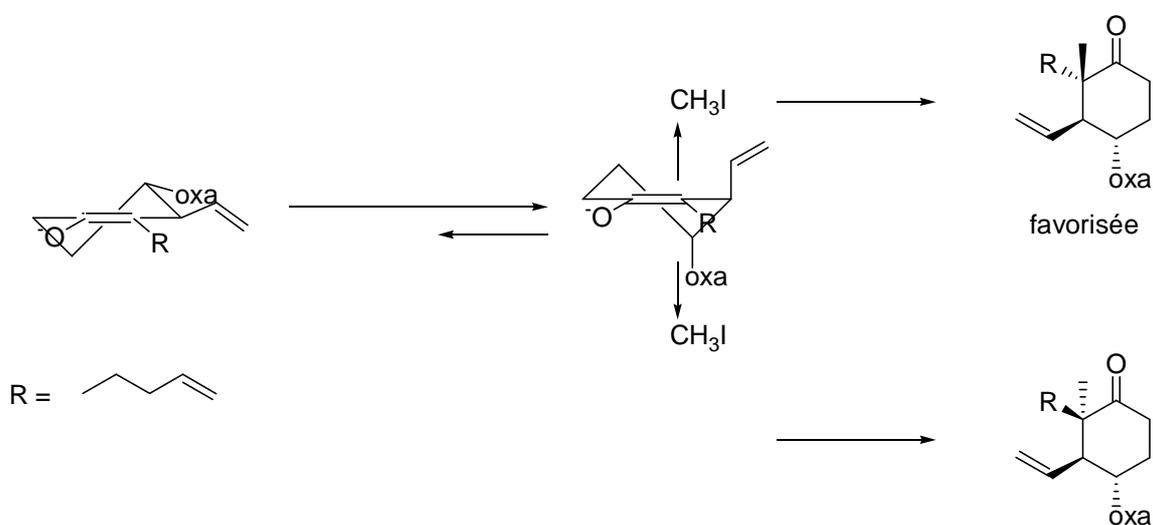


Schéma III - 40

La séquence de réaction : méthylation, hydrolyse, réduction et métathèse fournit en réalité le composé bicyclique *trans* **122** (Schéma III - 41) et non le composé bicyclique *cis* **69** comme vu précédemment. Pour empêcher la formation du diastéréoisomère non désiré, il pourrait être judicieux de substituer le groupement vinylique afin d'augmenter l'encombrement stérique de la face *Si*.

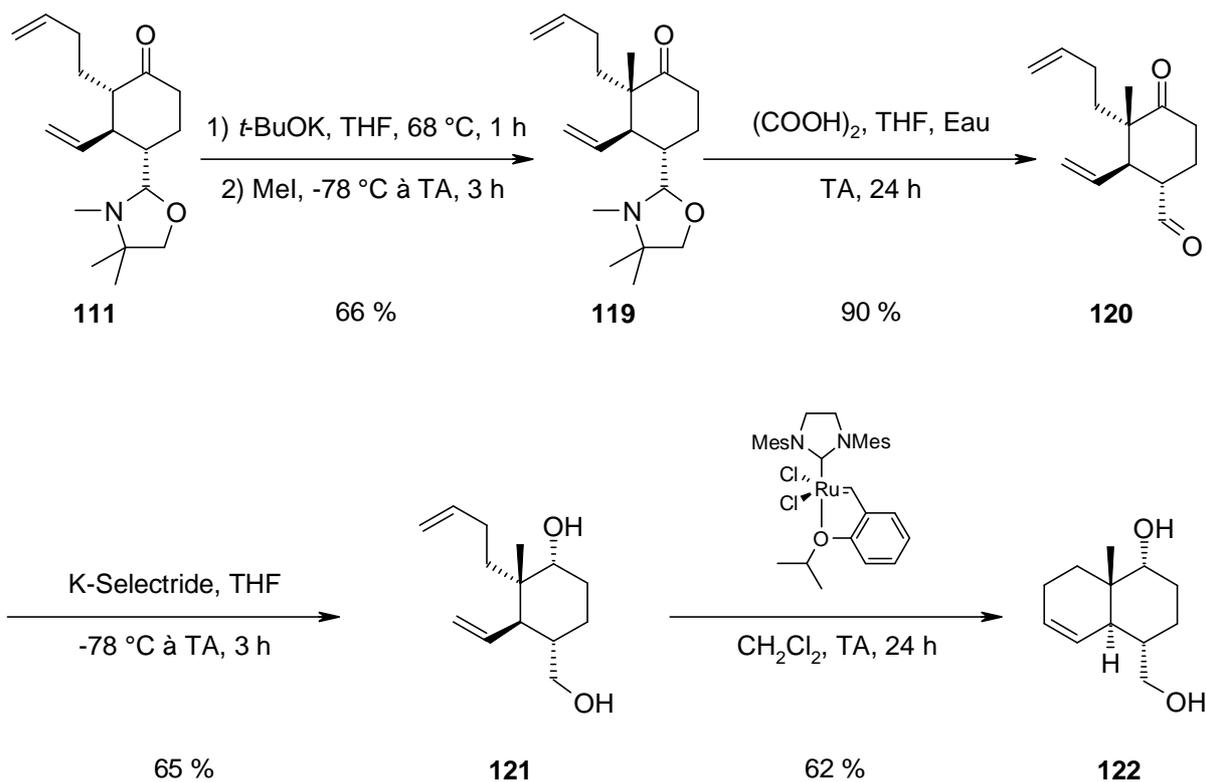


Schéma III - 41

Par la suite, l'époxydation de **122** en présence de *m*-CPBA s'avère difficile et fournit le composé **123** avec un rendement faible (28 %, Schéma III - 42). Pourtant le modèle de ce produit semble montrer que cette époxydation est réalisable et que l'alcool pourrait diriger cette attaque (Figure III - 11). D'autres conditions comme par exemple, l'époxydation catalysée par du vanadium en présence de *tert*-butyl hydroperoxyde¹¹³ ou l'utilisation d'un peracide activé comme l'acide trifluoro peracétique,¹¹⁴ pourrait favoriser la formation de **123**.

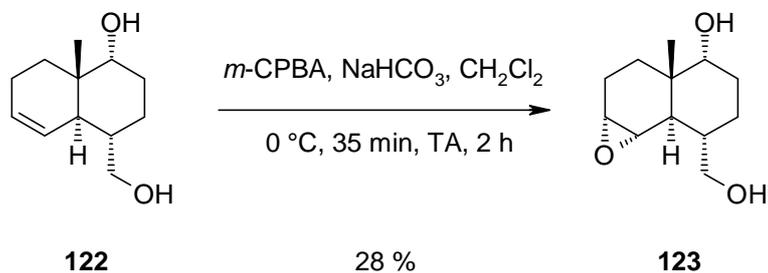


Schéma III - 42

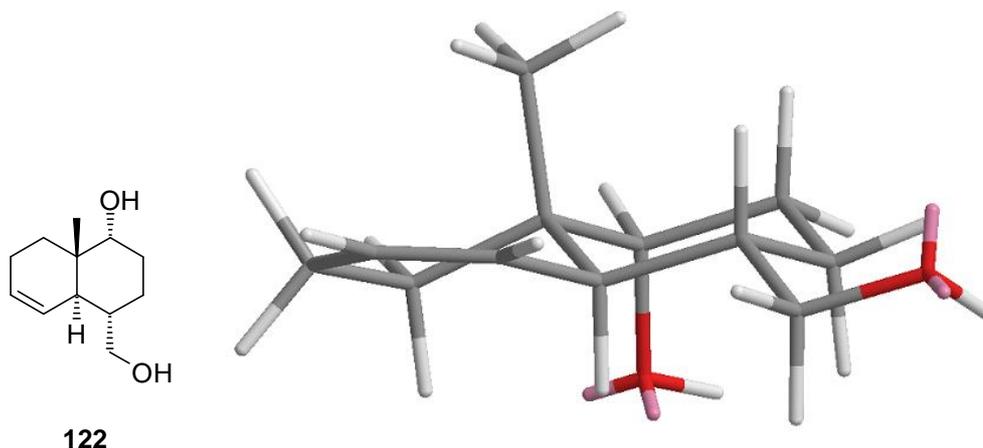


Figure III - 11 : Modèle moléculaire du composé **122** optimisé par la méthode MM2

Quant à la sélectivité de l'époxydation de **122**, elle doit en principe être gouvernée par le groupement méthyle qui bloque la face supérieure¹¹⁵ et par le groupement hydroxy bis-homoallylique qui peut diriger l'approche de l'acide *mé*ta-perbenzoïque grâce à une liaison hydrogène entre l'alcool et un des oxygènes du réactif (Figure III - 12).^{116,117} Théoriquement, le diastéréoisomère **123** est favorisé (Schéma III - 42). De plus, l'expérience Noesy du produit **123** révèle un léger couplage entre le méthyle et les protons au pied de l'époxyde. Enfin, par analogie à la publication de Miller,¹¹⁵ l'apparition des protons au pied de l'époxyde sous forme de singulet en RMN ¹H renforce l'idée d'avoir formé le diastéréoisomère **123**.

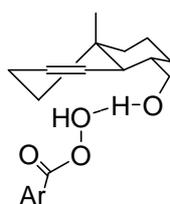


Figure III - 12 : Epoxydation dirigée par l'alcool

Pour cet époxyde, du fait de la structure *trans*-décaline, seul un conformère est possible (Figure III - 13). L'attaque axiale se fait alors sur le carbone en α de la jonction de cycle. Le produit d'ouverture n'a pu être isolé peut-être à cause de l'encombrement stérique en cette position. Une interaction stérique entre le groupement méthyle en jonction de cycle et le groupement isopropyle (A value) empêche peut-être l'ouverture. Cette gêne stérique ne peut être évitée car la conformation du cycle est figée.

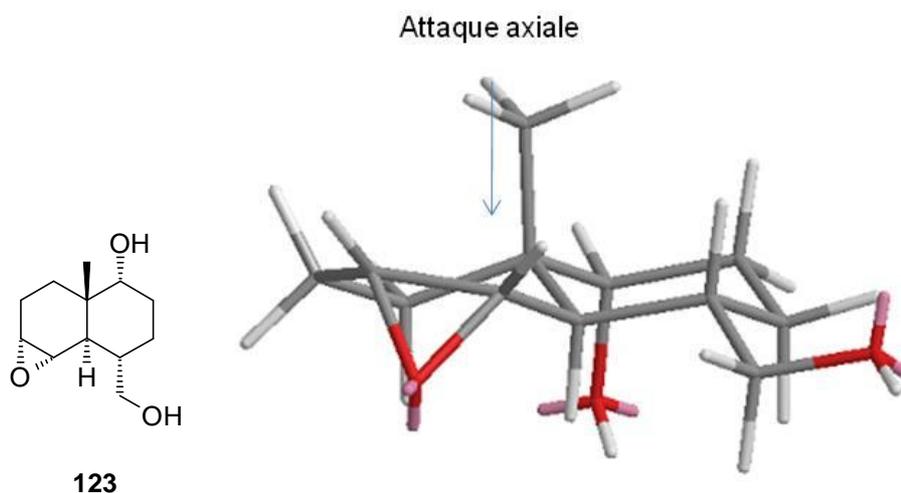


Figure III - 13 : Modèle moléculaire du composé **123** optimisé par la méthode MM2

III.5. Conclusion

Comme nous l'avons précédemment décrit, la combinaison de l'addition séquentielle d'un nucléophile et d'un électrophile sur un complexe $[\text{Cr}(\text{arène})(\text{CO})_3]$ avec la réaction de métathèse permet d'obtenir des intermédiaires *cis*-décaline avec un méthyle en jonction de cycle.^{31,32} La combinaison de ces deux réactions est alors aussi envisagée dans le cadre de la synthèse du 5-*epi*-eudesm-4(15)-ène-1 β ,6 β -diol **58**.

La première voie de synthèse ouvre un accès direct à l'intermédiaire **69**. La réaction de déaromatation avec l'iodure de méthyle comme électrophile s'accompagne d'une insertion de CO et offre la possibilité d'introduire le méthyle en jonction de cycle avec la bonne stéréochimie, selon un processus en un seul pot. Par contre, la fonction carbonyle ainsi formée est complètement réduite dans la suite de la synthèse. Cette étape s'est avérée difficile et peu élégante.

Afin de pallier ce problème de réduction, la deuxième voie de synthèse a été considérée. Le méthyle en jonction de cycle n'est alors pas introduit durant l'addition séquentielle d'un nucléophile et d'un électrophile sur un complexe de chrome, mais après l'hydrolyse de l'éther d'énol. De par le modèle de l'énolate de **111** (Figure III - 10), le diastéréoisomère **72** aurait dû être isolé. Or, il s'est avéré que le produit bicyclique formé est de configuration *trans*. La synthèse du 5-*epi*-eudesm-4(15)-ène-1 β ,6 β -diol **58** n'a pu donc

être menée à terme. Le composé **117** peut être un intermédiaire de la synthèse du diastéréoisomère de **58** qui a aussi été isolé des feuilles et petites branches de la *Litsea verticillata* mais qui, en revanche, ne présente aucune activité.¹

La stratégie de synthèse doit donc être changée. Une des alternatives envisagées est d'introduire le méthyle en jonction de cycle après la réaction de métathèse (Schéma III - 43). Ce type de méthylation a déjà été décrit par le groupe de Kobayashi lors de la synthèse de l'Akaterpin.^{118,119} Par contre, il semble ensuite difficile de réduire la cétone avec la bonne stéréochimie de part la concavité de la molécule.

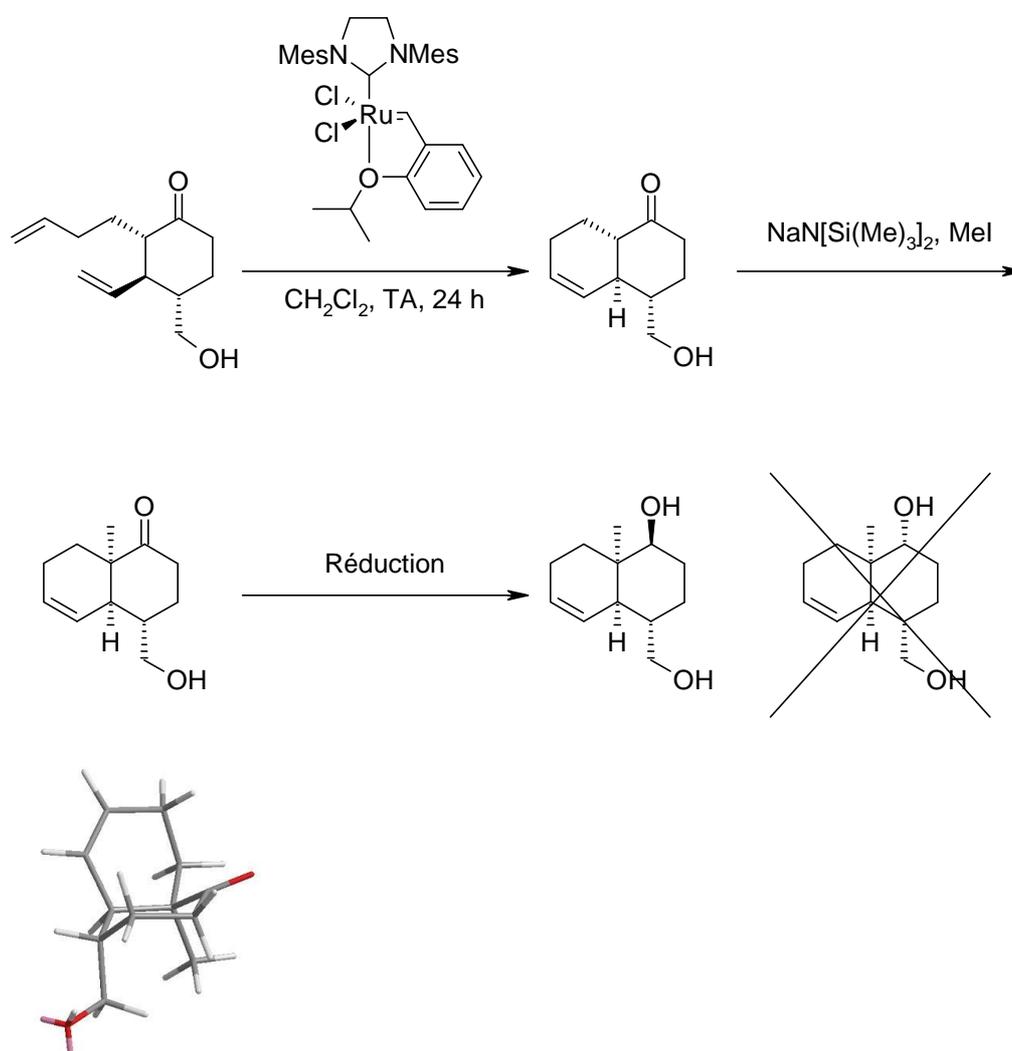
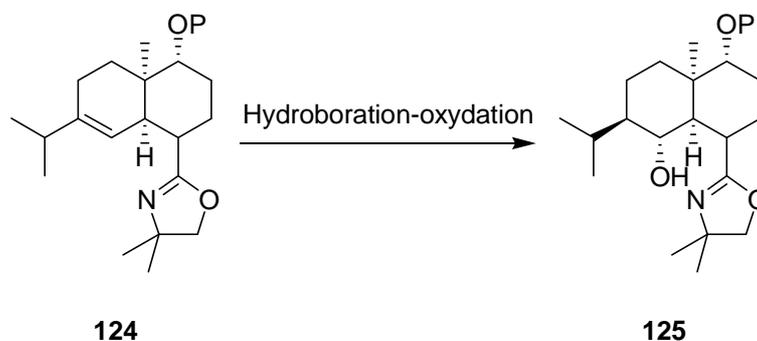


Schéma III - 43

Il serait peut être plus judicieux de revenir à la première voie de synthèse et de trouver une méthode pour désoxygéner l'alcool **88**. Cependant, une des dernières étapes de cette stratégie : l'ouverture de l'époxyde semble être également difficile. L'époxydation et

l'ouverture de l'époxyde par un groupement isopropyle pourraient être remplacées par la réaction d'hydroboration-oxydation du composé **124** (Schéma III - 44). Ainsi, cette réaction a été reportée dans le cadre de la synthèse du (\pm)-Epijunenol par le groupe du Prof. Wender ou de la synthèse du Sativene par McMurry et donne la bonne stéréochimie, car l'attaque est attendue sur la face convexe du composé *cis*-décaline **124**.^{120,121}



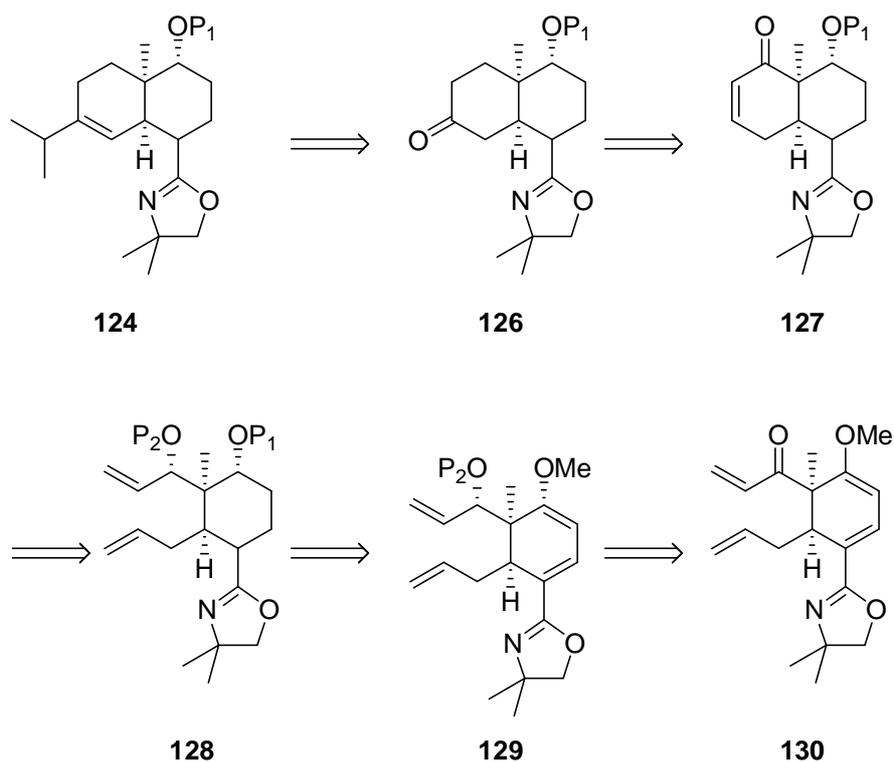


Schéma III - 45

L'intermédiaire **124** pourrait aussi être obtenu à partir de **71** (Schéma III - 46). L' α -vinylation catalysée au palladium de **71**⁴³ suivie par la réduction de **132** fournira le composé **131**. Une réaction de métathèse permettra alors d'isoler le composé **124**.

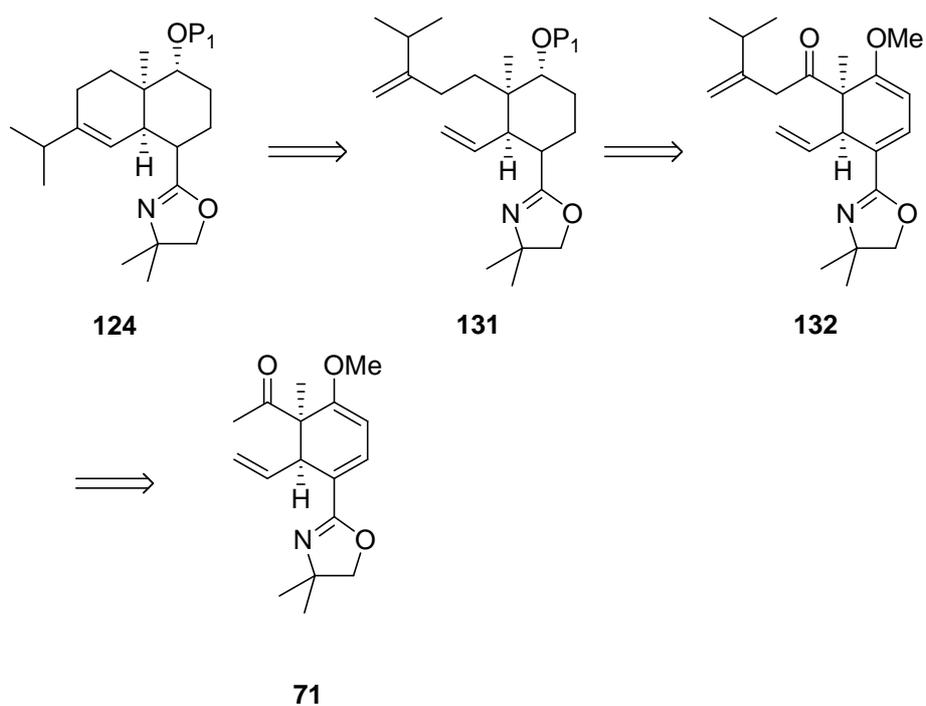


Schéma III - 46

III.6. Références

- (1) Zhang, H. J.; Tan, G. T.; Santarsiero, B. D.; Mesezar, A. D.; Van Hung, N.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 609-615.
- (2) Zhang, H. J.; Tan, G. T.; Hoang, V. D.; Van Hung, N.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 141-148.
- (3) Zhang, H. J.; Tan, G. T.; Hoang, V. D.; Van Hung, N.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8587-8591.
- (4) Hoang, V. D.; Tan, G. T.; Zhang, H. J.; Tamez, P. A.; Van Hung, N.; Cuong, N. M.; Soejarto, D. D.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 325-329.
- (5) Sun, Z. H.; Chen, B.; Zhang, S.; Hu, C. Q. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1975-1979.
- (6) Jiang, H. X.; Li, Y.; Pan, J.; Gao, K. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 558-566.
- (7) Asres, K.; Seyoum, A.; Veeresham, C.; Bucar, F.; Gibbons, S. *Phytother. Res.* **2005**, *19*, 557-581.
- (8) De Kraker, J.-W.; Franssen, M. C. R.; De Groot, A.; Konig, W. A.; Bouwmeester, H. *J. Plant Physiol.* **1998**, *117*, 1381-1392.
- (9) Minnaard, A. J.; Stork, G. A.; Wijnberg, J.; deGroot, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2344-2349.
- (10) Pardeshi, S. G.; Ward, D. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1071-1076.
- (11) Angeles, A. R.; Waters, S. P.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13765-13770.
- (12) Nawrath, T.; Dickschat, J. S.; Muller, R.; Jiang, J.; Cane, D. E.; Schulz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 430-431.
- (13) Singh, V.; Iyer, S. R.; Pal, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9197-9231.
- (14) Jung, M. E.; Ho, D. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 375-378.
- (15) Lange, U.; Plitzko, W.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5781-5788.
- (16) Irie, H.; Mizuno, Y.; Taga, T.; Osaki, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1982**, 25-30.
- (17) Irie, H.; Katakawa, J.; Mizuno, Y.; Udaka, S.; Taga, T.; Osaki, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 717-718.
- (18) Tokoroyama, T.; Tsukamoto, M.; Asada, T.; Iio, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6645-6648.
- (19) Tokoroyama, T.; Tsukamoto, M.; Iio, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5067-5070.

-
- (20) Begley, M. J.; Cheshire, D. R.; Harrison, T.; Hutchinson, J. H.; Myers, P. L.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5215-5246.
- (21) Chan, T. H.; Prasad, C. V. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 110-119.
- (22) Piers, E.; Roberge, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5219-5222.
- (23) Nemoto, H.; Shiraki, M.; Yamada, N.; Raku, N.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13339-13346.
- (24) Nemoto, H.; Shiraki, M.; Yamada, N.; Raku, N.; Fukumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6355-6358.
- (25) Kündig, E. P.; Cannas, R.; Laxmisha, M.; Liu, R. G.; Tchertchian, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5642-5643.
- (26) Kündig, E. P.; Laxmisha, M. S.; Cannas, R.; Tchertchian, S.; Liu, R. G. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1063-1080.
- (27) Kündig, E. P. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1855-1864.
- (28) Kündig, E. P.; Simmons, D. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1320-1322.
- (29) Chakraborty, A.; Kar, G. K.; Ray, J. K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2989-2996.
- (30) Hatsui, T.; Li, K.; Mori, A.; Takeshita, H. *Heterocycles* **2001**, *54*, 765-776.
- (31) Kündig, E. P.; Bellido, A.; Kaliappan, K. P.; Pape, A. R.; Radix, S. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 342-351.
- (32) Kündig, E. P.; Bellido, A.; Kaliappan, K. P.; Pape, A. R.; Radix, S. *Synlett* **2003**, 2407-2409.
- (33) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- (34) Reddy, D. S.; Kozmin, S. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4860-4862.
- (35) Numazawa, M.; Oshibe, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1312-1319.
- (36) Martin, C.; Macintosh, N.; Lamb, N.; Fallis, A. G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1021-1023.
- (37) Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; Al-Jayyousi, S. N.; Uyanik, C. *J. Chem. Research (S)* **1998**, 420-422A.
- (38) Ando, M.; Arai, K.; Kikuchi, K.; Isogai, K. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1189-1199.
- (39) Bellido Ramos, A., *Thèse n°3665*, Université de Genève, **2005**.
- (40) Meyers, A. I.; Temple, D. L.; Haidukew.D; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2787-2793.
- (41) Chieffi, A.; Kamikawa, K.; Ahman, J.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897-1900.

-
- (42) Su, W. P.; Raders, S.; Verkade, J. G.; Liao, X. B.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5852-5855.
- (43) Huang, J.; Bunel, E.; Faul, M. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4343-4346.
- (44) Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7583-7586.
- (45) Crotti, P.; Dibussolo, V.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6537-6540.
- (46) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.
- (47) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
- (48) Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4230.
- (49) Hayashi, T.; Ojima, K.; Konno, K.; Manaka, A.; Yamaguchi, K.; Yamada, S.; Takayama, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2932-2936.
- (50) Holtsclaw, J.; Koreeda, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3719-3722.
- (51) Ager, D. J. *Synthesis* **1984**, 384-398.
- (52) Barrett, A. G. M.; Hill, J. M.; Wallace, E. M.; Flygare, J. A. *Synlett* **1991**, 764-770.
- (53) Hudrlik, P. F.; Kulkarni, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6251-6253.
- (54) van Staden, L. F.; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 195-200.
- (55) Ager, D. J. *Org. React.* **1990**, *38*, 1-223.
- (56) Hudrlik, P. F.; Hudrlik, A. M.; Misra, R. N.; Peterson, D.; Withers, G. P.; Kulkarni, A. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4444-4448.
- (57) Wittig, G.; Hesse, A. *Org. Synth.* **1988**, *50-9*, 901-905.
- (58) Corey, E. J.; Enders, D.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 7-10.
- (59) Fourtignon, M.; Dejeso, B.; Pommier, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *193*, 165-174.
- (60) Fretzen, A., *Thèse n°3014*, Université de Genève, **1998**.
- (61) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.
- (62) Luche, J. L.; Rodriguezhahn, L.; Crabbe, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601-602.
- (63) Wolff, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *394*, 23-108.
- (64) Kishner, N. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1911**, *43*, 582.
- (65) Clemmensen, E. *Chem. Ber.* **1913**, *46*, 1837-1843.
- (66) Fieser, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1945-1947.
- (67) Spencer, T. A.; Weaver, T. D.; Villaric.Rm; Friary, R. J.; Posler, J.; Schwartz, M. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 712-719.

-
- (68) Yasuda, M.; Onishi, Y.; Ueba, M.; Miyai, T.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7741-7744.
- (69) Dal Zotto, C.; Virieux, D.; Campagne, J. M. *Synlett* **2009**, 276-278.
- (70) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609-2645.
- (71) Sheldrake, H. M.; Jamieson, C.; Burton, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7199-7202.
- (72) Li, X.; Kyne, R. E.; Ovaska, T. V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5153-5156.
- (73) Dorta, R.; Kelly, R. A.; Nolan, S. P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 917-920.
- (74) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- (75) Krause, J. O.; Nuyken, O.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 777-784.
- (76) Saba, S.; Brescia, A. M.; Kaloustian, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5031-5034.
- (77) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- (78) Stephens, T. A.; Wilkinso, G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 945-956.
- (79) Berlin, J. M.; Goldberg, S. D.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7591-7595.
- (80) Bieniek, M.; Bujok, R.; Cabaj, M.; Lugan, N.; Lavigne, G.; Arlt, D.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13652-13653.
- (81) Hong, S. H.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1955-1957.
- (82) Martin, S. F. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419-460.
- (83) Hughes, G.; Lautens, M.; Wu, J. X. *Synlett* **2000**, 835-837.
- (84) Tsuji, J.; Mandai, T. *Synthesis* **1996**, 1-24.
- (85) Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12491-12509.
- (86) Goldsmith, D. J.; Kennedy, E.; Campbell, R. G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3571-3574.
- (87) Mitchell, M.; Qaio, L.; Wong, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 596-599.
- (88) Kündig, E. P.; Cunningham, A. F.; Paglia, P.; Simmons, D. P.; Bernardinelli, G. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 386-404.
- (89) Thamapipol, S. *Master report*, **2007**.
- (90) *Transition Metal Arene π -Complexes in Organic Synthesis and Catalysis*, ed. Kündig, E. P., *Topics in Organometallic Chemistry*; vol. 7, Springer Verlag, Berlin, **2004**.
- (91) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. **1986**, 623-627.
- (92) Sole, D.; Urbaneja, X.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5461-5464.

-
- (93) Saito, S.; Ito, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 611-612.
- (94) Saito, S.; Ito, M.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **1997**, 357-358.
- (95) Saito, S.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **1997**, 1585-1592.
- (96) Krafft, M. E.; Holton, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1345-1348.
- (97) Jefford, C. W.; Sledeski, A. W.; Lelandais, P.; Boukouvalas, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1855-1858.
- (98) Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Shimizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1025-1030.
- (99) Hatzellis, K.; Pagona, G.; Spyros, A.; Demetzos, C.; Katerinopoulos, H. E. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1996-2001.
- (100) Cheung, W. S.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11001-11016.
- (101) Meyers, A. I.; Roth, G. P.; Hoyer, D.; Barner, B. A.; Laucher, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4611-4624.
- (102) Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357-1358.
- (103) Ramachandran, S. A.; Kharul, R. K.; Marque, S.; Soucy, P.; Jacques, F.; Chenevert, R.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6149-6156.
- (104) Hecker, S. J.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4586-4594.
- (105) Pearson, A. J.; Hsu, S. Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2505-2511.
- (106) Grieco, P. A.; Nargund, R. P.; Parker, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6287-6294.
- (107) Furst, A.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 275-283.
- (108) Valls, J.; Toromanoff, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 758-764.
- (109) Huynh, C.; Derguiniboumechal, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1503-1506.
- (110) Johnson, C. R.; Herr, R. W.; Wieland, D. M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4263-4268.
- (111) Herr, R. W.; Wieland, D. M.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3813-3814.
- (112) Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375-413.
- (113) Sharples, K. B.; Michaels, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.
- (114) Molander, G. A.; Czako, B.; Jean, D. J. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1172-1180.
- (115) Miller, R. B.; Behare, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8102-8106.
- (116) Kocovsky, P.; Stary, I. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3236-3243.
- (117) Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R. *Aldrichimica Acta* **1979**, *12*, 63-74.
- (118) Kawai, N.; Fujibayashi, Y.; Kuwabara, S.; Takao, K.; Ijuin, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6467-6478.

- (119) Kawai, N.; Takao, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4193-4196.
- (120) Wender, P. A.; Lechleiter, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4321-4322.
- (121) McMurry, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6821-6825.
- (122) Wharton, P. S.; Bohlen, D. H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3615-3616.
- (123) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234-245.
- (124) Crotti, P.; DiBussolo, V.; Favero, L.; Pineschi, M.; Pasero, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9548-9552.
- (125) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.
- (126) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.

IV. Experimental part

IV.1. General

Reactions and manipulations involving organometallic or moisture sensitive compounds were carried out under nitrogen atmosphere using standard Schlenk techniques. Glassware was heated under vacuum prior use.

THF, diethyl ether, *n*-hexane, toluene, dichloromethane, *t*-BuOMe and Et₃N were purified on Al₂O₃ columns. DME was distilled over sodium-benzophenone. Amines were distilled over calcium hydride. DMF was dried under molecular sieves 4 Å. Methanol and acetone were used as received. Where 'degassed' solvents or solutions are noted, degassing was carried out by three freeze-pump-thaw cycles. Commercially available chemicals were used as received unless otherwise stated.

Flash column chromatography was carried out using Brunschwig silica gel (60 Å / 32-63 mesh). Analytical thin layer chromatography was performed on pre-coated aluminium plates (Merck silica 60F₂₅₄), and visualized using UV light, aqueous KMnO₄ or an acidic cerium / molybdate reagent. Where 'Et₃N-treated' silica is noted, the silica was prepared in the indicated system containing Et₃N (~2%), then washed with a column volume of clean solvent before use; in these cases, TLC plates were treated with 5% Et₃N in ether before use.

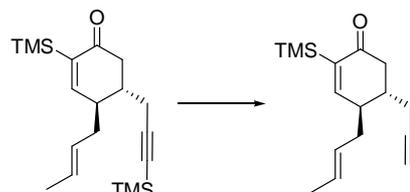
Proton (¹H) and proton-decoupled carbon (¹³C) NMR spectra were recorded on Bruker AMX 500, 400 or 300 spectrometers in the indicated solvents. Chemical shifts (δ) are quoted in par per million (ppm) relative to TMS scale, referenced to residual solvent peaks (CDCl₃: $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 128.39$ ppm; C₆D₆: $\delta_{\text{H}} = 7.16$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.23$ ppm; CH₂Cl₂: $\delta_{\text{H}} = 5.32$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 53.90$ ppm). Coupling constants (*J*) are quoted in Hz. Infrared spectra (ν in cm⁻¹) were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum One spectrophotometer using a diamond ATR Golder Gate sampling. Electron impact (EI) mass spectra were obtained using Varian CH-4 or SM-1 instruments operating at 40 eV, and electrospray (ESI) spectra using an Applied Biosystems API 150EX LC / MS system. Elemental analyses were carried out by H. Eder, Service de Microanalyse, Section de Pharmacie, Université de Genève.

IV.2. Experimental part related to chapter II

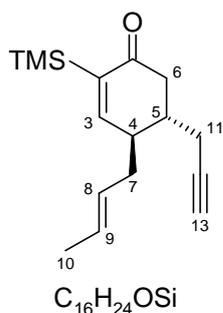
IV.2.a. Bicyclo[7.3.1]enediyne

Products **17**^{1,2} and **18**³ were synthesized according to literature procedures.

4-((E)-But-2-enyl)-5-prop-2-ynyl-2-trimethylsilanyl-cyclohex-2-enone (19)



To a THF solution (335 ml) of **18** (1.49 g, 4.50 mmol) was added water (0.20 ml) and tetrabutylammonium triphenyldifluorosilicate (265 mg, 0.50 mmol). The solution was stirred for 1 h at rt and turned orange. An aq. sat. ammonium chloride solution (50 ml) was added, and the product was extracted with ether (3 × 50 ml). The combined organic layers were washed with brine (3 × 50 ml). Volatiles were evaporated to give the crude product (2.03 g). Purification by flash chromatography (pentane / diethyl ether, 95 / 5 (R_f = 0.63)) afforded **19** (1.06 g, 91 %) as a yellow oil.



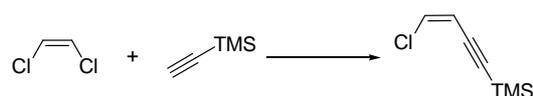
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.13 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 1.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, C(10)-H₃), 2.05 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H, C(13)-H), 2.28 (m, 8 H, C(4)-H, C(5)-H, C(6)-H₂, C(7)-H₂, C(11)-H₂), 5.36 (m, 1 H, C(8)-H), 5.54 (m, 1 H, C(9)-H), 6.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, C(3)-H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ -1.4, 17.9, 22.3, 34.8, 37.1, 40.5, 42.3, 71.4, 81.0, 127.1, 128.4, 141.0, 161.2, 202.0.

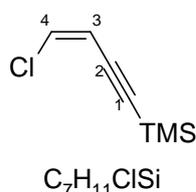
IR: 3309 (w), 2953 (w), 1666 (s), 1593 (w), 1438 (w), 1351 (w), 1246 (m), 968 (w), 839 (s).

MS (ESI): 283 (M+Na) (55), 261 (M+H) (11), 245 (80), 163 (100).

HRMS: C₁₆H₂₄OSi, calcd.: 260.1596; found: 260.1595.

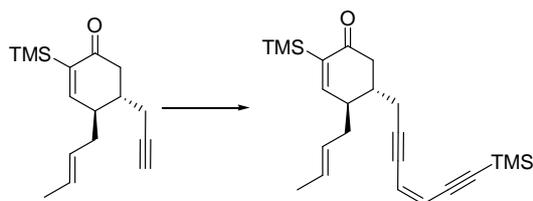
(4-Chloro-but-3-ene-1-ynyl)-trimethyl-silane (20)⁴

To a suspension of Pd(PPh₃)₄ (97 mg, 0.09 mmol) and CuI (44 mg, 0.23 mmol) in degassed ether (40 ml) was added a degassed ether solution (20 ml) of ethynyltrimethylsilane (2 ml, 14.40 mmol), *cis*-1,2-dichloroethylene (2.70 ml, 35 mmol) and freshly distilled *n*-BuNH₂ (1.5 ml, 15 mmol). The reaction mixture was stirred for 19 h at rt. An aq. sat. ammonium chloride solution (20 ml) was added and the product was extracted with ether (3 × 20 ml). All volatiles were evaporated and the crude mixture (3.10 g) was absorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (pentane (R_f = 0.70)) to afford **20** (1.70 g, 76 %) as a pale yellow liquid.

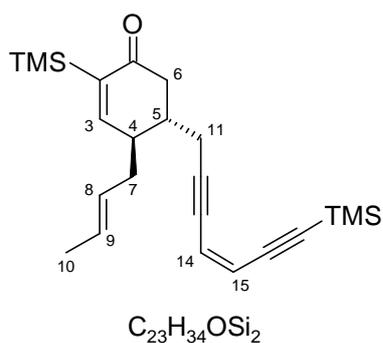


¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.24 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 5.94 (m, 1 H, C(3)-H), 6.40 (m, 1 H, C(4)-H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ -0.3, 98.1, 103.7, 112.0, 129.2.

4-((*E*)-But-2-enyl)-2-trimethylsilanyl-5-((*Z*)-trimethylsilanyl-hept-4-ene-2,6-diynyl)-cyclohex-2-enone (21)

To a suspension of Pd(PPh₃)₄ (358 mg, 0.30 mmol) and CuI (180 mg, 1 mmol) in degassed toluene (29 ml) was added a degassed toluene solution (13 ml) of **19** (1.23 g, 4.70 mmol), **20** (1.13 g, 7.10 mmol) and freshly distilled *n*-BuNH₂ (0.70 ml, 7.10 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at rt. An aq. sat. ammonium chloride solution (20 ml) was added and the product was extracted with ether (3 × 15 ml). The organic layers were washed with water and brine (3 × 15 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (3.76 g). Purification by flash chromatography (pentane / diethyl ether, 95 / 5 (R_f = 0.53)) afforded **21** (1.62 g, 89 %) as a yellow oil.



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.12 (s, 9 H, C(TMS)- H_3), 0.19 (s, 9 H, C(TMS)- H_3), 1.68 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, C(10)- H_3), 2.12 (m, 2 H, C(6)- H_2 , C(7)- H_2), 2.51 (m, 6 H, C(4)-H, C(5)-H, C(6)- H_2 , C(7)- H_2 , C(11)- H_2), 5.36 (m, 1 H, C(8)-H), 5.52 (m, 1 H, C(9)-H), 5.80 (m, 2 H, C(14)-H, C(15)-H), 6.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H, C(3)-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ -1.4, -0.1, 18.0, 23.5, 34.7,

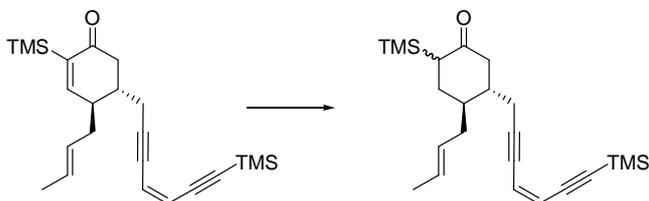
37.4, 40.4, 42.8, 81.2, 95.0, 102.1, 102.5, 118.8, 120.7, 127.1, 128.4, 141.1, 161.6, 202.2.

IR: 2956 (m), 2214 (w), 2140 (w), 1738 (s), 1665 (s), 1591 (w), 1496 (w), 1424 (w), 1366 (m), 1352 (m), 1246 (s), 1217 (s), 1140 (w), 1118 (w), 1083 (w), 1020 (m), 967 (m), 940 (w), 909 (w), 836 (s), 759 (s), 730 (m), 695 (m).

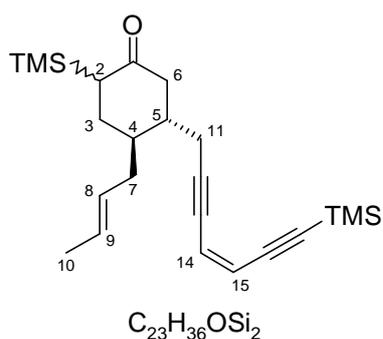
MS (ESI): 405 ($M+Na$) (100), 383 ($M+H$) (73).

HRMS: $C_{23}H_{35}OSi_2$, calcd.: 383.2220; found: 383.2234.

4-((E)-But-2-enyl)-2-trimethylsilyl-5-((Z)-7-trimethylsilyl-hept-4-ene-2,6-diynyl)-cyclohexanone (22)



$[(Ph_3P)CuH]_6$ (35 mg, 0.10 mmol) was weighed inside a glove box. The copper complex was then dissolved in degassed toluene (4 ml). Phenylsilane (0.39 ml, 3.20 mmol) and a degassed toluene solution (3 ml) of **21** (810 mg, 2.10 mmol,) were added. The reaction mixture was stirred for 2 h at rt. Diethyl ether was added (4 ml) and the organic layers were washed with an aq. sat. ammonium chloride solution (2×6 ml), an aq. sat. sodium bicarbonate solution (2×6 ml) and brine (2×6 ml) and dried over $MgSO_4$. All volatiles were evaporated to give the crude product (1.55 mg). Purification by flash chromatography (pentane / triethylamine, 95 / 5 ($R_f = 52$)) afforded **22** (810 mg, 99 %) as a yellow oil.



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.09 (d, $J = 14.8$ Hz, 9 H, C(TMS)- H_3), 0.21 (s, 9 H, C(TMS)- H_3), 1.43 (m, 1 H, C(3)-H), 1.67 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H, C(10)- H_3), 1.79 (m, 1 H, C(3)-H), 1.96 (m, 4 H, C(4)-H, C(5)-H, C(7)- H_2 , C(11)- H_2), 2.35 (m, 4 H, C(2)-H, C(6)- H_2 , C(7)- H_2 , C(11)- H_2), 2.65 (m, 1 H, C(6)- H_2), 5.44 (m, 2 H, C(8)-H, C(9)-H), 5.80 (m, 2 H, C(14)-H, C(15)-H).

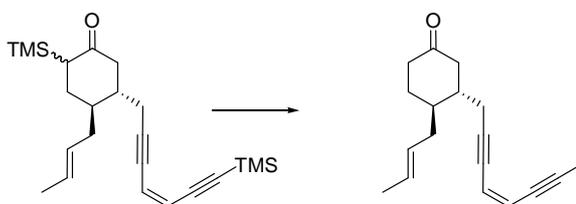
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ -2.4, -1.4, 0.1, 18.1, 24.3, 25.3, 29.9, 30.6, 30.7, 35.8, 36.7, 37.2, 39.3, 39.4, 40.7, 43.5, 45.0, 45.1, 46.0, 46.2, 79.9, 96.5, 118.7, 119.1, 120.8, 121.1, 127.6, 127.8, 128, 128.4.

IR: 3460 (w), 3017 (m), 2971 (m), 2953 (m), 2141 (w), 1739 (s), 1431 (m), 1366 (s), 1248 (m), 1229 (s), 1217 (s), 1134 (m), 1092 (m), 1021 (m), 998 (w), 967 (w), 837 (s), 758 (m), 697 (m).

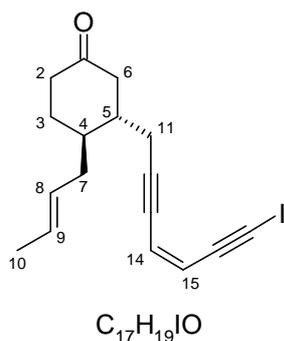
MS (ESI): 407 (M+Na) (25), 385 (M+H) (62), 355(72), 339 (47), 279 (100).

HRMS: $C_{23}H_{37}OSi_2$, calcd.: 385.2377; found: 385.2363.

4-((E)-But-2-enyl)-5-((Z)-7-iodo-hept-4-ene-2,6-diyne)-2-trimethylsilyl-cyclohexanone (23)



To a DMF solution (3 ml) of **22** (121 mg, 0.31 mmol) cooled to 0 °C was added successively NIS (92 mg, 0.41 mmol) and $AgNO_3$ (21 mg, 0.40 mmol). After stirring the mixture at 0 °C for 3 h, water (6 ml) was added and the product was extracted with ether (2×30 ml). All volatiles were evaporated to give the crude product (148 mg). Purification by flash chromatography (pentane / triethylamine 95 / 5) afforded **23** (77 mg, 68 %) as a Brown oil.



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.42 (m, 1 H, C(3)-H₂), 1.67 (d, J = 5.6 Hz, 3 H, C(10)-H₃), 1.98 (m, 4 H, C(2)-H₂, C(3)-H₂, C(7)-H₂), 2.37 (m, 5 H, C(4)-H, C(5)-H, C(6)-H₂, C(7)-H₂, C(11)-H₂), 2.63 (m, 2 H, C(6)-H₂, C(11)-H₂), 5.44 (m, 2 H, C(8)-H, C(9)-H), 5.79 (dt, J = 10.9, 2.3 Hz, 1 H, C(15)-H), 5.90 (m, 1 H, C(14)-H).

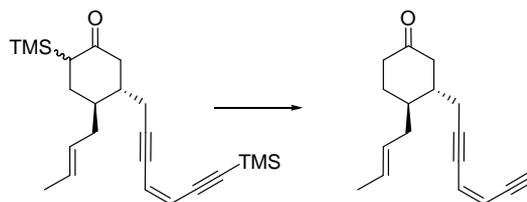
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 18.2, 24.0, 29.8, 35.3, 38.2, 40.3, 41.1, 46.2, 77.5, 80.6, 92.1, 95.4, 119.0, 122.5, 127.7, 128.0, 212.0.

IR: 2922 (s), 2853 (m), 2212 (w), 2152 (w), 1709 (s), 1452 (m), 1430 (m), 1377 (w), 1305 (w), 1252 (m), 1182 (w), 1135 (m), 1026 (m), 967 (m), 907 (s), 843 (m), 803 (m), 730 (s), 699 (m), 648 (m).

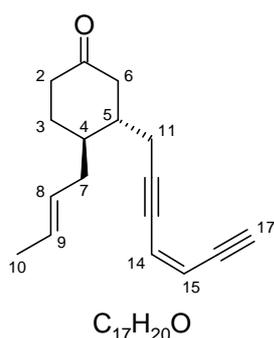
MS (ESI): 389 (M+Na) (67), 384 (M+NH₄⁺) (100), 367 (M+H) (45).

HRMS: $C_{17}H_{19}IO$ Na, calcd.: 389.0372; found: 389.0381.

4-((*E*)-But-2-enyl)-5-((*Z*)-hept-4-ene-2,6-diyndyl)-2-trimethylsilyl-cyclohexanone (**24**)



To a THF solution (23 ml) of **22** (118 mg, 0.31 mmol) was added water (16 μ l) and tetrabutylammonium triphenyldifluorosilicate (18 mg, 0.03 mmol). The solution was stirred for 1 h and turned orange. An aq. sat. ammonium chloride solution (20 ml) was added, and the product extracted with ether (3 \times 25 ml). The combined organics were washed with brine (2 \times 20 ml) and dried over $MgSO_4$. Volatiles were evaporated to give the crude product (123 mg). Purification by flash chromatography (pentane / diethyl ether, 9 / 1 \rightarrow 8 / 2) afforded **24** (63 mg, 85 %) as a yellow oil.



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.45 (m, 1 H, C(3)-H₂), 1.66 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, C(10)-H₃), 1.93 (m, 5 H, C(3)-H₂, C(4)-H, C(5)-H, C(7)-H₂, C(11)-H₂), 2.42 (m, 6 H, C(2)-H₂, C(6)-H₂, C(7)-H₂, C(11)-H₂), 3.30 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, C(17)-H), 5.44 (m, 2 H, C(8)-H, C(9)-H), 5.77 (dd, J = 10.9, 2.3 Hz, 1 H, C(15)-H), 5.90 (m, 1 H, C(14)-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 18.1, 24.1, 30.3, 35.4, 38.5, 40.5,

40.9, 46.1, 80.5, 81.2, 84.2, 95.4, 118.1, 122.2, 127.7, 128.1, 211.8.

IR: 3287 (m), 2918 (m), 2210 (w), 1713 (s), 1575 (w), 1430 (m), 1326 (w), 1305 (w), 1257 (w), 1185(w), 1117 (w), 968 (m), 639 (s).

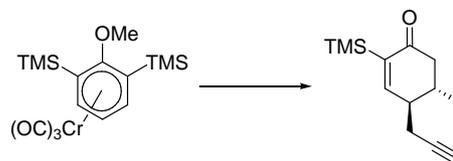
MS (ESI): 263 (M+Na) (100), 241 (M+H) (56).

HRMS: C₁₇H₂₀O, calcd.: 240.1514; found: 240.1511.

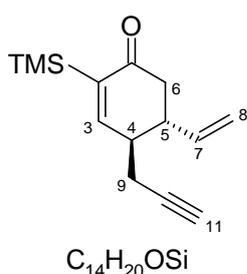
IV.2.b. Bicyclo[8.3.1]enediynes

Products **27**⁵ and **28**⁶ were synthesized according to literature procedures.

4-Prop-2-ynyl-2-trimethylsilylanyl-5-vinyle-cyclohex-2-enone (29)



n-Butyllithium (1.6 M in hexane, 15.50 ml, 24.50 mmol) was added to tetravinyltin (1.20 ml, 6.40 mmol) at rt and the resulting white suspension was stirred for 1 h. This white suspension was then cooled to -78 °C and degassed THF (16 ml) was added. The solution was added to a degassed THF solution (40 ml) of [Cr(CO)₃(η^6 -di-*ortho*-trimethylsilylanisole)] (3.11 g, 8.00 mmol) at -78 °C. The temperature was increased to -10 °C over 3.5 h. The mixture was cooled to -78 °C, and DMPU (10.30 ml, 84.80 mmol) and propargyl bromide (80 % weight solution in toluene, 8.80 ml, 80.00 mmol) were added sequentially. The solution was slowly warmed to room temperature and stirred overnight. All volatiles were evaporated. The residue was redissolved in THF (40 ml), HCl aq. solution (2M, 16 ml) was added, and the mixture was stirred for 1.5 h. The crude mixture was concentrated and diluted in ether (30 ml). The crude was extracted with ether (3 × 30 ml). The organic layers were washed with brine (3 × 30 ml). All volatiles were evaporated to give the crude product. The crude mixture was dissolved in ether (5 ml) and was absorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (pentane / ether, 98 / 2 → 95 / 05 (R_f = 0.45)) to afford **29** (1.03 g, 55 %) as a yellow oil.



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.16 (s, 9 H, C(TMS)- H_3), 2.03 (bs, 1 H, C(11)-H), 2.42 (m, 6 H, C(4)-H, C(5)-H, C(6)- H_2 , C(9)- H_2), 5.12 (bs, 1 H, C(8)- H_2), 5.14 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.67 (m, 1 H, C(7)-H), 7.12 (s, 1 H, C(3)-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ -1.2, 21.9, 41.4, 43.8, 44.7, 70.9, 81.5, 117.2, 139.2, 142.3, 159.4, 201.7.

IR: 3333 (m), 2955 (m), 1667 (s), 1600 (w), 1367 (w), 1246 (s), 848 (s).

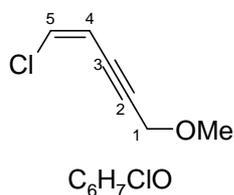
MS (EI): 232 (M+H) (6), 217 (100), 178 (57), 163 (49).

HRMS: $C_{14}H_{21}OSi$, calcd.: 233.1356; found: 233.1367.

1-Chloro-5-methoxy-pent-1-en-3-yne (30)

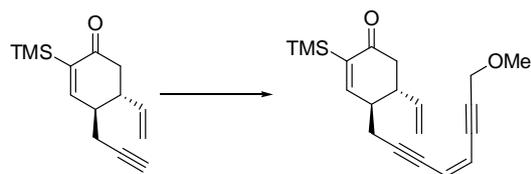


To a suspension of $Pd(PPh_3)_4$ (91 mg, 0.08 mmol) and CuI (43 mg, 0.22 mmol) in degassed ether (40 ml) was added a degassed ether solution (20 ml) of *cis*-1,2-dichloroethylene (2.50 ml, 33.60 mmol), methyl propargyl ether (1.20 ml, 14 mmol) and freshly distilled *n*- $BuNH_2$ (1.40 ml, 14.60 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at rt. An aq. sat. ammonium chloride solution (40 ml) was added and the product was extracted with ether (3×50 ml). The organic layers were washed with water and brine (50 ml) and dried over $MgSO_4$. All volatiles were evaporated. Purification by flash chromatography (pentane / ether, 95 / 5) afforded **30** (1.45 g, 79 %) as a pale yellow liquid.

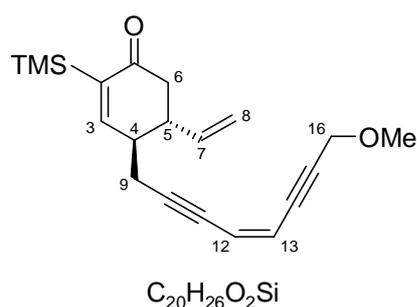


1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.43 (s, 3 H, OMe), 4.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 2 H, C(1)- H_2), 5.92 (dt, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1 H, C(4)-H), 6.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, C(5)-H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 57.9, 60.6, 80.5, 93.6, 111.8, 129.1

4-(8-Methoxy-oct-4-ene-2,6-diynyl)-2-trimethylsilyl-5-vinyl-cyclohex-2-enone (**31**)

To a suspension of Pd(PPh₃)₄ (269 mg, 0.25 mmol) and CuI (136 mg, 0.71 mmol) in degassed toluene (21 ml) was added a degassed toluene solution (11 ml) of **29** (828 mg, 3.56 mmol), **30** (698 mg, 5.34 mmol) and freshly distilled *n*-BuNH₂ (0.53 ml, 5.34 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at rt. An aq. sat. ammonium chloride solution (10 ml) was added and the product was extracted with ether (3 × 20 ml). The organic layers were washed with water and brine (3 × 20 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (1.80 g). Purification by flash chromatography (pentane / ether, 9 / 1 (R_f = 0.18) → 8 / 2) afforded **31** (1.06 g, 83 %) as a pale yellow liquid.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.14 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 2.17 (dd, *J* = 15.9, 11.9 Hz, 1 H, C(9)-H₂), 2.47 (m, 3 H, C(4)-H, C(6)-H₂, C(9)-H₂), 2.72 (m, 2 H, C(5)-H, C(6)-H₂), 3.40 (s, 3 H, OCH₃), 4.26 (s, 2 H, C(16)-H₂), 5.14 (m, 2 H, C(8)-H₂), 5.69 (ddd, *J* = 16.9, 8.3, 10.1 Hz, 1 H, C(7)-H), 5.81 (s, 2 H, C(12)-H, C(13)-H), 7.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H,

C(3)-H).

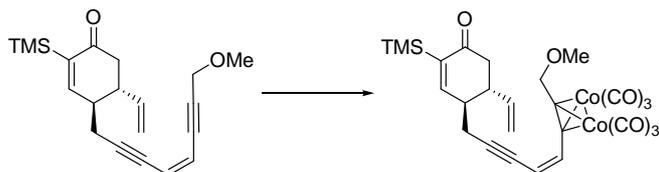
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ -1.5, 23.0, 41.5, 43.6, 44.3, 57.6, 60.4, 80.2, 83.8, 92.2, 95.2, 116.9, 118.46, 119.94, 139.00, 142.04, 159.35, 201.45.

IR: 2956 (w), 2889 (w), 2822 (w), 1664 (s), 1452 (m), 1246 (m), 1103 (m), 907 (m), 839 (s), 775 (s).

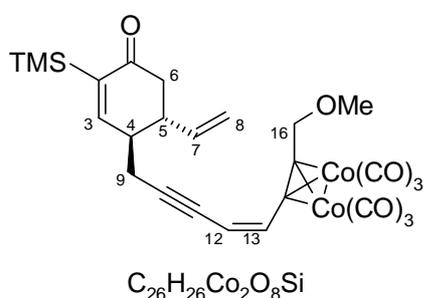
MS (ESI): 349 (M+Na) (100), 327 (M+H) (46).

HRMS: C₂₀H₂₇O₂Si, calcd.: 327.1780; found: 327.1780.

[4-[(6,7- η^2)-8-Methoxy-oct-4-ene-2,6-diynyl]-2-trimethylsilyl-5-vinyl-cyclohex-2-enone]hexacarbonyldicobalt (32)



To a degassed hexane solution (17 ml) of **31** (962 mg, 2.95 mmol) was added dicobalt octacarbonyl (1.10 g, 3.24 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 2 h. The crude mixture was absorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (pentane / ether, 95 / 5 ($R_f = 0.56$)) to afford **32** (1.22 g, 68 %) as a brown oil.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.32 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 2.03 (m, 4 H, C(4)-H, C(5)-H, C(6)-H₂, C(9)-H₂), 2.48 (m, 2 H, C(6)-H₂, C(9)-H₂), 3.20 (s, 3 H, OCH₃), 4.48 (s, 2 H, C(16)-H₂), 4.83 (m, 2 H, C(8)-H₂), 5.24 (m, 1 H, C(7)-H), 5.59 (dt, $J = 2.3, 10.4$ Hz, 1 H, C(12)-H), 6.38 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, C(13)-H), 7.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, C(3)-H).

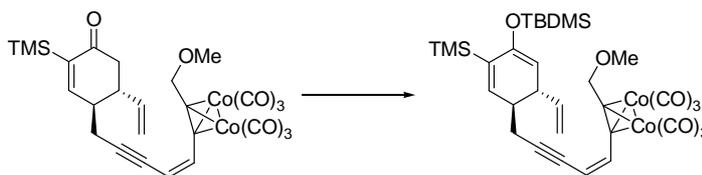
^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ -1.1, 23.7, 41.5, 43.7, 44.8, 58.8, 73.6, 81.6, 82.9, 94.3, 99.4, 113.0, 116.6, 136.1, 139.4, 142.4, 158.2, 199.9.

IR: 2281 (w), 2092 (m), 2054 (s), 2026 (s), 1668 (m), 1331 (w), 1247 (w), 840 (w).

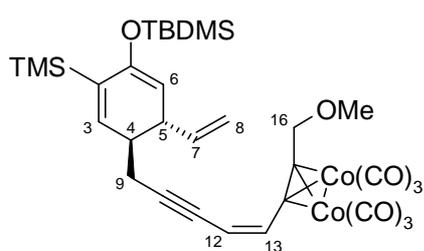
MS (ESI): 631 ($M+NH_4^+$) (10), 582 (20), 554 (3), 526 (10), 498 (33), 470 (60), 442 (57), 414 (100).

HRMS: $C_{26}H_{26}Co_2NaO_8Si$, calcd.: 634.9958; found: 634.9961.

[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanoxy)-5-[(6,7- η^2)-8-methoxy-oct-4-ene-2,6-diyne]-3-trimethylsilyl-6-vinyl-cyclohexa-1,3-diene]hexacarbonyldicobalt (33**)**



To a solution of **32** (1.10 g, 1.80 mmol) and freshly distilled triethylamine (0.51 ml, 3.60 mmol) in dichloromethane (30 ml) was added *tert*-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (0.62 ml, 2.70 mmol). The reaction mixture was stirred 2 h at rt. All volatiles were evaporated to give the crude product (2.41 g). Purification by flash chromatography (pentane / triethylamine, 98 / 2 ($R_f = 0.80$)) afforded **33** (1.26 g, 96 %) as a brown oil.



$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.21 (d, $J = 3.4$ Hz, 6 H, C(TBDMS)- H_3), 0.30 (s, 9 H, C(TMS)- H_3), 0.99 (s, 9 H, C(TBDMS)- H_3), 2.37 (m, 2 H, C(9)- H_2), 2.55 (m, 1 H, C(4)-H), 3.02 (m, 1 H, C(5)-H), 3.22 (s, 3 H, OCH_3), 4.56 (s, 2 H, C(16)- H_2), 4.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, C(6)-H), 4.98 (dd, $J = 10.1, 1.5$ Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.10 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.60 (m, 1 H, C(12)-H), 5.72 (ddd, $J = 17.2, 8.1, 9.9$ Hz, 1 H, C(7)-H), 6.26 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, C(13)-H), 6.33 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H, C(3)-H).

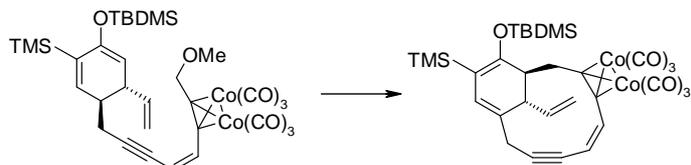
$^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 100 MHz): δ -3.4, -0.1, 19.3, 24.0, 30.6, 39.9, 44.1, 59.1, 73.9, 81.7, 83.5, 95.7, 101.1, 101.9, 113.6, 115.6, 135.9, 139.1, 141.2, 158.5, 200.2.

IR: 2956 (w), 2280 (m), 2091 (m), 2053 (s), 2027 (s), 1619 (w), 1453 (w), 1330 (m), 1260 (w), 812 (m).

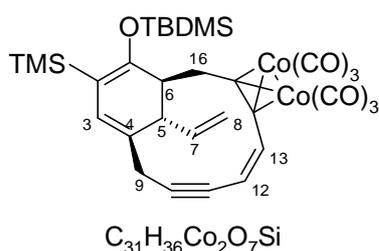
MS (ESI): 727 (M+H) (100).

HRMS: $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{Co}_2\text{NaO}_8\text{Si}_2$, calcd.: 749.0823; found: 749.0806.

[(Z)-11-(tert-Butyl-dimethyl-silanoxy)-12-trimethylsilyl-14-vinyl-bicyclo[8.3.1]tetradeca-5,12-diene-3,7-(6,7- η^2)diyne]hexacarbonyldicobalt (34**)**



To a degassed dichloromethane solution (9 ml) of **33** (88 mg, 0.12 mmol) and DABCO (14 mg, 0.12 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added TiCl_4 (1 M in CH_2Cl_2 , 0.72 ml, 0.72 mmol). The mixture was stirred for 1.5 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, then allowed to reach $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred at this temperature for 45 min. The mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and Et_3N (1.90 ml) was added. The aq. phase was extracted with dichloromethane (3×5 ml). The organic layers were washed with an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (3×15 ml) and dried over MgSO_4 . All volatiles were evaporated to give the crude product (57 mg). Purification by flash chromatography (pentane ($R_f = 0.64$)) afforded **34** (39 mg, 47 %) as a brown oil.

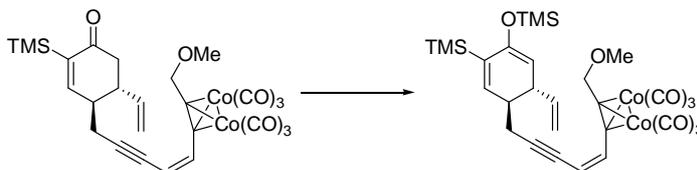


$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.27 (s, 9 H, C(TMS)- H_3), 0.30 (s, 3 H, C(TBDMS)- H_3), 0.40 (s, 3 H, C(TBDMS)- H_3), 1.02 (s, 9 H, C(TBDMS)- H_3), 2.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, C(6)-H), 2.88 (AB syst, $J = 17.6$ Hz, 2 H, C(9)- H_2), 3.23 (dd, $J = 14.4$, 2.5 Hz, 1 H, C(16)- H_2), 3.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, C(5)-H), 3.80 (dd, $J = 14.4$, 11.4 Hz, 1 H, C(16)- H_2), 5.02 (dd, $J = 9.8$, 1.5 Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.22 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.38 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, C(12)-H), 5.82 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H, C(3)-H), 5.92 (ddd, $J = 17.2$, 9.9, 8.3 Hz, 1 H, C(7)-H), 6.32 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, C(13)-H).

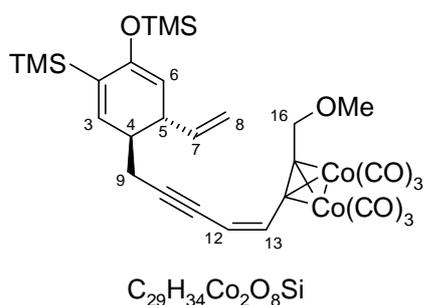
$^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 100 MHz): δ -2.2, -1.1, 0.0, 18.6, 23.2, 26.4, 27.1, 34.0, 43.5, 47.2, 82.8, 86.8, 95.7, 100.4, 110.7, 111.4, 115.8, 124.4, 136.3, 137.7, 160.9.

MS (EI): 695 (M) (18), 586 (22), 446 (38), 414 (60), 304 (100).

[2-(Trimethyl-silanoxy)-5-(6,7- η^2)-8-methoxy-oct-4-ene-2,6-diyanyl-3-trimethylsilanyl-6-vinyl-cyclohexa-1,3-diene]hexacarbonyldicobalt (37)



A degassed dichloromethane solution (8.30 ml) of **32** (306 mg, 0.50 mmol) and freshly distilled triethylamine (0.14 ml, 1 mmol) was stirred for 30 min at rt before addition of trimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (0.14 ml, 0.80 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 h at rt. The mixture was poured into an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (6 ml), and the aq. phase was extracted with dichloromethane (3 × 6 ml). The organic layers were washed with an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (3 × 10 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (334 mg). The residue was co-evaporated several times with benzene to afford **37** (334 mg, 98 %) as a brown oil.

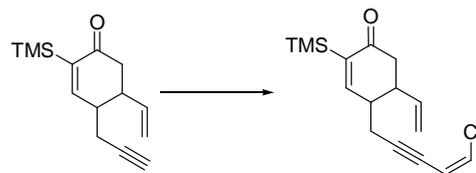


¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ 0.18 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 0.28 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 2.40 (m, 2 H, C(9)-H₂, C(4)-H), 2.54 (m, 1 H, C(9)-H₂), 3.06 (m, 1 H, C(5)-H), 3.22 (s, 3 H, C(17)-H₃), 4.56 (s, 2 H, C(16)-H₂), 4.73 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, C(6)-H), 4.97 (dd, $J = 9.9, 1.5$ Hz, 1 H, C(8)-H₂), 5.10 (d, $J = 17.3$ Hz, 1 H, C(8)-H₂), 5.60 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, C(12)-H), 5.75 (m, 1 H, C(7)-H), 6.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, C(3)-H), 6.33 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H, C(13)-H).

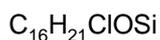
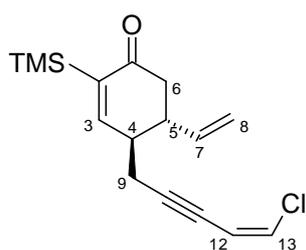
¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ -0.2, 0.5, 24.0, 39.8, 43.8, 59.0, 74.0, 101.2, 113.5, 115.4, 136.0, 140.9, 141.3.

IR: 2957 (w), 2820 (w), 2323 (w), 2091 (m), 2051 (s), 2013 (s), 1670 (w), 1625 (m), 1558 (w), 1417 (w), 1350 (m), 1254 (m), 1207 (m), 1089 (m), 993 (w), 954 (w), 917 (w), 886 (m), 837 (s), 753 (s).

MS (ESI): 686 (M+H) (7), 676 (22), 630 (15), 581 (32), 469 (32), 441 (46), 413 (100).

4-((Z)-5-Chloro-pent-4-en-2-ynyl)-2-trimethylsilyl-5-vinyl-cyclohex-2-enone (38)

To a suspension of Pd(PPh₃)₄ (158 mg, 0.15 mmol) and CuI (79 mg, 0.42 mmol) in degassed toluene (12.50 ml) was added a degassed toluene solution (6.30 ml) of **29** (485 mg, 2.10 mmol), *cis*-1,2-dichloroethylene (0.24 ml, 3.10 mmol) and freshly distilled *n*-BuNH₂ (0.31 ml, 3.10 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at rt. An aq. sat. ammonium chloride solution (10 ml) was added and the product was extracted with ether (3 × 15 ml). The organic layers were washed with water and brine (3 × 15 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (853 mg). Purification by flash chromatography (pentane / ether, 9 / 1 (R_f = 0.42)) afforded **38** (561 mg, 90 %) as a pale yellow oil.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.15 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 2.55 (m, 6 H, C(4)-H, C(5)-H, C(6)-H₂, C(9)-H₂), 5.14 (m, 2 H, C(8)-H₂), 5.69 (ddd, *J* = 16.9, 10.2, 8.3 Hz, 1 H, C(7)-H), 5.84 (m, 1 H, C(12)-H), 6.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, C(13)-H), 7.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, C(3)-H).

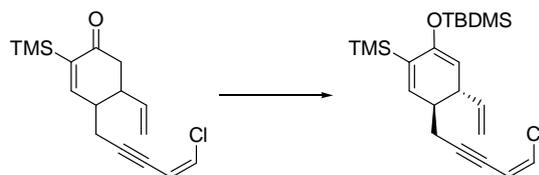
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ -1.3, 23.0, 41.6, 43.8, 44.6, 77.2, 95.8, 112.1, 117.1, 128.1, 139.1, 142.3, 159.5, 201.7.

IR: 2955 (w), 1664 (s), 1592 (m), 1343 (m), 1246 (m), 909 (m), 839 (s), 730 (m).

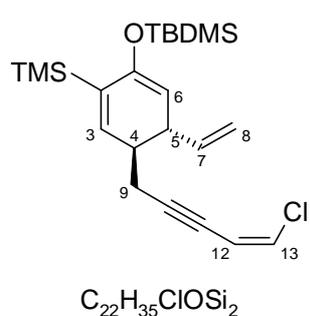
MS (ESI): 291 (56), 289 (100).

HRMS: C₁₆H₂₁ClOSi, calcd.: 292.1050; found: 292.1042.

2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-((Z)-5-chloro-pent-4-en-2-ynyl)-3-trimethylsilyl-6-vinyl-cyclohexa-1,3-dyne (39)



A dichloromethane solution (31 ml) of **38** (550 mg, 1.88 mmol) and freshly distilled triethylamine (0.53 ml, 3.76 mmol) was stirred for 30 min before addition of *tert*-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (0.65 ml, 2.82 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 h at rt. All volatiles were evaporated to give the crude product (1.73 g). Purification by flash chromatography (pentane / triethylamine, 98 / 2 ($R_f = 0.90$)) afforded **39** (582 mg, 76 %) as a yellow oil.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.18 (d, $J = 5.5$ Hz, 6 H, C(TBDMS)- H_3), 0.31 (s, 9 H, C(TMS)- H_3), 0.98 (s, 9 H, C(TBDMS)- H_3), 2.30 (m, 2 H, C(4)-H, C(9)- H_2), 2.46 (m, 1 H, C(9)- H_2), 3.07 (m, 1 H, C(5)-H), 4.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, C(6)-H), 4.93 (dd, $J = 9.8, 1.8$ Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.12 (m, 1 H, C(8)- H_2), 5.41 (dt, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1 H, C(12)-H), 5.70 (m, 2 H, C(7)-H, C(13)-H), 6.32 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H,

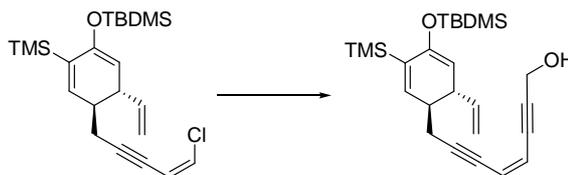
C(3)-H).

^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ -3.8, -0.3, 18.9, 23.0, 26.5, 39.6, 43.8, 77.1, 97.8, 101.7, 112.7, 115.2, 127.4, 138.4, 141.1, 141.2, 152.5.

IR: 3022 (w), 2280 (m), 1400 (m), 1331 (m), 1204 (m), 840 (s).

MS (ESI): 429 (M+Na) (70), 382 (28), 355 (100), 339 (83).

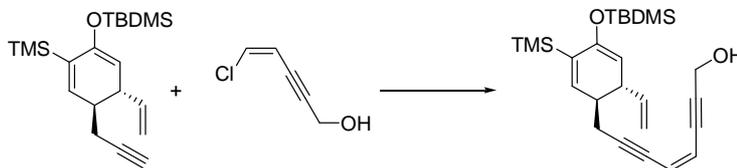
(Z)-8-[4-tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy]-3-trimethylsilyl-6-vinyl-cyclohexa-2,4-dienyl]-oct-4-ene-2,6-diyne-1-ol (40)



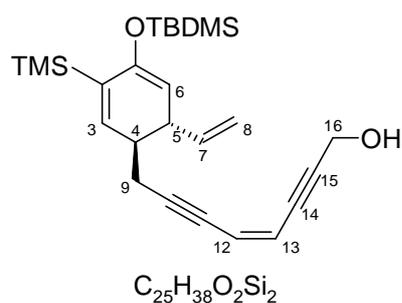
Method A

To a suspension of Pd(PPh₃)₄ (77 mg, 0.07 mmol) and CuI (35 mg, 0.19 mmol) in degassed toluene (8.60 ml) was added a degassed toluene solution (4.30 ml) of **39** (580 mg, 1.43 mmol), propargyl alcohol (0.13 ml, 2.15 mmol) and freshly distilled *n*-BuNH₂ (0.21 ml, 2.15 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at rt. An aq. sat. ammonium chloride solution (10 ml) was added and the product was extracted with ether (3 × 15 ml). The organic layers were washed with water and brine (3 × 15 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (769 mg). Purification by flash chromatography (pentane / triethylamine, 98 / 2 (R_f = 0.13) → pentane / ether, 9 / 1) afforded **40** (164 mg, 27 %) as a pale yellow oil.

Method B



To a suspension of Pd(PPh₃)₄ (81 mg, 0.08 mmol) and CuI (41 mg, 0.21 mmol) in degassed toluene (6.40 ml) was added a degassed toluene solution (3.20 ml) of **41** (371 mg, 1.07 mmol), **42** (0.19 ml, 1.60 mmol) and freshly distilled *n*-BuNH₂ (0.16 ml, 1.60 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at rt. An aq. sat. ammonium chloride solution (10 ml) was added and the product was extracted with ether (3 × 15 ml). Organic layers were washed with water and brine (3 × 15 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (542 mg). Purification by flash chromatography (pentane / triethylamine, 98 / 2 (R_f = 0.13) → pentane / ether, 9 / 1) afforded **40** (364 mg, 80 %) as a pale yellow oil.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.19 (dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz, 6 H, C(TBDMS)- H_3), 0.29 (s, 9 H, C(TMS)- H_3), 0.98 (s, 9 H, C(TBDMS)- H_3), 2.40 (m, 3 H, C(4)-H, C(9)- H_2), 3.16 (m, 1 H, C(5)-H), 4.08 (s, 2 H, C(16)- H_2), 4.79 (m, 1 H, C(6)-H), 4.95 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.13 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.54 (m, 2 H, C(12)-H, C(13)-H), 5.70 (m, 1 H, C(7)-H), 6.26 (bs, 1 H, C(3)-H).

^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ -3.8, -0.3, 18.9, 23.1, 26.6, 39.7, 43.4, 51.6, 80.8, 83.3, 95.5, 97.2, 101.7, 115.2, 118.5, 120.6, 138.5, 141.2, 141.3, 152.5.

IR: 3420 (w), 2954 (m), 2928 (m), 2214 (w), 1623 (s), 1572 (m), 1473 (m), 1407 (m), 1361 (m), 1330 (m), 1245 (s), 1203 (s), 835 (s).

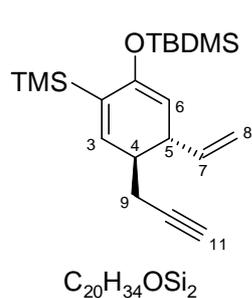
MS (ESI): 449 (M+Na) (22), 427 (M+H) (100), 355 (23).

HRMS: $C_{25}H_{39}O_2Si_2$, calcd.: 427.2483; found: 427.2501.

2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-prop-2-ynyl-3-trimethylsilyl-6-vinyl-cyclohexa-1,3-diene (41)



A degassed dichloromethane solution (81 ml) of **29** (1145 mg, 4.93 mmol) and triethylamine (1.40 ml, 9.85 mmol) was stirred for 30 min before addition of *tert*-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (1.70 ml, 7.39 mmol). After 2 h, all volatiles were evaporated to give the crude product (3.95 g). Purification by flash chromatography (pentane / triethylamine, 98 / 2 ($R_f = 0.97$)) afforded **41** (1.67 g, 98 %) as a yellow oil.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 6 H, C(TBDMS)- H_3), 0.29 (s, 9 H, C(TMS)- H_3), 0.98 (s, 9 H, C(TBDMS)- H_3), 1.80 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H, C(11)-H), 2.10 (m, 1 H, C(9)- H_2), 2.25 (m, 2 H, C(4)-H, C(9)- H_2), 3.02 (dt, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1 H, C(5)-H), 4.75 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, C(4)-H), 4.94 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.06 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.66 (ddd, $J = 16.9, 9.8, 8.1$ Hz, 1 H, C(7)-H), 6.27 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, C(3)-H).

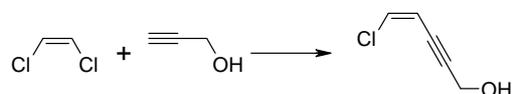
^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ -3.8, -0.3, 18.9, 21.8, 26.6, 39.4, 43.6, 70.7, 82.7, 101.7, 115.1, 128.1, 138.4, 141.1, 152.4.

IR: 3403 (w), 2930 (w), 2280 (m), 1730 (m), 1720 (m), 1618 (m), 1593 (m), 1521 (m), 1456 (m), 1424 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1330 (m), 1230 (s), 1158 (s), 1056 (m), 1025 (m), 768 (m), 741 (m).

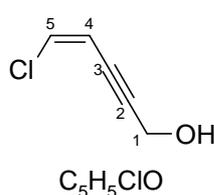
MS (ESI): 347 (M+H) (100).

HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{OSi}_2$, calcd.: 347.2226; found: 347.2230.

(Z)-5-Chloro-pent-4-en-2-yn-1-ol (42)⁷

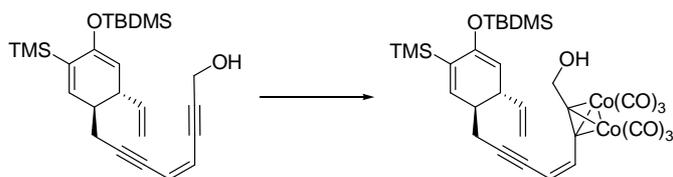


To a suspension of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (194 mg, 0.18 mmol) and CuI (91 mg, 0.48 mmol) in degassed ether (83.50 ml) was added a degassed ether solution (41.50 ml) of *cis*-1,2-dichloroethylene (5.40 ml, 73 mmol), propargylalcohol (1.77 ml, 30 mmol) and freshly distilled *n*- BuNH_2 (3.10 ml, 31.20 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at rt. An aq. sat. ammonium chloride solution (80 ml) was added and the product was extracted with ether (3×80 ml). The organic layers were washed with water and brine (3×80 ml) and dried over MgSO_4 . All volatiles were evaporated to give the crude product (3.93 g). Purification by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 8 / 2 ($R_f = 0.29$)) afforded **42** (2.95 g, 84 %) as a yellow liquid.

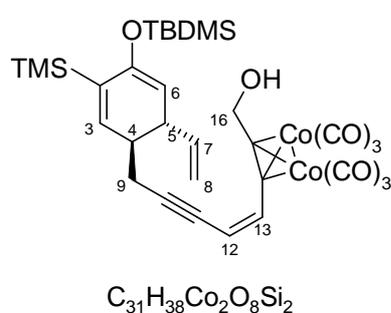


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H, OH), 4.46 (AB syst, 2 H, C(1)- H_2), 5.91 (dt, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1 H, C(4)-H), 6.41 (d, $J = 7.5$ Hz 1 H, C(5)-H).

[4-[(6,7- η^2)-8-Methoxy-oct-4-ene-2,6-diynyl]-2-trimethylsilylanyl-5-vinyl-cyclohex-2-enone]hexacarbonyldicobalt (43**)⁸**



To a degassed hexane solution (1.10 ml) of **40** (164 mg, 0.38 mmol) was added a hexane solution (1.10 ml) of dicobalt octacarbonyl (143 mg, 0.42 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 2 h at rt. All volatiles were evaporated to give the crude product (312 mg). Purification by flash chromatography (pentane / triethylamine, 98 / 2 ($R_f = 0.30$)) afforded **43** (203 mg, 75 %) as a brown oil.



¹H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.20 (s, 6 H, C(TBDMS)-H₃), 0.31 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 0.99 (s, 9 H, C(TBDMS)-H₃), 2.40 (m, 3 H, C(4)-H, C(9)-H₂), 3.03 (m, 1 H, C(5)-H), 4.78 (m, 3 H, C(6)-H, C(16)-H₂), 4.99 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, C(8)-H₂), 5.12 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H, C(8)-H₂), 5.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 1 H, C(12)-H), 5.73 (m, 1 H, C(7)-H), 6.21 (bs, 1 H, C(13)-H),

6.24 (s, 1 H, C(3)-H).

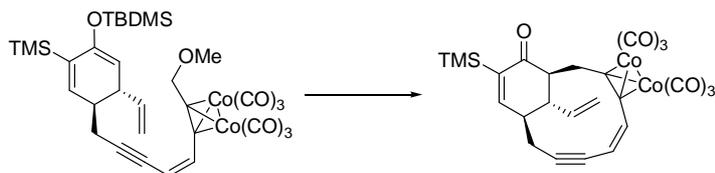
¹³C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ -3.6, -0.4, 18.9, 26.6, 39.5, 43.5, 64.5, 101.5, 113.0, 115.2, 136.0, 140.7, 140.8 (quaternary carbon missing).

IR: 2280 (s), 2055 (m), 2026 (m), 1618 (m), 1454 (m), 1330 (s), 1162 (w).

MS (ESI): 713 (M+H) (13), 676 (22), 545 (30), 355 (45), 339 (100).

HRMS: $C_{31}H_{39}Co_2O_8Si_2$, calcd.: 713.0841; found: 713.0878.

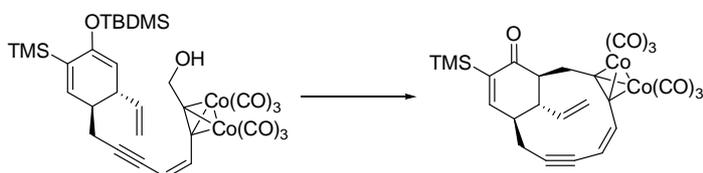
[(Z)-12-Trimethylsilylanyl-14-vinyl-bicyclo[8.3.1]tetradeca-5,12-diene-3,7-(6,7- η^2)-diyne-11-one]hexacarbonyldicobalt (35**)**



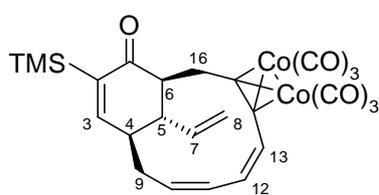
Method A

To a dichloromethane solution (2 ml) of DABCO (17 mg, 0.15 mmol) at 0 °C was added TiCl_4 (0.33 ml, 0.30 mmol). The resulting yellow suspension was added *via* a cannula to a cooled (-80 °C) dichloromethane solution (2 ml) of **33** (73 mg, 0.10 mmol). The mixture was stirred for 1 h at -80 °C, allowed to reach -50 °C and stirred at this temperature for 40 min. The mixture was poured into ice / water (4 ml), and the aq. phase was extracted with dichloromethane (3 \times 5 ml). The organic layers were washed with an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (3 \times 15 ml) and dried over MgSO_4 . All volatiles were evaporated to give the crude product (52 mg). Purification by flash chromatography (pentane (R_f = 0.21) \rightarrow pentane / dichloromethane, 8 / 2) afforded **35** (27 mg, 46 %) as a brown oil.

Method B



To a stirred solution of **43** (3.09 g, 4.33 mmol) in dry dichloromethane (419 ml), under N_2 , at -15 °C, was added dropwise *via* a syringe a solution of 2,6-di-*t*-butyl-4-methylpyridine (13.34 g, 64.96 mmol) in dichloromethane (47 ml) followed by trifluoromethyl sulfonic anhydride (5.03 ml, 30.31 mmol). The resulting brown solution was stirred at -10 °C for 15 min and quenched with an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (150 ml). The aq. phase was extracted with dichloromethane (3 \times 150 ml). The organic layers were washed with an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (3 \times 150 ml) and dried over MgSO_4 . All volatiles were evaporated to give the crude product. Purification by flash chromatography (pentane (R_f = 0.21) \rightarrow pentane / dichloromethane, 8 / 2) afforded **35** (956 mg, 38 %) as a brown oil.



$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.24 (s, 9 H, C(TMS)- H_3), 2.02 (m, 1 H, C(9)- H_2), 2.15 (m, 1 H, C(4)-H), 2.30 (m, 1 H, C(9)-

H₂), 2.74 (m, 1 H, C(6)-H), 3.48 (m, 2 H, C(16)-H₂, C(5)-H), 3.52 (m, 1 H, C(16)-H₂), 4.90 (m, 2 H, C(8)-H₂), 5.28 (dt, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1 H, C(12)-H), 5.66 (ddd, $J = 17.1, 10.6, 6.6$ Hz, 1 H, C(7)-H), 6.29 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H, C(13)-H), 6.55 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, C(3)-H).

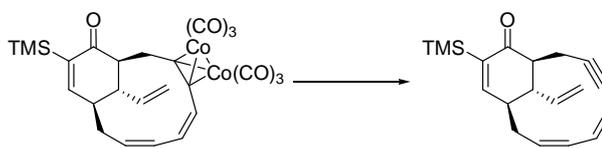
¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ -1.3, 26.3, 38.6, 39.5, 39.7, 52.0, 109.5, 115.0, 140.1, 141.6.

IR: 2280 (s), 1618 (s), 1454 (m), 1330 (s), 1162 (w), 812 (s).

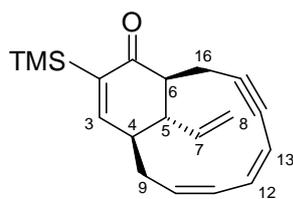
MS (ESI): 598 (M+NH₄⁺) (100), 581 (M+H) (40).

HRMS: C₂₅H₂₃Co₂O₇Si, calcd.: 580.9877; found: 580.9859.

(Z)-12-Trimethylsilyl-14-vinyl-bicyclo[8.3.1]tetradeca-5,12-diene-3,7-diyne-11-one (44)



To a solution of **35** (143 mg, 0.25 mmol) in THF (18.50 ml) at 0 °C was added a solution of iodine (938 mg, 3.70 mmol) in THF (13 ml) *via* a cannula. The resulting solution was warmed to rt and stirred for 2 h protected from light. The mixture was poured into an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (60 ml), aq. sodium thiosulfate solution (1 M, 60 ml) and ether (120 ml). The aq. phase was extracted with ether (3 × 120 ml). The organic layers were washed with brine (3 × 120 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated in vacuo to give the crude product (197 mg). Purification by flash chromatography (pentane / ether, 95 / 05 (R_f = 0.36)) afforded **44** (69 mg, 94 %) as a yellow oil.



$C_{19}H_{22}OSi$

1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.33 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 1.96 (m, 3 H, C(4)-H, C(6)-H, C(9)-H₂), 2.35 (dd, $J = 16.9, 4.3$ Hz, 1 H, C(16)-H₂), 2.53 (dd, $J = 17.2, 4.5$ Hz, 1 H, C(9)-H₂), 3.21 (ddd, $J = 16.9, 3.3, 2.0$ Hz, 1 H, C(16)-H₂), 4.12 (q, $J = 8.8$ Hz, 1 H, C(5)-H), 4.84 (m, 2 H, C(8)-H₂), 5.29 (m, 3 H, C(7)-H, C(12)-H, C(13)-H), 6.49 (d, $J = 2.8$, 1 H, C(3)-H).

^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ -1.1, 23.5, 25.9, 38.2, 42.8, 46.7, 83.4, 84.2, 95.8, 97.7, 116.5, 120.8, 122.3, 140.7, 143.7, 158.3, 200.1.

IR: 2280 (s), 1656 (m), 1611 (m), 1450 (m), 1328 (s), 822 (s).

MS (ESI): 295 (M+H) (95), 279 (100).

HRMS: $C_{19}H_{22}OSiNa$, calcd.: 317.1337; found: 317.1335.

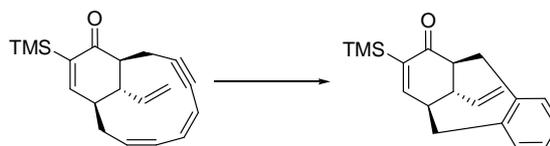
Elemental analysis (%): $C_{19}H_{22}OSiNa$, calcd.: C 77.23, H 7.85; found: C 76.28, H 7.57.

Mp: 96-99 °C

IV.2.c. Bergman cyclization

The complex $[Ru(Cp^*)(MeCN)_3]PF_6^{9-11}$ was synthesized according to literature procedures.

12-Trimethylsilyl-14-vinyl-tricyclo[8.3.1.0]tetradeca-3(8),4,6,12-tetraen-11-one (44)



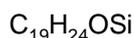
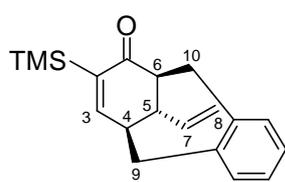
Method A

A solution of **44** (26 mg, 0.09 mmol) in 1,4-cyclohexadiene (2.60 ml) under N_2 was heated in a sealed tube for 7 days. All volatiles were evaporated to give the crude product (30 mg). Purification by flash chromatography (pentane / ether, 95 / 05 ($R_f = 0.38$)) afforded **50** (24 mg, 92 %) as a pale yellow solid.

Method B

A solution of **44** (10 mg, 0.034 mmol) in 1,4-cyclohexadiene (1 ml) and DMF (0.50 ml) under N_2 was subjected to microwave irradiation in a sealed tube for 2 h (180 °C). All volatiles were

evaporated in vacuo to give the crude product. Purification by flash chromatography (pentane / ether, 95 / 05 (R_f = 0.38)) afforded **50** (17 mg, quant) as a pale yellow solid.



¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ -0.01 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 2.39 (m, 2 H, C(4)-H, C(5)-H), 2.69 (m, 4 H, C(9)-H₂, C(10)-H₂, C(6)-H), 2.99 (dd, J = 14.3, 7.5 Hz, 1 H, C(10)-H₂), 4.91 (m, 2 H, C(8)-H), 5.85 (ddd, J = 17.3, 10.5, 6.4 Hz, 1 H, C(7)-H), 6.33 (dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 1 H, C(3)-H), 6.68 (m, 1 H, C(arom)-H), 6.90 (m, 3 H, C(arom)-H).

¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ -1.5, 38.0, 41.0, 41.2, 47.7, 53.2, 114.8, 126.9, 128.6, 129.6, 131.2, 141.7, 156.0.

IR: 2921 (m), 1651 (s), 1589 (m), 1491 (w), 1456 (w), 1348 (m), 1338 (m), 1241 (m), 1218 (m), 1124 (w), 985 (w), 918 (m), 856 (s), 834 (s), 744 (s).

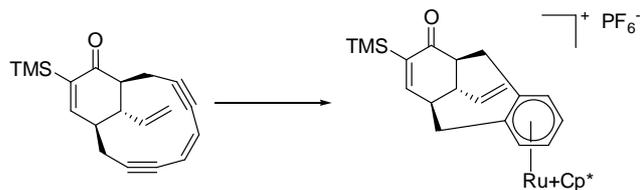
MS (ESI): 297 (M+H) (100).

HRMS: C₁₉H₂₄NaOSi, calcd.: 319.1488; found: 319.1491.

Rate of aromatization of 44

A solution of **44** (51 mg, 0.17 mmol) and pyrene (9 mg, 0.04 mmol) in 1,4-cyclohexadiene (5 ml) under N₂ was heated in a sealed tube. After the appropriate reaction time the sealed tube was cooled in water and opened under N₂. An aliquot of 100 μ l was taken out and all volatiles were evaporated. The residue was dissolved in pentane (1 ml), and the solution was analyzed by HPLC (column SiO₂ SPHERI5, solvent hexane / isopropanol (99:1); flow rate 1 ml / min, detector UV, λ = 245; sample loop 5 μ l). The concentration of **44** and **45** was determined as the area ratio of the peaks corresponding to **44** / **45** and the internal standard.

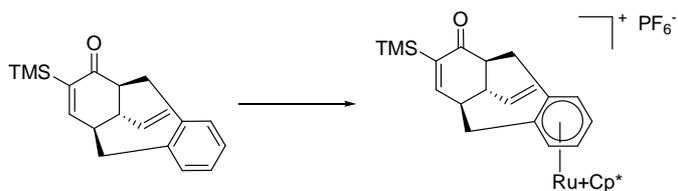
[Ru(η^5 -pentamethylcyclopentadiene)(12-trimethylsilyl-14-vinyl-tricyclo[8.3.1.0]tetradeca-3(8),4,6,12-tetraen-11-one)]PF₆ complex (47**)**



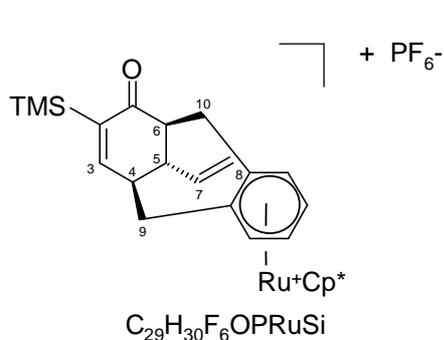
Method A

44 (29 mg, 0.10 mmol), [Ru(Cp*)(MeCN)₃]PF₆ (50 mg, 0.10 mmol) and LiCl (4 mg, 0.10 mmol) were dissolved in degassed THF (2.40 ml). The solution was stirred for 7 h at rt. All volatiles were evaporated in vacuo. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (2 ml) and filtered through celite, affording the crude product (117 mg). Crystallization with CH₂Cl₂ and ether failed as a brown solid.

Method B



44 (50 mg, 0.17 mmol) and [Ru(Cp*)(MeCN)₃]PF₆ (53 mg, 0.11 mmol) were dissolved in degassed THF (3.60 ml). The solution was stirred for 18 h at rt. All volatiles were evaporated in vacuo. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (2 ml) and filtered through celite, affording the crude product (65 mg). Crystallization with CH₂Cl₂ / ether (1 / 1) gave **47** (32 mg, 28 %) as a brown solid.



¹H NMR (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ -0.16 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 1.89 (s, 15 H, C(Cp*)-H₃), 2.80 (m, 4 H, C(H)-5, C(6)-H, C(9)-H₂), 3.00 (m, 3 H, C(4)-H, C(10)-H₂), 5.06 (m, 2 H, C(8)-H₂), 5.37 (d, J = 5.6 Hz, 1 H, C(arom)-H), 5.43 (d, J = 5.6 Hz, 1 H, C(arom)-H), 5.57 (m, 2 H, C(arom)-H), 5.81 (ddd, J = 17.1, 10.6, 6.6 Hz, C(7)-H), 6.79 (dd, J = 5.8, 1.8 Hz, 1 H, C(3)-H).

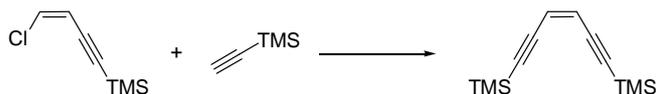
¹³C NMR (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ -1.5, 10.6, 37.0, 37.2, 37.4, 46.8, 53.3, 87.1, 87.1, 89.4, 90.2, 96.5, 100.2, 103.1, 116.4, 140.3, 146.0, 156.6, 201.2.

IR: 2916 (m), 1657 (s), 1588 (m), 1451 (m), 1388 (m) 1334 (w), 1246 (s), 1207 (w), 1142 (m), 1074 (w), 1031 (m), 995 (w), 927 (m), 833 (s), 742 (s), 699 (s).

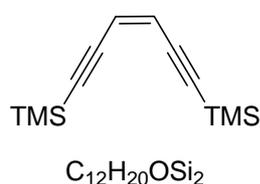
MS (ESI): 533 (M+H) (100).

HRMS: C₂₉H₃₉OSiRu, calcd.: 533.1808; found: 533.1794.

(Z)-1,6-Bis-trimethylsilyl-hex-3-ene-1,5-diyne (50)¹²

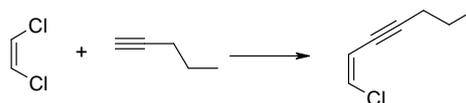


To a suspension of Pd(PPh₃)₄ (562 mg, 0.52 mmol) and CuI (283 mg, 1.49 mmol) in degassed ether (20.50 ml) was added a degassed ether solution (10.50 ml) of ethynyltrimethylsilane (1.10 ml, 7.44 mmol), **15** (1.65 ml, 10.40 mmol) and freshly distilled *n*-BuNH₂ (1.10 ml, 11.16 mmol). The reaction mixture was stirred for 19 h at rt. An aq. sat. ammonium chloride solution was added and the product was extracted with ether (3 × 20 ml). The organic layers were washed with brine (2 × 20 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated and the crude mixture (2.50 g) was absorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (pentane / ether, 95 / 5) to afford **50** (1.70 g, quant) as a yellow liquid.



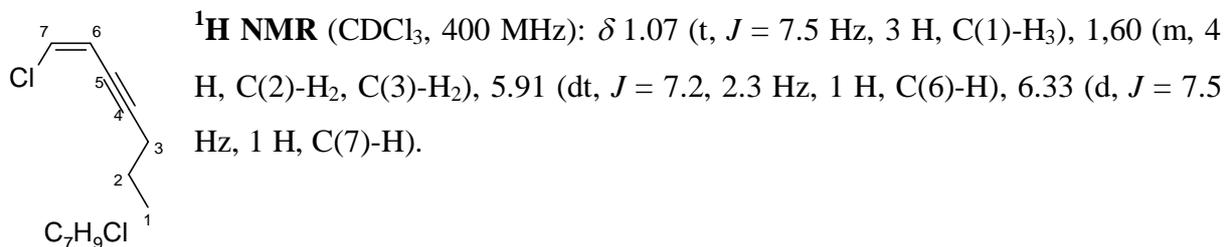
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.21 (s, 18 H, C(TMS)-H₃), 5.88 (s, 2 H, CH).

(Z)-1-Chloro-hept-1-en-3-yne (52)

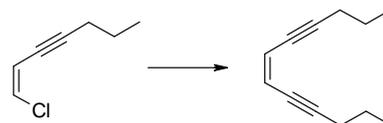


To a suspension of Pd(PPh₃)₄ (130 mg, 0.12 mmol) and CuI (61 mg, 0.32 mmol) in degassed toluene (50 ml) was added a degassed toluene solution (30 ml) of *cis*-1,2-dichloroethylene (3.60 ml, 48 mmol), pentyne (1.97 ml, 20 mmol) and freshly distilled *n*-BuNH₂ (2.06 ml, 20.80 mmol). The reaction mixture was stirred for 19 h at rt. An aq. sat. ammonium chloride solution was added and the product was extracted with ether (3 × 60 ml). The organic layers

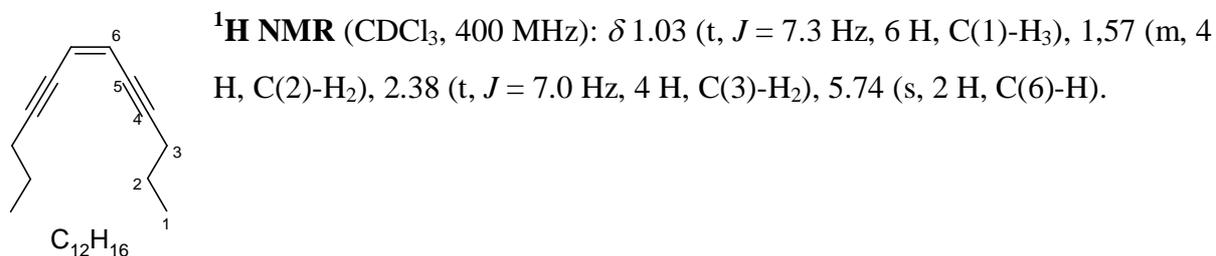
were washed with brine (3×60 ml) and dried over MgSO_4 . All volatiles were evaporated and the crude mixture was filtrated through celite and washed with ether to afford **52** (2.57 g) as a yellow liquid.

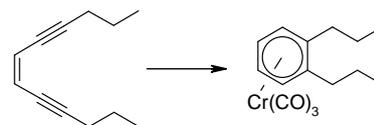


(Z)-Dodec-6-ene-4,8-diyne (53)

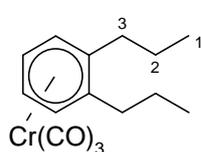


To a suspension of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 g, 0.94 mmol) and CuI (810 mg, 2.68 mmol) in degassed toluene (40 ml) was added a degassed toluene solution (20 ml) of **52** (2.56 ml, 20 mmol), pentyne (1.32 ml, 13.40 mmol) and freshly distilled $n\text{-BuNH}_2$ (2 ml, 20 mmol). The reaction mixture was stirred for 19 h at rt. An aq. sat. ammonium chloride solution was added and the product was extracted with ether (3×50 ml). The organic layers were washed with brine (2×50 ml) and dried over MgSO_4 . All volatiles were evaporated and the crude mixture was purified by flash chromatography (pentane) to afford **53** (2.35 g, quant) as a yellow liquid.

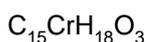


[Cr(tricarbonyl)(η^6 -1,2-dipropyl-benzene)] complex (54)

Under N_2 , **53** (40 mg, 0.25 mmol) and $[Cr(CO)_3(\text{naphthalene})]$ complex (67 mg, 0.50 mmol) were dissolved in degassed 1,4-cyclohexadiene (1.90 ml). THF (0.60 ml) was added. The reaction mixture was stirred for 8 h protected from light. All volatiles were evaporated and the crude mixture was purified by flash chromatography (pentane \rightarrow pentane / ether, 95 / 5 ($R_f = 0.63$)) to afford **54** (54 mg, 72 %) as a yellow solid.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 6 H, C(1)- H_3), 1.19 (m, 4 H, C(2)- H_2), 1.86 (m, 2 H, C(3)- H_2), 2.11 (m, 2 H, C(3)- H_2), 4.48 (m, 4 H, C(arom)-H).



^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 14.4, 24.6, 34.2, 92.1, 94.1, 112.1, 234.6.

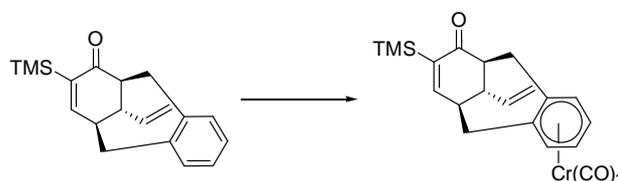
IR: 2962 (w), 2931 (w), 2873 (w), 1952 (s), 1858 (s), 1456 (w), 1417 (w), 1380 (w) 1261 (w) 1089 (w), 1020 (w), 820 (w), 747 (w), 664 (s), 629 (s) cm^{-1} .

MS (ESI): 299 (M+H) (100).

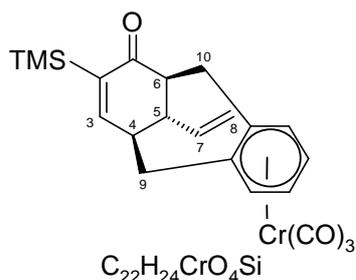
HRMS: $C_{15}CrH_{18}O_3$, calcd.: 298.06610; found: 298.06562.

Elemental analysis (%): $C_{15}CrH_{18}O_3$, calcd.: C 60.40, H 6.08; found: C 60.39, H 5.86.

mp: 42-43 $^{\circ}C$.

[Cr(tricarbonyl)(12-trimethylsilyl-14-vinyl-tricyclo[8.3.1.0]tetradeca-3(8),4,6,12-tetraen-11-one)] complex (55)

Under N_2 , **44** (29 mg, 0.10 mmol) and $[Cr(CO)_3(\text{naphthalene})]$ complex (54 mg, 0.20 mmol) were dissolved in degassed 1,4-cyclohexadiene (0.76 ml). THF (0.24 ml) was added. The reaction mixture was stirred for 6 h protected from light at rt. All volatiles were evaporated and the crude mixture (131 mg) was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 95 / 5) to afford **55** (31 mg, 59 %) as a yellow solid.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ -0.05 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 1.95 (dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 1 H, C(9)-H₂), 2.04 (m, 1 H, C(5)-H), 2.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 1 H, C(4)-H), 2.29 (m, 1 H, C(10)-H₂), 2.30 (m, 2 H, C(6)-H, C(10)-H₂), 2.65 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H, C(9)-H₂), 4.12 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1 H, C(arom)-H), 4.31 (m, 3 H, C(arom)-H), 4.82 (m, 2 H, C(8)-H₂), 5.53 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 6.4$ Hz, 1 H, C(7)-H), 6.16 (dd, $J = 5.7, 1.5$ Hz, 1 H, C(3)-H).

^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ -1.2, 38.2, 39.5, 39.5, 47.8, 52.8, 91.5, 91.6, 94.4, 96.7, 108.4, 110.7, 115.7, 140.9, 145.3, 155.7, 201.1, 233.7, 234.0.

IR: 3087 (w), 2953 (w), 2922 (w), 1957 (s), 1869 (s), 1655 (m), 1589 (w), 1443 (w), 1351 (w), 1333 (w), 1246 (m), 1145 (w), 1033 (w), 836 (m), 665 (m), 626 (m).

MS (ESI): 433 (M+H) (70), 323 (100), 313 (62), 295 (64).

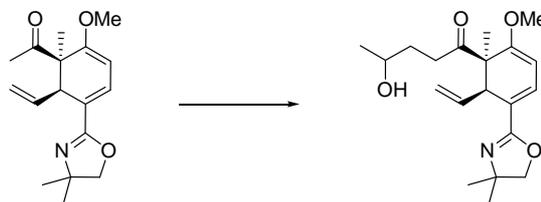
HRMS: $C_{22}H_{25}CrO_4Si$, calcd.: 433.0927; found: 433.1002.

IV.3. Experimental part related to chapter III

Products **75**, **63**, **71**¹³ and the Hoveyda-Grubbs catalyst¹⁴⁻¹⁶ were synthesized according to literature procedures.

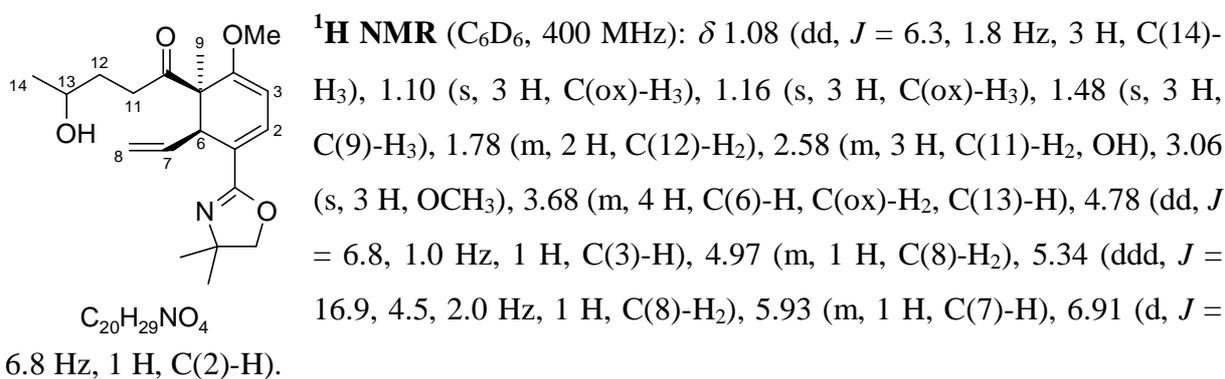
IV.3.a. First strategy

1-[5-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-methoxy-1-methyl-6-vinyl-cyclohexa-2,4-dienyl]-4-hydroxy-pentan-1-one (77)



Hexane solution (10 ml) of *n*-butyllithium (1.6 M in hexane, 0.75 ml, 1.20 mmol) and hexamethyl disilazane (0.26 ml, 1.20 mmol) was stirred for 10 min at -20 °C. The resulting white suspension was allowed to warm up to -10 °C and a toluene (1.50 ml) solution of **71** (298 mg, 1 mmol) was added over 25 min at -10 °C. The mixture was allowed to warm up to 0 °C and stirred for 30 min at this temperature. A freshly distilled propylene oxide (0.18 ml,

2.50 mmol) was added over 10 min and the resulting reaction mixture was treated at 0 °C with $Y(OTf)_3$ (54 mg, 0.10 mmol). The reaction mixture was stirred for 22 h at 0 °C then allowed to warm up to rt. The reaction mixture was diluted with ether (5 ml) and treated with an aq. sat. ammonium chloride solution (5 ml). The aq. phase was extracted with ether (3 × 10 ml). The organic layers were washed with water (3 × 10 ml) and dried over $MgSO_4$. All volatiles were evaporated to give the crude product (394 mg). Purification by flash chromatography (cyclohexane / ethylacetate, 3 / 7 ($R_f = 0.25$)) afforded **77** (207 mg, 60 %) as a pale yellow solid.



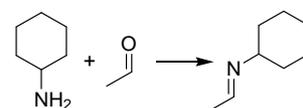
^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 20.7, 24.1, 28.4, 28.6, 33.8, 40.2, 50.9, 55.0, 58.0, 67.6, 78.5, 93.8, 117.3, 118.8, 127.9, 135.7, 161.4, 165.4, 210.2, 210.4.

IR: 2964 (m), 2411 (m), 2280 (s), 1707 (m), 1608 (m), 1570 (s), 1454 (m), 1330 (s), 1227 (m), 1064 (m), 1001 (m), 957 (s), 812 (s).

MS (ESI): 348 (100).

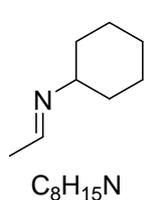
HRMS: $C_{20}H_{30}NO_4$, calcd.: 348.2174; found: 348.2162.

N-ethylidenecyclohexylamine (**81**)¹⁷



In a dry round-bottom flask, under N_2 , was introduced cyclohexylamine (11.30 ml, 100 mmol). This amine was cooled down to -20 °C and acetaldehyde (5.60 ml, 100 mmol) was added dropwise over a 15 min period. During the initial phase of the addition, a white solid precipitated out but redissolved as the addition continued. After 45 min of stirring at -20 °C, a large amount of white solid separated and further stirring was not possible. The resulting mixture was allowed to stand at -20 °C for 15 min before 1.5 g of anhydrous sodium sulfate

were added and the mixture was allowed to melt by warming to rt. After gravity filtration, the residue was washed with Et₂O (2 ml). The crude product (21.85 g) was distilled under reduced pressure (bp 54-55 °C, 16 mm Hg) to afford **81** (5.03 g, 40 %) as a colorless liquid.



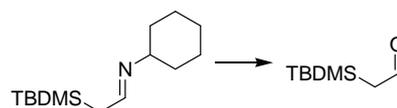
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.35 (m, 10H, C(Cy)-H₂), 1.92 (d, *J* = 4.9 Hz, 3 H, CH₃), 2.91 (m, 1 H, CH), 7.71 (q, *J* = 4.9 Hz, 1 H, CH=N).

[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyl)-eth-(*E*)-ylidene]-cyclohexylamine (82)¹⁸



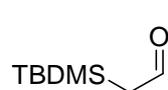
In dry glassware under N₂, freshly distilled di-*iso*-propylamine (3.50 ml, 48.20 mmol) was dissolved in THF (63 ml). This mixture was cooled down to 0 °C and *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 25.90 ml, 41.40 mmol) was added slowly at this temperature. The mixture was stirred for 15 min at 0 °C. To this LDA solution, was added **81** (5.03 g, 40.20 mmol) at 0 °C. This mixture was cooled down to -78 °C and *tert*-butyldimethylsilyl (1 M in THF, 40.30 ml, 40.30 mmol) was added at this temperature. The reaction mixture was warmed to 0 °C over 3.5 h, then poured into water (100 ml) and extracted with ether (3 × 100 ml). The organic layers were washed with brine (3 × 70 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (9.60 g) as a yellow liquid, which was used in the next step without purification.

(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyl)-acetaldehyde (83)¹⁹

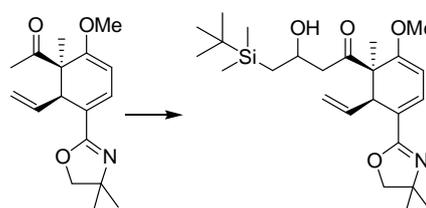


To a solution of crude **82** (9.60 g, 40.20 mmol) in CH₂Cl₂ (81 ml) was added acetic acid (1 M in water, 40.20 ml, 40.20 mmol) and the mixture was stirred for 5 min at rt. The aq. phase was extracted with ether (3 × 80 ml). The organic layers were washed with an aq. sat. solution of sodium bicarbonate and water (3 × 40 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (5.55 g). The crude was distilled under reduced pressure

(bp 50 °C, 1.5 10⁻² mm) to afford **83** (4.52 g, 71 % over two steps) as a colorless liquid. **83** should be stored under N₂.

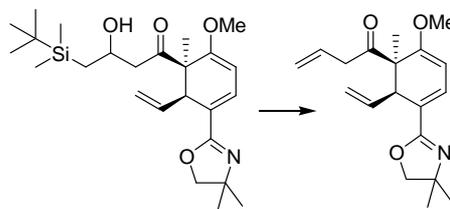
 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.09 (s, 6 H, C(TMDMS)-H₃), 0.91 (s, 9 H, C(TBDMS)-H₃), 2.27 (d, *J* = 4.3 Hz, 2 H, CH₂), 9.68 (t, *J* = 4.3 Hz, 1 H, CH=O).
C₈H₁₈OSi

4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-1-[5-(4,4-dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-methoxy-1-methyl-6-vinyl-cyclohexa-2,4-dienyl]-3-hydroxy-butan-1-one (84):

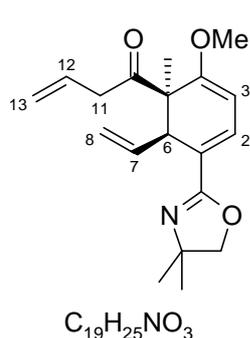


In dry glassware under N₂, freshly distilled diisopropylamine (44 μl, 0.60 mmol) was dissolved in THF (0.20 ml). This mixture was cooled down to 0 °C and *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 0.38 ml, 0.60 mmol) was added slowly at this temperature. This mixture was stirred for 15 min at 0 °C. After cooling down to -78 °C, the mixture was added *via* a cannula to a THF (0.30 ml) solution of **71** (145 mg, 0.50 mmol). After 1 h at -78 °C, **83** (95 mg, 0.60 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 3 h at -78 °C. The reaction was quenched by adding an aq. sat. ammonium chloride solution (2 ml). The aq. phase was extracted with ether (3 × 2 ml). The organic layers were washed with an aq. sat. ammonium chloride solution (2 ml) and water (2 ml) and dried over Na₂SO₄. All volatiles were evaporated to afford the crude product (223 mg) as a yellow oil, which was used next step without purification.

1-[5-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-methoxy-1-methyl-6-vinyl-cyclohexa-2,4-dienyl]-but-3-en-1-one (70)



In dry glassware under N₂, to an ice cold solution of crude **71** (223 mg, 0.50 mmol) in CH₂Cl₂ (10.90 ml) was added BF₃·OEt₂ (0.79 ml, 6.23 mmol). The mixture was stirred for 45 min at 0 °C and then added to an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (6 ml). The aq. phase was extracted with ether (3 × 15 ml). The organic layers were washed with brine (2 × 15 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (173 mg). Purification by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 1 / 1 (R_f = 0.5)) afforded **70** (89 mg, 56 %) as a yellow oil.



¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 1.10 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.16 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.45 (s, 3 H, C(9)-H₃), 2.97 (s, 3 H, OCH₃), 3.17 (tdd, *J* = 17.4, 6.6, 1.5 Hz, 2 H, C(11)-H₂), 3.65 (dd, *J* = 10.5, 7.9 Hz, 2 H, C(ox)-H₂), 3.78 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, C(6)-H), 4.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, C(3)-H), 5.00 (m, 3 H, C(8)-H₂, C(13)-H₂), 5.32 (dd, *J* = 17.0, 1.9 Hz, 1 H, C(8)-H), 5.86 (m, 1 H, C(7)-H), 6.13 (ddt, *J* = 17.0, 10.5, 6.8 Hz, 1 H, C(12)-H), 6.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, C(2)-H).

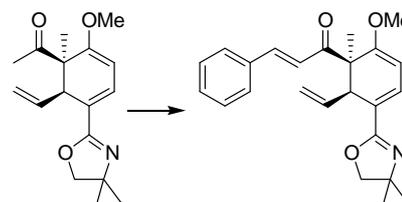
¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 20.8, 28.4, 28.6, 48.3, 50.9, 54.8, 58.0, 67.7, 78.4, 93.8, 117.3, 117.7, 119.0, 127.0, 132.7, 135.4, 161.1, 164.9, 207.2.

IR: 2966 (m), 1709 (s), 1608 (s), 1570 (s), 1463 (w), 1342 (w), 1257 (s), 1245 (s), 1039 (m), 1002 (m).

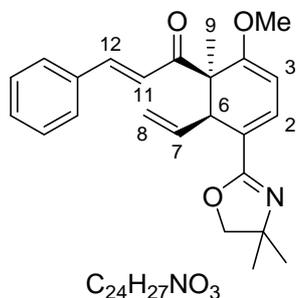
MS (ESI): 338 (M+Na) (16), 330 (M+NH₄⁺) (15), 316 (M+H) (100), 290 (50), 284 (42).

HRMS: C₁₉H₂₆NO₃, calcd.: 319.1907; found: 319.1921.

(E)-1-[(1R,6R)-5-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-methoxy-1-methyl-6-vinyl-cyclohexa-2,4-dienyl]-3-phenyl-propenone (86):



KHMDS (0.5 M in toluene, 1.20 ml, 0.60 mmol) was added slowly to a THF (0.25 ml) solution of **71** (145 mg, 0.50 mmol) at -50 °C. After 1 h at -50 °C, freshly distilled benzaldehyde (61 μ l, 0.60 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 3 h at -50 °C. The reaction was quenched by adding an aq. sat. ammonium chloride solution. The aq. phase was extracted with ether (3 \times 2 ml). The organic layers were washed with an aq. sat. ammonium chloride solution (2 ml) and water (2 ml) and dried over Na₂SO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (231 mg). Purification by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 7 / 3 (R_f = 0.67 for cyclohexane / ethyl acetate, 1 / 1)) afforded **86** (141 mg, 75 %) as a yellow oil.



¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 1.10 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.17 (s, 3 H, C(9)-H₃), 1.66 (s, 3 H, C(9)-H₃), 3.00 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (m, 2 H, C(ox)-H₂), 3.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, C(6)-H), 4.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, C(3)-H), 4.98 (d, *J* = 9.9 Hz, C(8)-H₂), 5.38 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H, C(8)-H₂), 6.01 (dt, *J* = 17.1, 9.6 Hz, 1 H, C(7)-H₂), 6.87 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H, C(12)-H), 7.02 (m, 4 H, C(arom)-H), 7.25 (m, 1 H, C(arom)-H), 7.78 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, C(11)-H).

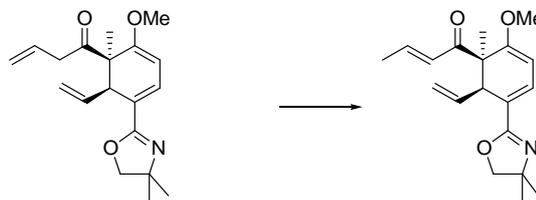
¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 20.7, 28.4, 28.6, 51.0, 55.1, 56.4, 67.8, 78.6, 94.1, 117.8, 119.3, 127.0, 127.4, 128.5, 129.8, 135.3, 136.0, 139.2, 161.3, 165.3, 198.0.

IR: 2968 (w), 2932 (w), 1687 (m), 1655 (w), 1608 (s), 1569 (s), 1449 (m), 1256 (m), 1244 (m), 1038 (m).

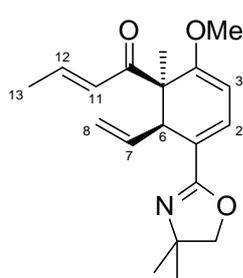
MS (ESI): 378 (M+H) (100).

HRMS: C₂₄H₂₈NO₃, calcd.: 378.2063; found: 378.2053.

(2E)-1-((1R,6R)-5-(4,5-Dihydro-4,4-dimethyloxazol-2-yl)-2-methoxy-1-methyl-6-vinylcyclohexa-2,4-dienyl)but-2-en-1-one (87)



To a THF (3.80 ml) solution of **70** (97 mg, 0.31 mmol) was added catecholborane (1 M in THF, 0.65 ml, 0.65 mmol) dropwise at 0 °C. This orange solution was stirred for 30 min at 0 °C and for 4.5 h at reflux. The reaction mixture was cooled to rt and H₂O was added (3.80 ml). The two phases system was vigorously stirred for 30 min. An aq. solution of sodium hydroxyde (2 M, 3.80 ml) was added, followed by I₂ (266 mg). The resulting dark brown mixture was transferred to a separatory funnel and washed with an aq. solution of sodium bisulfite (20 %, 20 ml). The aq. and organic phases were separated and the aq. phase was extracted with Et₂O (3 × 5 ml). The combined organic layers were washed with brine (5 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (174 mg). Purification by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 1 / 1 (R_f = 0.50)) afforded **87** (12 mg, 12 %) as a yellow oil.



C₁₉H₂₅NO₃

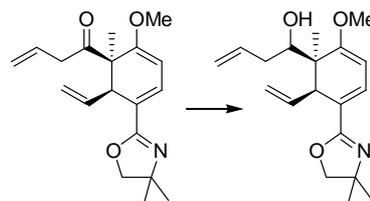
¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 1.12 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.17 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H, C(13)-H₃), 1.60 (s, 3 H, C(9)-H₃), 2.99 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (dd, *J* = 13.1, 7.8 Hz, 2 H, C(ox)-H₂), 3.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, C(6)-H), 4.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, C(3)-H), 5.02 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H, C(8)-H₂), 5.39 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H, C(8)-H₂), 5.97 (dt, *J* = 16.9, 9.6 Hz, 1 H, C(7)-H₂), 6.18 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H, C(11)-H), 6.90 (m, 1 H, C(12)-H), 7.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, C(2)-H).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 17.8, 20.7, 28.4, 28.6, 50.9, 55.0, 56.0, 67.7, 78.6, 93.9, 117.4, 119.1, 127.8, 131.9, 135.4, 138.7, 161.3, 165.5, 197.4.

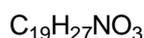
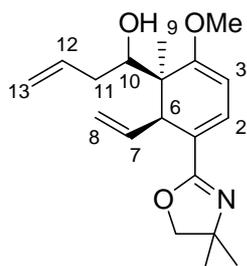
IR: 2964 (w), 2930 (w), 2280 (w), 1694 (m), 1655 (w), 1628 (m), 1608 (s), 1569 (s), 1443 (m), 1377 (m), 1341 (w), 1289 (m), 1244 (s), 1209 (w), 1158 (w), 1081 (m), 1039 (s), 1003 (m), 915 (m), 832 (w).

MS(ESI): 338 (M+Na) (37), 316 (M+H) (100), 284 (32).

1-[5-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-methoxy-1-methyl-6-vinyl-cyclohexa-2,4-dienyl]-but-3-en-1-one (88)



Sodium borohydride (307 mg, 8.40 mmol) was added to a solution of **70** (366 mg, 1.20 mmol) and cerium trichloride heptahydrate (447 mg, 1.20 mmol) in MeOH (15.10 ml) at 0 °C. The mixture was stirred for 1.5 h. Then, the crude was poured into water. The aq. phase was extracted with ethyl acetate (3 × 15 ml). The organic layers were washed with brine (2 × 15ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (453 mg). Purification by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 6 / 4 (R_f = 0.5)) afforded **88** (321 mg, 84 %) as a yellow oil.



¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 1.16 (m, 9.8 H, C(ox)-H₃), 1.39 (s, 3 H, C(9)-H₃), 2.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 0.9 H, C(11)-H₂), 2.29 (m, 0.7 H, C(11)-H₂), 2.44 (m, 2.3 H, C(11)-H₂), 2.73 (s, 1 H, OCH₃), 2.92 (s, 2.3 H, OCH₃), 3.71 (m, 3.1 H, C(ox)-H₂, C(6)-H), 3.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 0.9 H, C(6)-H), 4.10 (m, 1.4 H, C(10)-H), 4.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.6 H, C(3)-H), 4.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.6 H, C(3)-H), 5.15 (m, 3.8 H, C(13)-H₂), 5.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, C(8)-H₂), 5.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, C(8)-H₂), 5.87 (m, 0.7 H, C(7)-H), 6.07 (m, 1 H,

C(12)-H), 6.30 (m, 1.4 H, C(12)-H, C(7)-H), 6.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.5 H, C(2)-H), 6.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, C(2)-H).

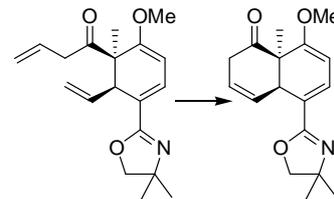
¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 16.2, 19.7, 19.8, 28.4, 28.6, 32.2, 35.3, 37.2, 45.6, 47.1, 47.7, 48.9, 54.9, 54.9, 62.0, 67.6, 67.6, 70.7, 71.2, 72.9, 73.6, 74.5, 78.5, 78.5, 93.3, 93.3, 115.7, 115.7, 116.1, 117.4, 120.2, 121.2, 127.5, 133.8, 136.7, 137.7, 137.7, 161.5, 161.7, 168.0.

IR: 2933 (w), 2867 (w), 1608 (m), 1573 (m), 1239 (m), 1040 (m) cm⁻¹.

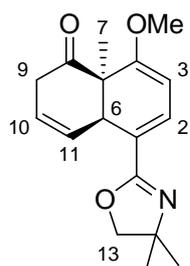
MS (ESI): 318 (M+H) (100), 300 (28).

HRMS: C₁₉H₂₈NO₃, calcd.: 318.2063; found: 318.2072.

5-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-8-methoxy-8a-methyl-4a,8a-dihydro-2-H-naphthalen-1-one (93):



In dry glassware under N₂, **70** (63 mg, 0.20 mmol) was dissolved in degassed CH₂Cl₂ (2 ml). Hoveyda-Grubbs catalyst 2nde generation (6 mg, 0.01 mmol) was added as a solid and the resulting deep green solution was stirred for 21 h at rt. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 ml). The organic layers were washed with an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (3 × 5 ml). All volatiles were evaporated to give the crude product (61 mg). Purification by flash chromatography (cyclohexane / ethylacetate, 7 / 3 (R_f = 0.44 for cyclohexane / ethyl acetate, 1 / 1) afforded **93** (45 mg, 78 %) as a yellow oil.



¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 1.14 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.16 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.41 (s, 3 H, C(7)-H₃), 2.69 (m, 1 H, C(9)-H₂), 2.85 (s, 3 H, OCH₃), 2.99 (m, 1 H, C(9)-H₂), 3.69 (dd, *J* = 13.2, 7.9 Hz, 2 H, C(ox)-H₂), 3.98 (m, 1 H, C(6)-H), 4.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, C(3)-H), 5.46 (m, 1 H, C(11)-H), 5.67 (m, 1 H, C(10)-H), 6.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, C(2)-H).

¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 18.0, 28.4, 28.6, 39.1, 47.5, 53.1, 55.1, 67.7, 78.7, 92.4, 118.9, 124.2, 126.1, 128.3, 161.7, 164.4, 205.5.

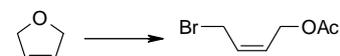
C₁₇H₂₁NO₃

IR: 2966 (m), 2930 (m), 1724 (s), 1656 (m), 1606 (s), 1574 (s), 1454 (m), 1379 (m), 1248 (s), 1206 (m), 1181 (m), 1117 (w), 1003 (m), 819 (w).

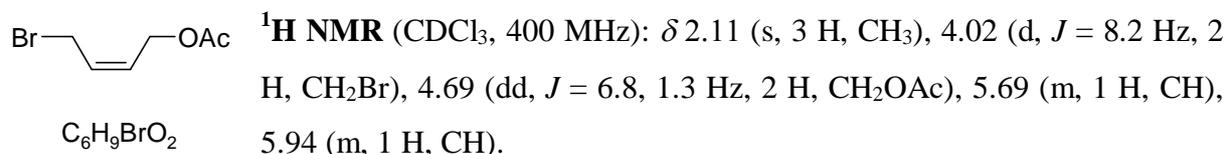
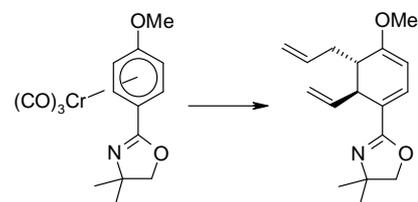
MS (ESI): 310 (M+Na) (27), 305 (M+NH₄⁺) (10), 288 (M+H) (100), 270 (27), 256 (73), 216 (73).

HRMS: C₁₇H₂₂NO₃, calcd.: 288.1594; found: 288.1595.

IV.3.b. Second strategy

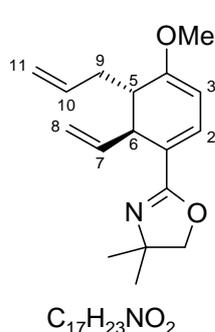
1-Acetoxy-4-bromo-2-butene (94)²⁰

Anhydrous magnesium bromide was prepared by addition, under N₂, of 1,2-dibromoethane (4.50 ml, 52 mmol) to magnesium turnings (1.26 g, 52 mmol) in ether (50 ml). When formation of the salt was complete, the ether was evaporated under vacuum and replaced by dry acetonitrile (50 ml). To this suspension, cooled in an ice-water bath, was added dry 2,5-dihydrofuran (3.93 ml, 52 mmol) and acetic anhydride (10.10 ml, 104 mmol). The reaction mixture was brought to rt and stirred for 14 h. An aq. sat. solution of sodium chloride was added. The aq. phase was extracted with ether (3 × 80 ml). The organic layers were washed with brine (3 × 80 ml) and dried over MgSO₄. All volatiles were evaporated to give the crude product (6.66 g). Purification by flash chromatography (pentane / dichloromethane, 8 / 2) afforded **99** (1.76 g, 18 %) as a colorless liquid.

***2-((5*S*,6*S*)-5-Allyl-4-methoxy-6-vinylcyclohexa-1,3-dienyl)-4,5-dihydro-4,4-dimethyloxazole (95)***

n-Buthyllithium (1.6 M in hexane, 0.41 ml, 0.65 mmol) was added to tetravinyltin (0.06 ml, 0.32 mmol) at 25 °C. The white suspension was stirred for 1 h and then cooled to -78 °C before addition of THF (4 ml). Complex **63** (171 mg, 0.50 mmol) was added as a solid in one portion, followed by HMPA (0.87 ml, 5 mmol). The resulting orange solution was stirred at -78 °C for 2 h. Afterward, allylbromide (0.44 ml, 5 mmol) was added dropwise and the

mixture was warmed to rt over 16 h. All volatiles were evaporated. The crude mixture was dissolved in ether (10 ml) and was absorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 7 / 3 (R_f = 0.50)) to afford **95** (110 mg, 80 %) as a yellow oil.



¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 1.15 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.19 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 2.22 (m, 1 H, C(9)-H₂), 2.37 (m, 2 H, C(5)-H, C(9)-H₂), 3.06 (s, 3 H, OCH₃), 3.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 2 H, C(ox)-H₂), 3.87 (dd, *J* = 6.4, 1.3 Hz, 1 H, C(6)-H), 4.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, C(3)-H), 5.01 (m, 3 H, C(8)-H₂, C(11)-H₂), 5.33 (dt, *J* = 16.9, 1.8 Hz, 1 H, C(11)-H₂), 5.77 (m, 1 H, C(10)-H), 6.03 (ddd, *J* = 16.9, 10.5, 6.4 Hz, 1 H, C(7)-H), 7.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H, C(2)-H).

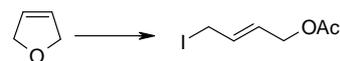
¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ 26.0, 28.9, 36.4, 42.1, 43.6, 54.9, 67.1, 78.9, 92.5, 114.2, 117.3, 129.4, 136.4, 138.6, 162.5, 166.1.

IR: 3079 (w), 2968 (w), 2932 (w), 2280 (m), 1655 (m), 1608 (s), 1574 (s), 1453 (m), 1384 (m), 1363 (w), 1346 (w), 1330 (m), 1305 (w), 1245 (w), 1201 (s), 1173 (s), 1031 (s), 1001 (s), 914 (s), 876 (w), 810 (s), 725 (m), 664 (m).

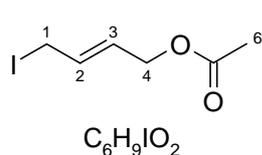
MS (ESI): 274 (M+H) (100), 232 (100).

HRMS: C₁₇H₂₄NO₂, calcd.: 274.1801; found: 274.1814.

Acetic acid (*E*)-4-iodo-but-2-enyl ester (**97**)

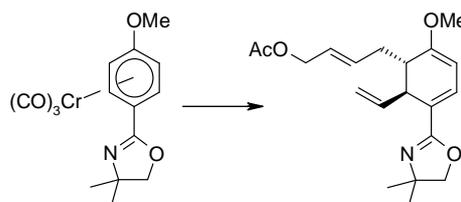


To a dry acetonitrile (132 ml) solution of distilled 2,5-dihydrofuran (over CaH₂) (23 ml, 300 mmol), and dry sodium iodide (5.40 g, 360 mmol) was added an acetonitrile (84 ml) solution of distilled acetyl chloride (over CaH₂) (21.30 ml, 300 mmol) at 0 °C. After 21 h of stirring at rt, the reaction mixture was quenched by the addition of an aq. sat. solution of sodium bisulfite (84 ml) and extracted with ethyl acetate (3 × 100 ml). The combined organic layers were washed with brine (60 ml) and dried over MgSO₄. Volatiles were evaporated to give the crude product (67.02 g). Purification by flash chromatography (pentane / diethyl ether, 8 / 2) afforded **97** (62 g, 86 %) as a yellow oil.

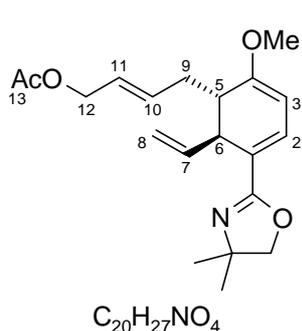


1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.07 (s, 3 H, C(6)- H_3), 3.86 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1 H, C(1)-H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 1 H, C(4)-H), 5.79 (m, 2 H, C(3)- H_2), 6.00 (m, 2 H, C(2)- H_2).

Acetic acid (E)-4-[5-(4,4-dimethyl-4,5-dihydro-oxazo-2-yl)-2-methoxy-6-vinyl-cyclohexa-2,4-dienyl]-but-2-enyl ester (96)



n-Buthyllithium (1.6 M in hexane, 4.90 ml, 7.80 mmol) was added to tetravinyltin (0.36 ml, 1.95 mmol) at 25 °C. The white suspension was stirred for 1 h and then cooled to -78 °C before addition of THF (12 ml). The nucleophile was added to a THF solution (30 ml) of complex **63** (2.05 g, 6 mmol). The resulting orange solution was stirred at -78 °C for 2 h. Afterward, **97** (7.20 g, 30 mmol) was added dropwise and the mixture was warmed to rt over 16 h. All volatiles were evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 6 / 4 (R_f = 0.56)) to afford **96** (909 mg, 44 %) as a yellow oil.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 1.14 (d, J = 8.7 Hz, 6 H, C(ox)- H_3), 1.67 (s, 3 H, C(13)- H_3), 2.16 (m, 1 H, C(9)- H_2), 2.31 (m, 2 H, C(5)-H, C(9)- H_2), 3.04 (s, 3 H, OCH_3), 3.69 (d, J = 2.3 Hz, 2 H, C(ox)- H_2), 3.72 (dd, J = 6.3, 1.3 Hz, 1 H, C(6)-H), 4.43 (m, 2 H, C(12)- H_2), 4.72 (d, J = 6.3 Hz, 1 H, C(3)-H), 5.04 (dt, J = 10.4, 1.5 Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.33 (dt, J = 17.2, 1.5 Hz, 1 H, C(8)- H_2), 5.54 (m, 2 H, C(10)-H, C(11)-H), 6.05 (m, 1 H, C(7)-H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1 H,

C(2)-H).

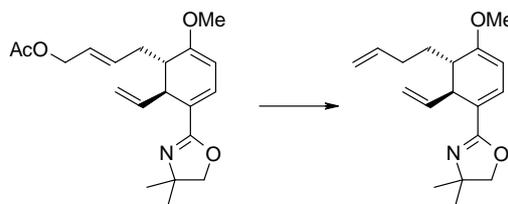
^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 20.6, 28.4, 28.6, 34.6, 41.6, 43.1, 54.6, 64.8, 67.6, 78.6, 92.3, 113.8, 118.4, 126.9, 128.9, 132.6, 138.1, 165.4, 169.8, 193.9.

IR: 2965 (m), 2928 (m), 1972 (m), 1900 (m), 1740 (s), 1652 (w), 1609 (s), 1575 (s), 1514 (w), 1462 (w), 1381 (m), 1363 (s), 1231 (m), 1203 (s), 1173 (s), 1029 (s).

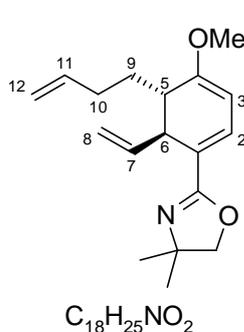
MS (ESI): 368 (M+Na) (12), 346 (M+H) (100), 314 (42), 286 (17), 234 (22), 232 (55), 206 (91).

HRMS: C₂₀H₂₈NO₄, calcd.: 346.2012; found 346.2007.

3-[5-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-6-iminomethyl-2-methoxy-cyclohexa-2,4-dienyl]-propylideneamine (98)



To a THF (4.60 ml) solution of Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0.05 mmol) was added distilled *n*-tributylphosphine (45 μl, 0.18 mmol). The solution was cooled down to 0 °C. Distilled triethylamine (0.39 ml, 2.76 mmol), formic acid (0.10 ml, 2.76 mmol) and **96** (318 mg, 0.92 mmol) were added and the resulting solution was gently refluxed for 6 h. All volatiles were evaporated and the crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 4 / 1 (R_f = 0.55)) to afford **98** (198 mg, 75 %) as a yellow oil.



¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ 1.14 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.17 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.57 (m, 1 H, C(9)-H₂), 1.72 (ddt, *J* = 16.2, 9.6, 6.6 Hz, 1 H, C(9)-H₂), 2.10 (m, 2 H, C(10)-H₂), 2.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, C(5)-H), 3.05 (s, 3 H, OCH₃), 3.68 (AB syst, *J* = 7.8 Hz, 2 H, C(ox)-H₂), 3.82 (dq, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 1 H, C(6)-H), 4.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H, C(3)-H), 4.93 (m, 2 H, C(12)-H₂), 5.06 (dt, *J* = 10.3, 1.8 Hz, 1 H, C(8)-H₂), 5.32 (dt, *J* = 17.1, 1.8 Hz, 1 H, C(8)-H₂), 5.68 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 1 H, C(11)-H), 6.07 (ddd, *J* = 16.9, 10.4, 6.6 Hz, 1 H, C(7)-H), 7.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H, C(2)-H).

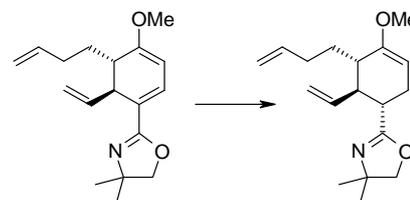
¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ 28.5, 28.6, 31.3, 31.4, 42.4, 42.6, 54.6, 67.6, 78.5, 92.0, 113.8, 115.0, 118.7, 130.0, 138.3, 138.7, 162.2, 166.4.

IR: 3078 (w), 2965 (m), 2931 (m), 1739 (m), 1654 (m), 1606 (s), 1572 (s), 1496 (w), 1462 (w), 1381 (m), 1363 (m), 1346 (m), 1304 (m), 1240 (s), 1200 (s), 1172 (s), 1113 (w), 1028 (s), 997 (m), 911 (s), 865 (w), 805 (m), 724 (m).

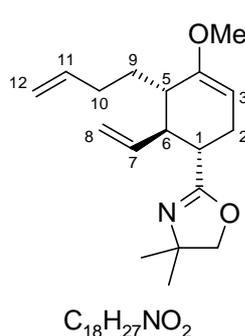
MS (ESI): 288 (M+H) (100), 257 (24), 232 (27), 218 (67), 206 (67), 176 (56).

HRMS: C₁₈H₂₆NO₂, calcd.: 288.1958; found 288.1947.

3-[5-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-6-iminomethyl-2-methoxy-cyclohex-2-enyl]-propylidene amine (99)



98 (1.65 g, 5.75 mmol) was dissolved in toluene (58 ml) and the solution was cooled to -78 °C. DIBALH (1.5 M in toluene, 6.70 ml, 10.06 mmol) was quickly added and the mixture was stirred for 40 min. A 2M solution of Rochelle's salt (30 ml) was added and the cooling bath was removed. After 2 h, ether (40 ml) was added. The aq. layer was extracted with ether (2 × 20 ml) and the organic layers were washed with brine (30 ml). Volatiles were evaporated and the crude mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 8 / 2 (Rf = 0.38 for cyclohexane / ethyl acetate, 7 / 3) to afford **99** (1.21 g, 73 %) as a yellow oil.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 1.15(s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.16 (s, 3 H, C(ox)-H₃), 1.8 (m, 1 H, C(9)-H₂), 2.16 (m, 3 H C(9)-H₂, C(10)-H₂), 2.37 (m, 2 H, C(1)-H, C(2)-H₂), 2.73 (m, 3 H, C(2)-H₂, C(5)-H, C(6)-H), 3.12 (s, 3 H, OCH₃), 3.57 (s, 2 H, C(ox)-H₂), 4.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H, C(3)-H), 5.12 (m, 4 H, C(8)-H₂, C(12)-H₂), 5.65 (m, 1 H, C(7)-H), 5.95 (ddt, $J = 16.9, 10.4, 6.5$ Hz, 1 H, C(11)-H).

^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 27.5, 28.1, 28.7, 28.8, 29.6, 39.7, 42.0,

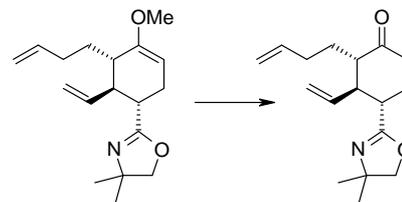
47.2, 53.8, 67.2, 78.5, 92.9, 114.2, 116.4, 139.6, 140.7, 156.2, 167.0.

IR: 2929 (m), 2209 (w), 1667 (m), 1603 (w), 1572 (w), 1463 (w), 1293 (w), 1207 (m), 1166 (m), 996 (m), 905 (s), 796 (w), 728 (s), 694 (m), 643 (m).

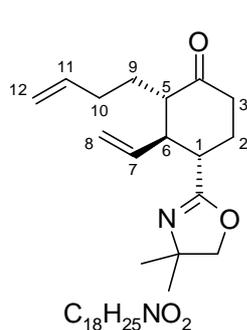
MS (ESI): 290 (M+H) (79), 258 (42), 152 (100).

HRMS: $C_{18}H_{28}NO_2$, calcd.: 290.2114; found 290.2104.

4-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-3-iminomethyl-2-(3-imino-propyl)-cyclohexanone (100)



p-Toluene sulfonic acid (705 mg, 3.70 mmol) was added to a solution of **99** (1.07 g, 3.70 mmol) in acetone (51 ml). The solution was stirred for 2.5 h and then poured into an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (30 ml). The mixture was extracted with ether (3 × 50 ml) and the organic layers were washed with brine (50 ml). Volatiles were evaporated to give the crude mixture (1.34 g). Purification by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 1 / 1 (R_f = 0.14 for cyclohexane / ethyl acetate, 7 / 3) afforded **100** (949 mg, 93 %) as a yellow oil.



¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ 1.09(d, *J* = 2.9 Hz, 6 H, C(ox)-H₃), 1.55 (m, 1 H, C(2)-H₂), 1.85 (m, 5 H, C(2)-H₂, C(3)-H₂, C(6)-H₂, C(9)-H₂), 2.01 (m, 1 H, C(10)-H₂), 2.5 (m, 2 H, C(3)-H₂, C(10)-H₂), 2.40 (m, 2 H, C(1)-H, C(5)-H), 3.49 (s, 2 H, C(ox)-H₂), 5.46 (m, 4 H, C(8)-H₂, C(12)-H₂), 5.40 (m, 1 H, C(7)-H), 5.79 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1 H, C(11)-H).

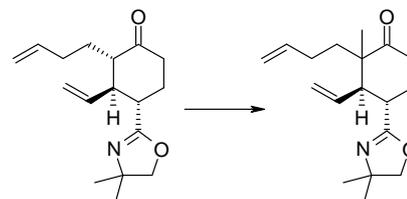
¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ 26.1, 28.5, 28.6, 29.0, 31.8, 40.8, 42.2, 52.0, 67.1, 78.7, 114.8, 116.8, 139.2, 139.3, 165.9, 208.0.

IR: 3076 (w), 2966 (m), 1714 (s), 1667 (s), 1641 (m), 1462 (m), 1393 (w), 1292 (m), 1245 (m), 1047 (w), 994 (m), 916 (m), 632 (s).

MS (ESI): 298 (M+Na) (10), 276 (M+H) (100).

HRMS: C₁₇H₂₆NO₂, calcd.: 276.1963; found 276.1975.

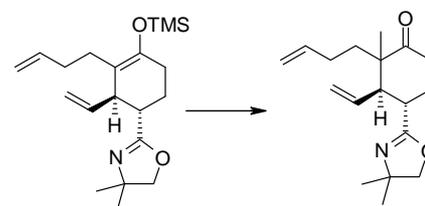
2-But-3-enyl-4-(4,4-dimethyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-methyl-3-vinyl-cyclohexanone
(101)



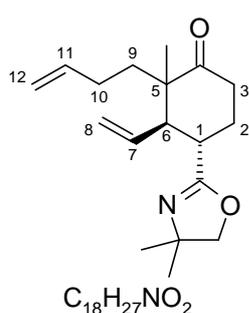
Method A

To a stirred solution of *t*-BuOK (168 mg, 1.50 mmol) in THF (26.50 ml) was slowly added a solution of **100** (255 mg, 1 mmol) in THF (4 ml). The mixture was then heated at 68 °C for 1 h. After cooling to -78 °C, MeI (0.10 ml, 1.60 mmol) was added. The reaction was allowed to warm to rt over 2 h and stirred for an additional 1 h. The reaction mixture was quenched with an aq. sat. ammonium chloride solution (8 ml) and extracted with ether (3 × 10 ml). Volatiles were evaporated and the crude mixture (119 mg) was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 6 / 4 (R_f = 0.22)) to afford a mixture of **100** and **101** as a yellow oil.

Method B



BTAF (51 mg, 0.30 mmol), molecular sieves and DME (0.50 ml) were stirred at rt overnight. The reaction mixture was cooled to -78 °C and a DME solution (0.50 ml) of **102** (80 mg, 0.25 mmol) and methyl iodide (0.16 ml, 2.50 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 10 min at -78 °C and 16 h at 0 °C. The reaction mixture was diluted in ether (2 ml) and filtered through celite. Volatiles were evaporated and the crude mixture (96 mg) was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 6 / 4 (R_f = 0.22)) to afford a mixture of **100** and **101** as a yellow oil.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.73 (s, 3 H, CH_3), 1.10 (s, 6 H, C(ox)- H_3), 1.38 (m, 1 H, C(2)- H_2), 1.82 (m, 4 H, C(1)-H, C(2)- H_2 , C(9)- H_2), 2.12 (m, 3 H, C(3)- H_2 , C(10)- H_2), 2.70 (m, 2 H, C(3)- H_2 , C(6)-H), 3.52 (s, 2 H, C(ox)- H_2), 4.97 (m, 4 H, C(8)- H_2 , C(12)- H_2), 5.55 (m, 1 H, C(7)-H), 5.81 (m, 1 H, C(11)-H).

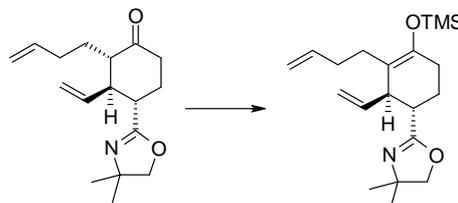
^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 20.3, 26.1, 27.2, 28.4, 28.9, 35.4, 37.2, 37.4, 49.9, 50.5, 67.0, 78.7, 114.3, 117.8, 135.7, 139.3, 167.0, 211.0.

IR: 3076 (w), 2969 (m), 1710 (s), 1666 (s), 1641 (m), 1462 (m), 1364 (w), 1293 (m), 1203 (m), 994 (s), 918 (s).

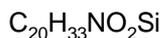
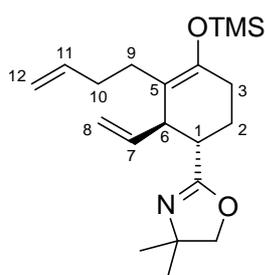
MS (ESI): 290 (M+H) (100), 276 (44).

HRMS: $C_{18}H_{28}NO_2$, calcd.: 290.2120; found 290.2110.

2-(3-But-3-enyl-4-trimethylsilyloxy-2-vinyl-cyclohex-3-enyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-oxazole (102)



To a solution of diisopropylamine (47 μ l, 0.65 mmol) in ether (1.80 ml) was added MeMgBr (3 M in Et_2O , 0.21 ml, 0.64 mmol). Afterward, the mixture was stirred for 12 h at rt. A solution of **100** (138 mg, 0.50 mmol) in ether (0.70 ml) was added dropwise to the white thick suspension formed. After 15 min, TMSCl (0.19 ml, 1.50 mmol), Et_3N (0.23 ml, 1.65 mmol) and HMPA (43 μ l, 0.25 mmol) were added consecutively. After stirring the mixture for 20 h, ether was added, and the organic solution was washed with an ice-cold sat. solution of sodium bicarbonate (2 ml), dried over Na_2SO_4 , and concentrated to give **102** (200 mg) as a yellow oil which was used in the subsequent step without further purification.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.14 (s, 9 H, C(TMS)-H₃), 1.13 (s, 6 H, C(ox)-H₃), 2.01 (m, 3 H, C(2)-H₂, C(9)-H₂), 2.41 (m, 4 H, C(1)-H, C(3)-H₂, C(9)-H₂), 2.73 (m, 2 H, C(10)-H₂), 3.56 (m, 1 H, C(6)-H), 3.57 (s, 2 H, C(ox)-H₂), 5.13 (m, 4 H, C(8)-H₂, C(12)-H₂), 5.69 (m, 1 H, C(7)-H), 6.03 (m, 1 H, C(11)-H).

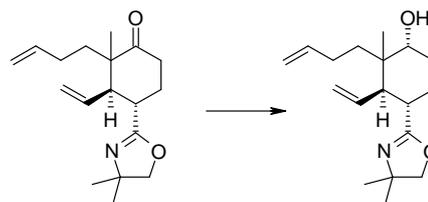
^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 0.9, 23.0, 28.3, 28.6, 28.7, 30.2, 32.6, 38.8, 44.7, 67.3, 78.6, 114.2, 116.0, 128.8, 139.8, 141.2, 145.2, 166.4.

IR: 2960 (m), 2925 (m), 2856 (m), 2282 (w), 2168 (w), 2020 (w), 1666 (s), 1452 (w), 1363 (w), 1253 (s), 1194 (s), 995 (m), 915 (m), 883 (m), 842 (s) cm^{-1} .

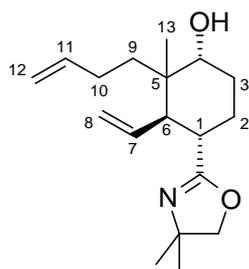
MS (ESI): 348 (M+H) (100), 338 (44).

HRMS: $C_{20}H_{33}NO_2Si$, calcd.: 347.2281; found 347.2265.

2-(But-3-enyl)-4(4,5-dihydro-4,4-dimethylloxazol-2-yl)-2-methyl-3-vinylcyclohexanol (104)



To a solution of **100** and **101** (403 mg, 1.40 mmol) in THF (8.90 ml) was added K-Selectride (1 M in THF, 2.80 ml, 2.80 mmol) at -78 °C. The solution was stirred for 2 h at this temperature and 1 h at rt. The reaction mixture was quenched with water (9 ml), ethanol (44 ml), an aq. solution of NaOH (20 %, 18 ml) and an aq. solution of H₂O₂ (32 %, 18 ml). The product was extracted with ether (3 × 20 ml) and dried with Na₂SO₄. Volatiles were evaporated and the crude mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 1 / 1) to afford **103** and **104** (346 mg, 84 %) as a colorless oil.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.69 (s, 3 H, C(13)-H₃), 1.12 (s, 6 H, C(ox)-H₃), 1.38 (m, 1 H, C(3)-H₂), 1.51 (m, 1 H, C(2)-H₂), 1.60 (m, 2 H, C(2)-H₂, C(9)-H₂), 1.80 (m, 1 H, C(3)-H₂), 1.95 (m, 1 H, C(10)-H₂), 2.21 (m, 2 H, C(9)-H₂, C(10)-H₂), 2.69 (m, 2 H, C(1)-H, C(6)-H), 3.41 (s, 1 H, C(4)-H), 3.54 (s, 2 H, C(ox)-H₂), 4.97 (m, 4 H, C(8)-H₂, C(12)-H₂), 5.61 (m, 1 H, C(7)-H), 5.81 (m, 1 H, C(11)-H).

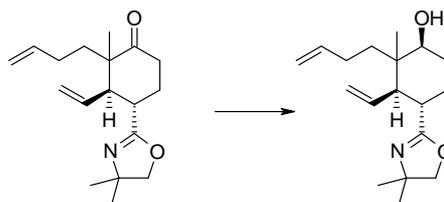
^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 19.5, 24.0, 27.6, 29.9, 30.2, 38.5, 39.4, 49.6, 67.1, 70.4, 79.0, 114.4, 117.7, 139.0, 140.6, 169.1.

IR: 3254 (m), 2969 (s), 2932 (s), 1659 (s), 1462 (w), 1365 (m), 1299 (m), 1189 (w), 997 (s), 910 (s).

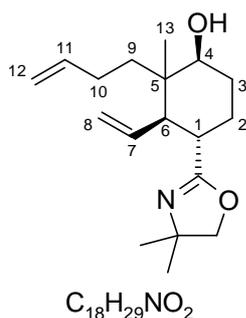
MS (ESI): 292 (M+H) (100), 278 (33), 274 (46).

HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_2$, calcd.: 292.2276; found 292.2276.

Other diastereoisomer



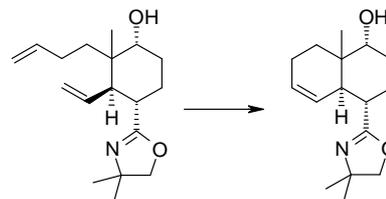
A solution of a mixture of **100** and **101** (44 mg, 0.15 mmol) in THF (0.40 ml) was added at 0 °C to a solution of LiAlH_4 (6 mg, 0.15 mmol) in THF (1.20 ml). The reaction mixture was stirred for 1 h. Afterward, water (1 ml) was added dropwise followed by a 1 M solution of HCl (1.50 ml). The layers were stirred vigorously for 1 h. The product was extracted with ether (3×3 ml) and dried over Na_2SO_4 . All volatiles were evaporated and the crude mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 1 / 1) to afford **104** as a yellow oil.



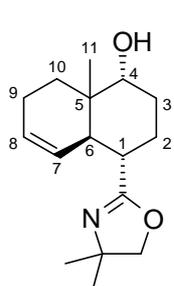
^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.75 (s, 3 H, C(13)- H_3), 1.14 (s, 3 H, C(ox)- H_3), 1.15 (s, 3 H, C(ox)- H_3), 1.33 (m, 3 H, C(3)- H_2 , C(9)- H_2), 1.68 (m, 3 H, C(2)- H_2 , C(9)- H_2), 2.01 (m, 2 H, C(10)- H_2), 2.30 (dd, $J = 10.2, 9.8$ Hz, 1 H, C(6)-H), 2.55 (dt, $J = 11.7, 4.1$ Hz, 1 H, C(1)-H), 3.55 (s, 2 H, C(14)- H_2), 5.02 (m, 4 H, C(8)- H_2 , C(12)- H_2), 5.63 (dt, $J = 17.3, 10.2$ Hz, 1 H, C(7)-H), 5.79 (tdd, $J = 16.7, 10.2, 5.8$ Hz, 1 H, C(11)-H).

^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 14.8, 27.4, 28.7, 29.1, 30.4, 36.4, 38.1, 41.1, 50.4, 67.4, 72.2, 78.8, 114.5, 117.2, 137.5, 140.0, 167.8.

1,2,3,4a,7,8,8a-Octahydro-4-(4,5-dihydro-4,4-dimethyloxazol-2-yl)-8a-methylnaphthalen-1-ol (106)



In dry glassware under N₂, a mixture of **104** and **103** (346 mg, 1.19 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (11 ml). Hoveyda-Grubbs 2nd generation catalyst (37 mg, 0.06 mmol) was added as a solid and the resulting deep green solution was stirred at rt for 21 h. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). The organic layers were washed with an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (3 × 5 ml). Volatiles were evaporated to give the crude product (340 mg). Purification by flash chromatography with CHROMATOREX® as silica (ether) afforded **106** (100 mg, 33 %) and **105** (99 mg, 32 %) as a colorless oil.



C₁₆H₂₅NO₂

¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ 0.80 (s, 3 H, C(11)-H₃), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 6 H, C(ox)-H₃), 1.65 (m, 2 H, C(2)-H₂, C(3)-H₂), 1.81 (m, 1 H, C(3)-H₂), 2.03 (m, 3 H, C(9)-H₂, C(10)-H₂), 2.14 (m, 1 H, C(10)-H₂), 2.30 (qd, *J* = 13.1, 4.5 Hz, 1 H, C(2)-H₂), 2.58 (td, *J* = 12.6, 3.8 Hz, 1 H, C(1)-H), 3.08 (m, 1 H, C(6)-H), 3.37 (bs, 1 H, C(4)-H), 3.54 (s, 2 H, C(ox)-H₂), 5.62 (m, 1 H, C(7)-H), 5.76 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1 H, C(8)-H).

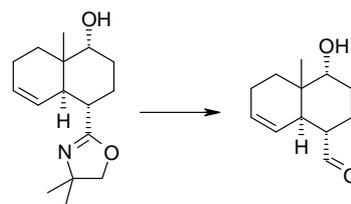
¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ 16.6, 24.4, 25.9, 28.9, 29.1, 29.6, 32.7, 37.2,

37.6, 39.1, 67.2, 73.8, 78.9, 126.8, 129.1, 168.9.

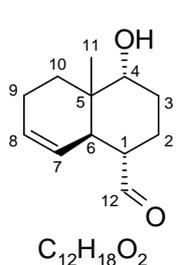
IR: 3400 (m), 2942 (m), 1644 (s), 1436 (m), 1394 (w), 1378 (w), 1348 (w), 1225 (s), 1093 (m), 1059 (m), 1037 (m), 1011 (s), 975 (m), 924 (w), 833 (w), 739 (m).

MS (ESI): 264 (M+H) (100), 246 (72), 218 (32).

HRMS: C₁₆H₂₆NO₂, calcd.: 264.1958; found 264.1948.

1,2,3,4,4a,5,6,8a-Octahydro-4-hydroxy-4a-methylnaphthalene-1-carbaldehyde (107)

106 (99 mg, 0.38 mmol) was dissolved in iodomethane (3.30 ml) and the solution was refluxed overnight. Volatiles were evaporated and the resulting white paste was redissolved in anhydrous methanol (3.30 ml). Sodium borohydride (43 mg, 1.14 mmol) was added and the solution was stirred for 30 min. An aq. sat. ammonium chloride solution (5 ml) and ether (5 ml) were added. The product was extracted with ether (4 × 5 ml). The organic layers were washed with brine (5 ml) and volatiles were evaporated. The residue was redissolved in THF (3.10 ml) and water (0.70 ml) and oxalic acid (240 mg, 1.90 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 4 h at rt. The product was extracted with ether (5 ml), washed with small amount of an aq. sat. solution of sodium bicarbonate and with brine (5 ml) and dried over Na₂SO₄. The organic layers were concentrated and the crude mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 1 / 1) to afford **107** (68 mg, 92 %) as a white solid.

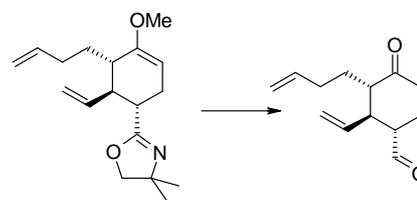


¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ 0.55 (s, 3 H, C(11)-H₃), 0.92 (m, 1 H, C(10)-H₂), 1.23 (m, 1 H, C(2)-H₂), 1.35 (m, 1 H, C(3)-H₂), 1.51 (m, 1 H, C(9)-H₂), 1.90 (m, 2 H, C(9)-H₂, C(10)-H₂), 2.04 (m, 1 H, C(1)-H), 2.65 (m, 1 H, C(6)-H), 3.02 (bs, 1 H, C(4)-H), 5.55 (s, 2 H, C(7)-H, C(8)-H), 9.30 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, C(12)-H).

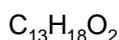
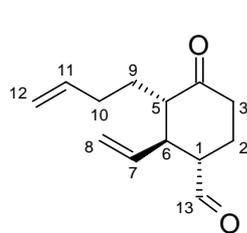
¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ 16.4, 21.0, 23.9, 27.9, 32.7, 35.8, 36.3, 49.7, 74.0, 127.4, 127.8, 204.3.

IR: 3496 (w), 3020 (w), 2927 (m), 2703 (w), 1720 (s), 1449 (w), 1378 (w), 1294 (w), 1187 (m), 1006 (m), 913 (m), 880 (m), 711 (m).

MS (ESI): 177 (100).

3-(But-3-enyl)-4-oxo-2-vinylcyclohexancarbaldehyde (108)

99 (295 mg, 1.02 mmol) was dissolved in iodomethane (9 ml) and the solution was refluxed overnight. Volatiles were evaporated and the resulting white paste was redissolved in anhydrous methanol (9 ml). Sodium borohydride (116 mg, 3.06 mmol) was added and the solution was stirred for 30 min. An aq. sat. ammonium chloride solutions (5 ml) and ether (15 ml) were added. The product was extracted with ether (4 × 15 ml). The organic layers were washed with brine (10 ml) and volatiles were evaporated. The residue was redissolved in THF (8.20 ml) and water (2 ml). Oxalic acid (643 mg, 5.10 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 4 h at rt. The product was extracted with ether (15 ml), washed with small amount of sat. aq. solution of sodium bicarbonate and with brine (10 ml) and dried over Na₂SO₄. The organic layer was concentrated and the crude mixture (247 mg) was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 7 / 3 (R_f = 0.48)) to afford **108** (143 mg, 68 %) as a yellow oil.



¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ 1.24 (m, 1 H, C(2)-H₂), 1.47 (m, 2 H, C(2)-H₂, C(9)-H₂), 1.69 (m, 3 H, C(3)-H₂, C(H)-1, C(9)-H₂), 1.99 (m, 2 H, C(1)-H, C(6)-H), 2.08 (m, 1 H, C(10)-H₂), 2.14 (m, 2 H, C(3)-H₂, C(10)-H₂), 5.01 (m, 5 H, C(7)-H, C(8)-H₂, C(12)-H₂), 5.77 (m, 1 H, C(11)-H), 9.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, C(13)-H).

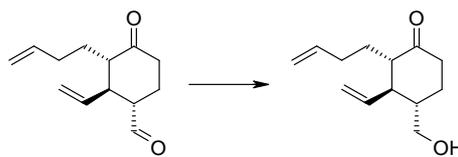
¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ 25.8, 26.2, 32.2, 40.2, 49.5, 52.0, 53.1,

115.3, 118.2, 138.8, 139.3, 201.9, 207.7.

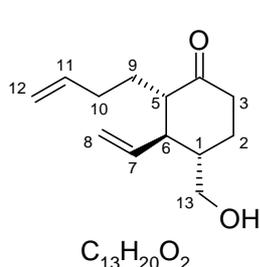
IR: 2930 (w), 2280 (m), 1716 (s), 1640 (w), 1619 (w), 1454 (w), 1330 (m), 1208 (w), 1168 (w), 996 (m), 924 (m), 803 (s), 656 (w).

MS (ESI): 229 (M+Na) (30), 207 (M+H) (100).

HRMS: C₁₃H₁₉O₂, calcd.: 207.1379; found 207.1404.

2-(But-3-enyl)-4-(hydroxymethyl)-3-vinylcyclohexanone (109)

To a methanol (0.80 ml) and THF (1.60 ml) solution of **108** (21 mg, 0.10 mmol) was added sodium borohydride (2 mg, 0.05 mmol) in one portion at -15 °C. After stirring for 2 h at this temperature, acetone (1 ml) was added. The product was extracted with ethyl acetate (3 × 2 ml), washed with brine (3 × 2 ml) and dried over MgSO₄. Volatiles were evaporated and the crude mixture was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 7 / 3 (R_f = 0.49)) to afford **109** (25 mg, quant) as a yellow oil.



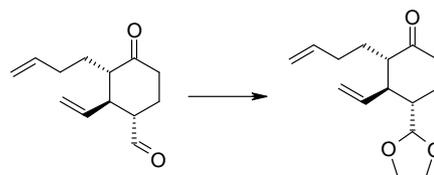
¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ 1.24 (m, 2 H, C(1)-H, C(2)-H₂), 1.65 (m, 1 H, C(9)-H₂), 1.77 (m, 5 H, C(2)-H₂, C(3)-H₂, C(5)-H, C(6)-H, C(9)-H₂), 2.05 (m, 1 H, C(10)-H₂), 2.28 (m, 2 H, C(3)-H₂, C(10)-H₂), 3.07 (m, 1 H, C(13)-H₂), 3.30 (m, 1 H, C(13)-H₂), 4.74 (d, *J* = 16.9 Hz, 1 H, C(8)-H₂), 4.88 (dd, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1 H, C(8)-H₂), 4.99 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H, C(12)-H₂), 5.12 (m, 2 H, C(7)-H, C(12)-H₂), 5.82 (m, 1 H, C(11)-H).

¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ 26.4, 30.0, 32.4, 41.6, 43.4, 51.8, 52.4, 65.3, 115.1, 117.1, 139.6, 140.6, 209.6.

IR: 3413 (m), 3078 (w), 2925 (m), 2874 (m), 1700 (s), 1640 (m), 1433 (m), 1365 (m), 1318 (m), 1260 (w), 1206 (w), 1172 (w), 1038 (m), 995 (m), 915 (s), 833 (w), 652 (m).

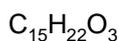
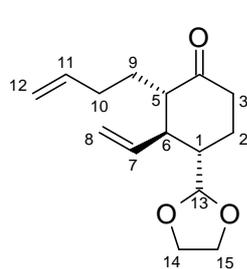
MS (ESI): 209 (M+H) (100), 191 (35).

HRMS: C₁₃H₂₀O₂, calcd.: 209.1541; found 209.1543.

2-(But-3-enyl)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-vinylcyclohexanol (110)

To a stirred CH₂Cl₂ (0.50 ml) solution containing TMSOTf (1 drop) were successively added 1,2-bis(trimethylsilyloxy)ethane (0.40 ml, 1.64 mmol) and **108** (308 mg, 1.49 mmol) at -78 °C. The solution was stirred for 1 h at -78 °C. The reaction mixture was quenched with an aq. sat.

solution of sodium bicarbonate (1 ml) and extracted with ether (3 × 2 ml). Volatiles were evaporated and the crude mixture (365 mg) was purified by flash chromatography (pentane / ether, 8 / 2 (R_f = 0.45) to afford **110** (63 mg, 17 %) as a yellow oil.



¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ 1.58 (m, 2 H, C(2)-H₂, C(9)-H₂), 1.89 (m, 7 H, C(1)-H, C(2)-H₂, C(3)-H₂, C(5)-H, C(9)-H₂, C(10)-H₂), 2.28 (m, 2 H, C(3)-H₂, C(H)-6), 3.37 (m, 4 H, C(14)-H₂, C(15)-H₂), 4.95 (m, 5 H, C(8)-H₂, C(12)-H₂, C(13)-H), 5.48 (m, 1 H, C(7)-H), 5.81 (m, 1 H, C(11)-H).

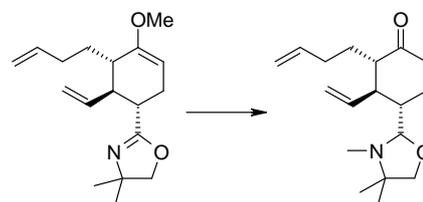
¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ 24.4, 26.2, 32.3, 41.2, 44.1, 51.1, 52.5, 65.4, 65.5, 104.4, 115.0, 117.6, 139.7, 139.8, 209.3.

IR: 3077 (w), 2927 (m), 2885 (m), 1710 (s), 1640 (m), 1434 (w), 1371 (w), 1211 (m), 1128 (m), 996 (m), 912 (s), 735 (w).

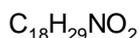
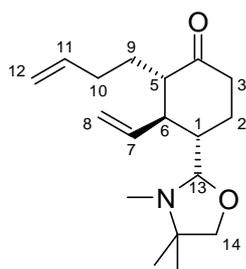
MS (ESI): 273 (M+Na) (57), 251 (M+H) (100).

HRMS: C₁₅H₂₂O₃Na, calcd.: 273.1461; found 273.1470.

2-(But-3-enyl)-4-(3,4,4-trimethyloxazolidine-2-yl)-3-vinylcyclohexanol (**111**)



99 (1.29 mg, 4.47 mmol) was dissolved in iodomethane (40 ml) and the solution was refluxed overnight. Volatiles were evaporated and the resulting white paste was redissolved in anhydrous methanol (40 ml). Sodium borohydride (507 mg, 13.41 mmol) was added and the solution was stirred for 30 min. An aq. sat. ammonium chloride solution (20 ml) and ether (30 ml) were added. The product was extracted with ether (4 × 25 ml). The organic layers were washed with brine (15 ml) and volatiles were evaporated. The crude mixture (1032 mg) was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 7 / 3) to afford **111** (766 mg, 59 %) as a yellow oil.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.73 (s, 3 H, C(oxa)- H_3), 0.84 (s, 3 H, C(oxa)- H_3), 1.39 (m, 1 H, C(1)-H), 1.61 (m, 2 H, C(2)- H_2 , C(9)- H_2), 1.85 (s, 3 H, C(oxa)- H_3), 1.90 (m, 3 H, C(2)- H_2 , C(3)- H_2 , C(5)-H), 2.11 (m, 2 H, C(9)- H_2 , C(10)- H_2), 2.32 (m, 1 H, C(10)- H_2), 2.43 (m, 2 H, C(3)- H_2 , C(6)-H), 3.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, C(14)- H_2), 3.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, C(14)- H_2), 4.21 (s, 1 H, C(13)-H), 5.06 (m, 4 H, C(8)- H_2 , C(12)- H_2), 5.27 (m, 1 H, C(7)-H), 5.85 (ddt, $J = 16.2, 10.1, 7.1$ Hz, 1 H, C(11)-H).

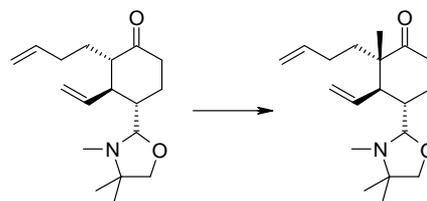
^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 17.0, 23.9, 25.0, 26.4, 29.9, 32.4, 41.7, 43.4, 51.3, 52.7, 59.7, 79.2, 95.0, 115.0, 117.9, 139.8, 140.1, 209.9.

IR: 3077 (w), 2967 (m), 2927 (m), 2851 (m), 1646 (s), 1640 (m), 1450 (m), 1318 (w), 1247 (m), 1229 (m), 1150 (w), 1096 (m), 1042 (m), 993 (m), 912 (s), 863 (m), 746 (w).

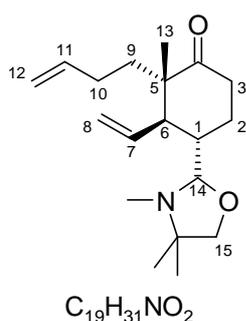
MS (ESI): 314 ($M+NH_4^+$) (21), 292 ($M+H$) (100).

HRMS: $C_{18}H_{30}NO_2$, calcd.: 292.2271; found 292.2255.

2-(But-3-enyl)-2-methyl-4-(3,4,4-trimethyloxazolidine-2-yl)-3-vinylcyclohexanol (119)



To a stirred solution of *t*-BuOK (1 M in THF, 0.38 ml, 0.38 mmol) in THF (9 ml) was slowly added **111** (100 mg, 0.34 mmol) in THF (1.20 ml). The mixture was then heated at 68 °C for 1 h. After cooling to -78 °C, MeI (34 μ l, 0.55 mmol) was added. The reaction was allowed to warm to rt over 2 h and stirred for an additional 1 h. The reaction mixture was quenched with an aq. sat. ammonium chloride solution (5 ml) and extracted with ether (3 \times 5 ml). Volatiles were evaporated and the crude mixture (76 mg) was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 8 / 2) to afford **119** (68 mg, 66 %) as a yellow oil.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.73(s, 3 H, C(oxa)-H₃), 0.85 (s, 3 H, C(oxa)-H₃), 0.89 (s, 3 H, C(13)-H₃), 1.45 (m, 1 H, C(2)-H₂), 1.69 (m, 2 H, C(1)-H, C(9)-H₂), 1.86 (s, 3 H, C(oxa)-H₃), 1.97 (m, 2 H, C(2)-H₂, C(9)-H₂), 2.30 (m, 4 H, C(3)-H₂, C(10)-H₂), 2.80 (t, 1 H, $J = 10.1$ Hz, C(6)-H), 3.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H, C(15)-H₂), 3.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, C(15)-H₂), 4.20 (s, 1 H, C(14)-H), 5.06 (m, 4 H, C(8)-H₂, C(12)-H₂), 5.45 (dt, $J = 17.1, 9.8$ Hz, 1 H, C(7)-H), 5.88 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 6.6$ Hz, 1 H, C(11)-H).

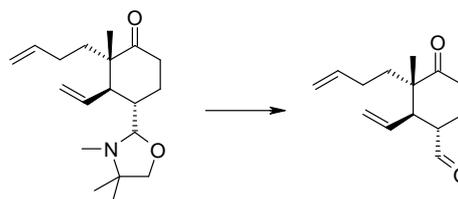
^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 15.6, 21.0, 22.9, 23.9, 29.1, 29.9, 36.0, 38.1, 38.5, 48.9, 50.6, 59.8, 79.2, 95.7, 114.5, 119.0, 136.7, 139.9, 213.4.

IR: 3076 (w), 2969 (m), 2931 (m), 2872 (m), 1708 (s), 1640 (m), 1460 (m), 1363 (w), 1319 (w), 1228 (m), 996 (m), 913 (m), 649 (w).

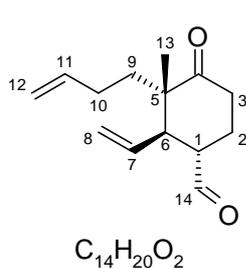
MS (ESI): 328 (72) (M+Na), 306 (100) (M+H).

HRMS: $C_{19}H_{32}NO_2$, calcd.: 306.2427; found 306.2418.

3-(But-3-enyl)-3-methyl-4-oxo-2-vinylcyclohexancarbaldehyde (**120**)



119 (443 mg, 1.45 mmol) was dissolved in THF (12 ml) and water (3 ml) and oxalic acid (915 mg, 7.26 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 4 h at rt. The product was extracted with ether (3×5 ml), washed with small amount of an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (5 ml) and with brine (5 ml) and dried over Na_2SO_4 . The organic layers were concentrated and the crude mixture (354 mg) was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 3 / 2) to afford **120** (289 mg, 90 %) as a yellow oil.



1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.64 (s, 3 H, C(13)-H₃), 1.27 (m, 2 H, C(2)-H₂, C(9)-H₂), 1.30 (m, 1 H, C(9)-H₂), 1.80 (m, 1 H, C(2)-H₂), 1.98 (m, 4 H, C(3)-H₂, C(10)-H₂), 2.12 (m, 1 H, C(1)-H), 2.28 (dd, $J = 11.4, 9.1$ Hz, 1 H, C(6)-H), 4.91 (m, 4 H, C(8)-H₂, C(12)-H₂), 5.26 (dt, $J = 17.3, 9.0$ Hz, 1 H, C(7)-H), 5.83 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.4$ Hz, 1 H, C(11)-H), 9.16 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, C(14)-H).

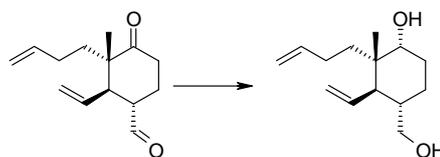
^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 19.9, 24.0, 28.6, 34.5, 36.0, 47.8, 47.9, 49.8, 114.1, 118.6, 134.5, 138.8, 201.6, 210.2.

IR: 3077 (w), 2928 (m), 1709 (s), 1640 (m), 1451 (w), 1211 (w), 1123 (w), 996 (m), 916 (m), 649 (w).

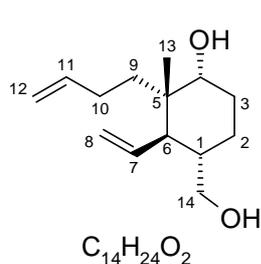
MS (ESI): 221 (M+H) (100).

HRMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$, calcd.: 220.1463; found 220.1463.

2-(But-3-enyl)-4-(hydroxymethyl)-2-methy-3-vinylcyclohexanol(121)



To a solution of **120** (274 mg, 1.24 mmol) in THF (8 ml) was added K-Selectride (1 M in THF, 3.73 ml, 3.73 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The solution was stirred for 2 h at this temperature and 1 h at rt. The reaction mixture was quenched with water (8 ml), ethanol (39 ml), an aq. solution of sodium hydroxide (20 %, 16 ml) and a aq. solution of H_2O_2 (32 %, 16 ml). The product was extracted with ether (3×16 ml) and dried with Na_2SO_4 . Volatiles were evaporated and the crude mixture was purified by flash chromatography (ether) to afford **121** (181 mg, 65 %) as a white solid.



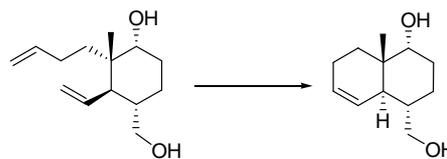
^1H NMR (C_6D_6 , 400 MHz): δ 0.63 (s, 3 H, C(13)- H_3), 1.50 (m, 6 H, C(2)- H_2 , C(9)- H_2 , C(10)- H_2), 1.92 (m, 1 H, C(3)- H_2), 2.12 (m, 3 H, C(H)-1, C(3)- H_2 , C(6)-H), 3.34 (m, 2 H, C(4)-H, C(12)- H_2), 3.47 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1 H, C(12)- H_2), 4.96 (m, 4 H, C(8)- H_2 , C(12)- H_2), 5.37 (dt, $J = 16.9, 10.5$ Hz, 1 H, C(11)-H), 5.86 (m, 1 H, C(7)-H).

^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz): δ 18.3, 22.7, 28.2, 28.7, 38.2, 38.8, 39.1, 49.1, 67.1, 71.3, 114.5, 117.9, 139.3, 140.5.

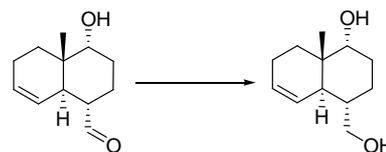
IR: 3377 (s), 3074 (w), 2930 (s), 2879 (s), 1699 (m), 1640 (m), 1452 (m), 1379 (m), 1055 (m), 100 (s), 911 (s).

MS (ESI): 225 (M+H) (16), 207 (26), 189 (100).

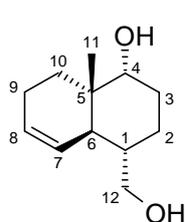
HRMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NaO}_2$, calcd.: 247.1668; found 247.1674.

1,2,3,4,4a,7,8,8a-Octahydro-4-(hydroxymethyl)-8a-methylnaphthalene-1-ol (122)**Method A**

In dry glassware under N₂, **121** (364 mg, 1.62 mmol) was dissolved in dichloromethane (15.20 ml). Hoveyda-Grubbs catalyst (51 mg, 0.08) was added as a solid and the resulting deep green solution was stirred at rt for 21 h. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 ml). The organic layers were washed with an aq. sat. solution of sodium bicarbonate (3 × 10 ml). Volatiles were evaporated to give the crude product (380 mg). Purification by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 1 / 1) afforded **122** (197 mg, 62 %) as a white solid.

Method B

To a methanol (2.2 ml) solution of **107** (51 mg, 0.30 mmol) was added sodium borohydride (15 mg, 0.40 mmol) in one portion at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at this temperature. The reaction mixture was quenched with an aq. sat. ammonium chloride solution (1.5 ml) and extracted with ether (3 × 3 ml). Volatiles were evaporated and the crude mixture (19 mg) was purified by flash chromatography (cyclohexane / ethyl acetate, 1 / 1) to afford **122** (12 mg, 24 %) as a white solid.



¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ 0.74 (s, 3 H, C(11)-H₃), 1.02 (m, 1 H, C(10)-H₂), 1.31 (m, 1 H, C(1)-H), 1.52 (m, 3 H, C(2)-H₂, C(3)-H₂), 1.75 (m, 1 H, C(3)-H₂), 1.95 (m, 3 H, C(9)-H₂, C(10)-H₂), 2.39 (m, 1 H, C(6)-H), 3.18 (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H, C(4)-H), 3.36 (dd, *J* = 10.6, 5.8 Hz, 1 H, C(12)-H₂), 3.46 (dd, *J* = 10.6, 3.5 Hz, 1 H, C(12)-H₂), 5.57 (m, 1 H, C(8)-H), 5.79 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1 H, C(7)-H).

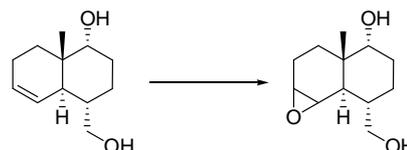
¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ 16.6, 23.6, 24.7, 28.9, 32.3, 35.6, 37.5, 38.0, 65.5, 74.6, 126.4, 127.9.

IR: 3348 (m), 3024 (w), 2925 (s), 2877 (s), 1708 (w), 1645 (w), 1434 (m), 1376 (m), 1020 (s), 670 (m).

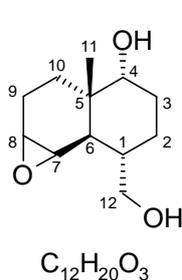
MS (ESI): 219 (M+Na) (34), 179 (100).

HRMS: C₁₂H₂₀O₂Na, calcd.: 219.1355; found 219.1376.

Decahydro-2-(hydroxymethyl)-5a-methylnaphtho[1,2-b]oxiren-5-ol (123)



NaHCO₃ (26 mg, 0.31 mmol) was added to a solution of **122** (30 mg, 0.15 mmol) in dichloromethane (6 ml). The reaction mixture was cooled to 0 °C and *m*-CPBA (53 mg, 0.31 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 4 h at 0 °C and was quenched with aq. sodium thiosulfate solution (20 %, 5 ml). The product was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 ml) and dried with Na₂SO₄. Volatiles were evaporated and the crude mixture was purified by flash chromatography (ethyl acetate) to afford **123** (9 mg, 28 %) as a yellow oil.



¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz): δ 0.52 (s, 3 H, C(11)-H₃), 0.75 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1 H, C(10)-H₂), 1.32 (m, 1 H, C(1)-H), 1.53 (m, 3 H, C(2)-H₂, C(3)-H₂, C(9)-H₂), 1.72 (m, 3 H, C(2)-H₂, C(3)-H₂, C(10)-H₂), 1.93 (m, 2 H, C(6)-H, C(9)-H₂), 2.82 (s, 2 H, C(7)-H, C(8)-H), 3.02 (s, 1 H, C(4)-H), 3.35 (dd, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 1 H, C(12)-H₂), 3.55 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1 H, C(12)-H₂).

¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz): δ 17.6, 21.5, 24.8, 28.8, 29.6, 36.3, 37.7, 39.8,

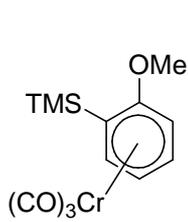
52.4, 52.9, 66.0, 74.2.

IR: 3427 (m), 2926 (s), 1708 (m), 1450 (w), 1264 (w), 1070 (m), 1009 (m), 847 (w).

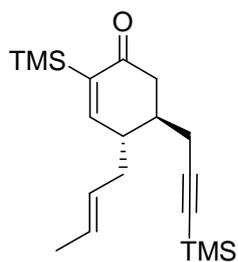
MS (ESI): 235 (M+Na) (23), 230 (M+NH₄⁺) (80), 195 (M+H) (41), 177 (100).

HRMS: C₁₂H₂₀O₃Na, calcd.: 235.1304; found 235.1326.

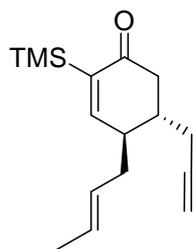
IV.4. List of synthesized compounds



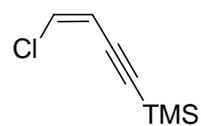
17
p 127



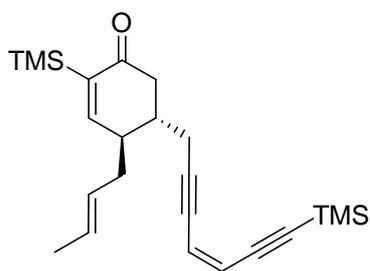
18
p 127



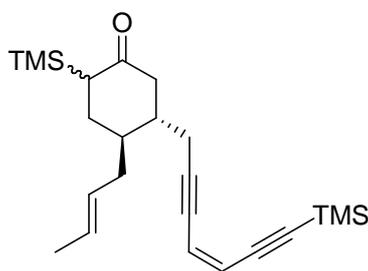
19
p 127



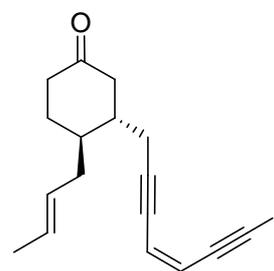
20
p 128



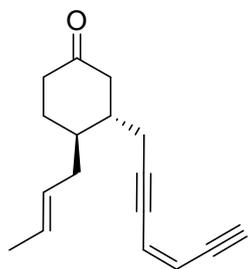
21
p 128



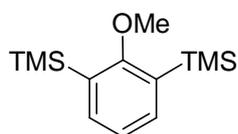
22
p 129



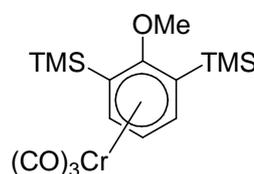
23
p 130



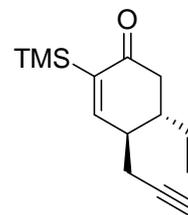
24
p 131



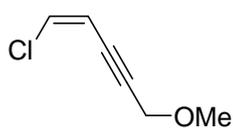
27
p 132



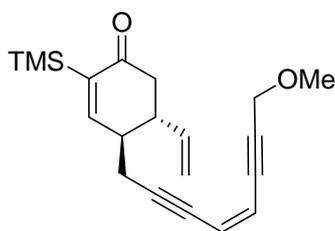
28
p 132



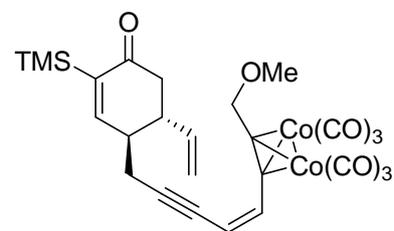
29
p 132



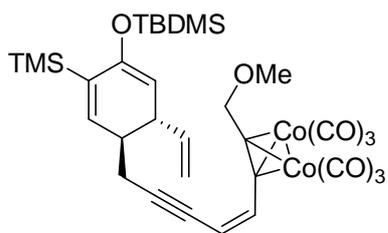
30
p 133



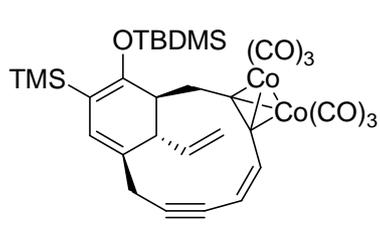
31
p 134



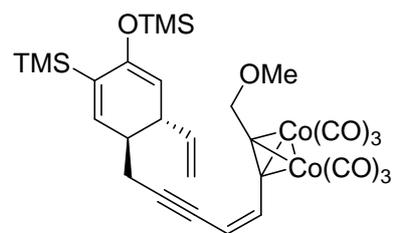
32
p 135



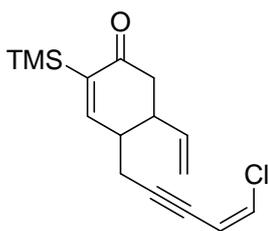
33
p 136



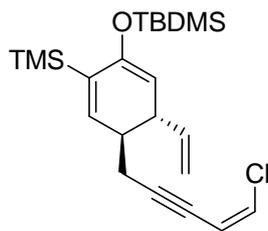
34
p 137



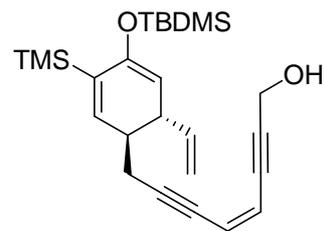
37
p 138



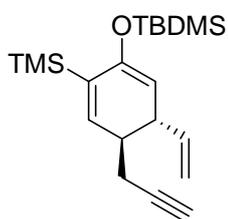
38
p 139



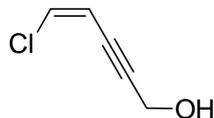
39
p 139



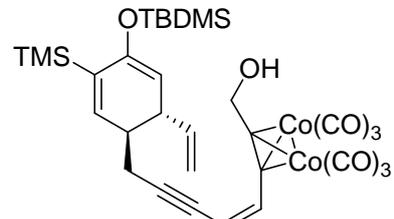
40
p 140



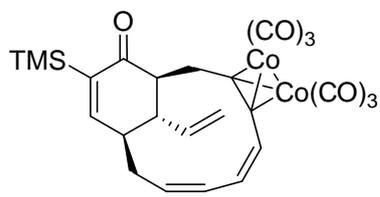
41
p 142



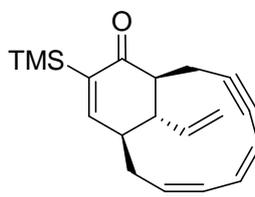
42
p 142



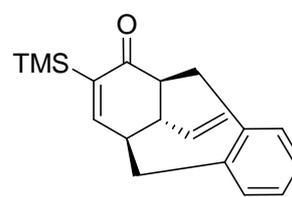
43
p 143



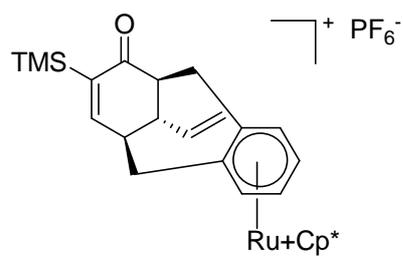
35
p 144



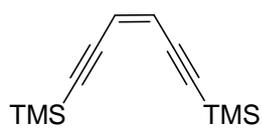
44
p 145



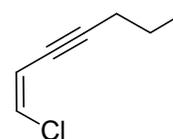
45
p 146



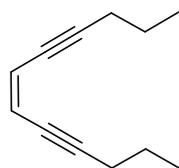
47
p 148



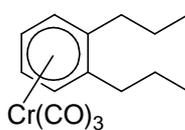
50
p 149



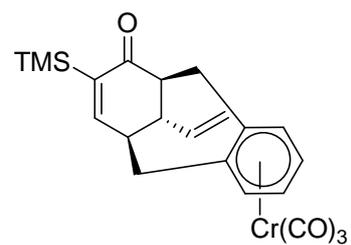
52
p 149



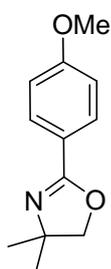
53
p 150



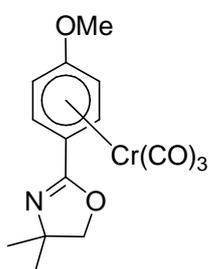
54
p 151



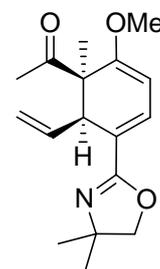
55
p 151



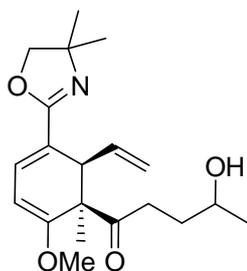
75
p 152



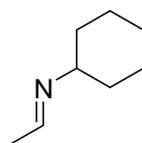
63
p 152



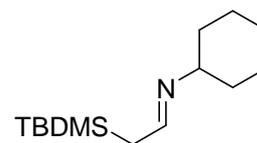
71
p 152



77
p 152



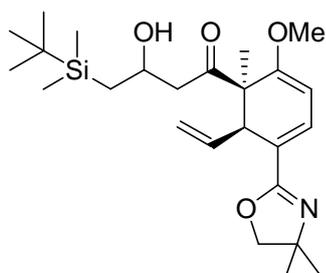
81
p 153



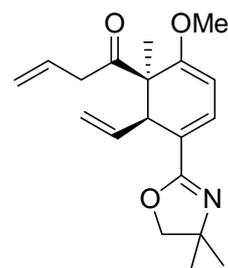
82
p 154



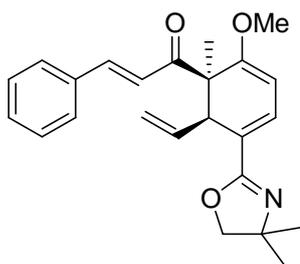
83
p 154



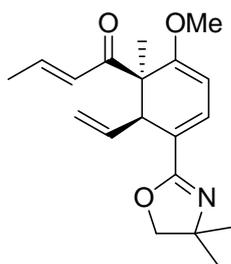
84
p 155



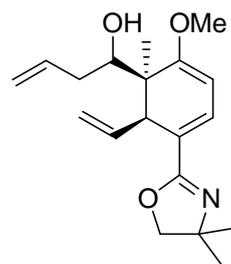
70
p 156



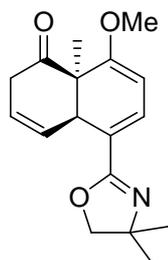
86
p 157



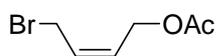
87
p 158



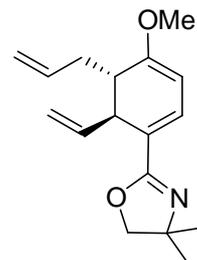
88
p 158



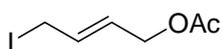
93
p 160



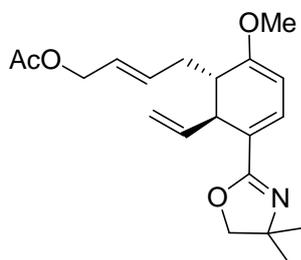
94
p 161



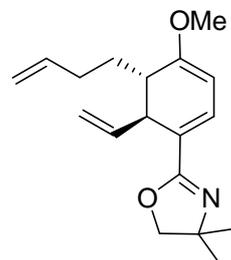
95
p 161



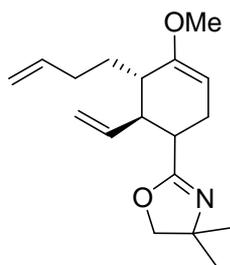
97
p 162



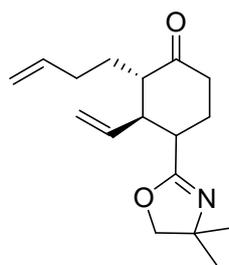
96
p 163



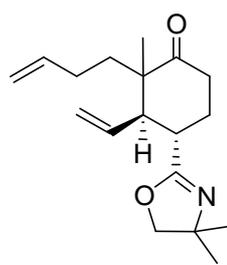
98
p 164



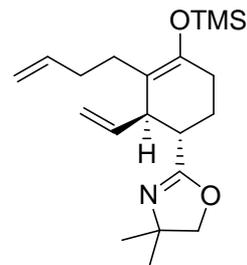
99
p 165



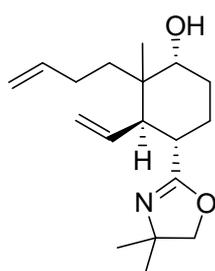
100
p 166



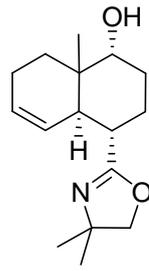
101
p 167



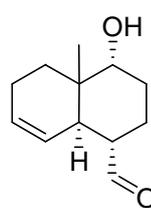
102
p 168



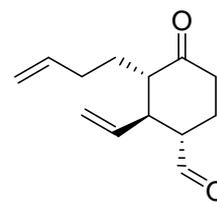
104
p 169



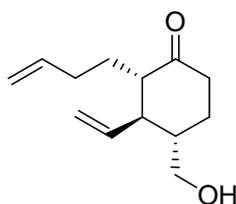
106
p 171



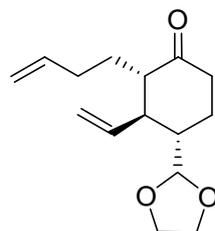
107
p 172



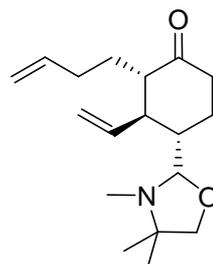
108
p 173



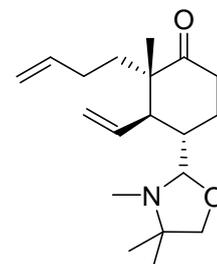
109
p 174



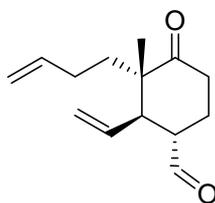
110
p 174



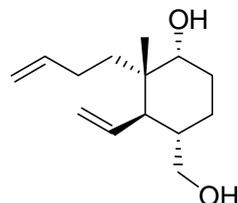
111
p 175



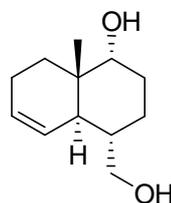
119
p 176



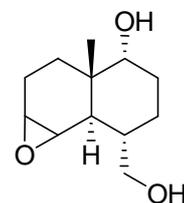
120
p 177



121
p 178



122
p 179



123
p 180

IV.5. References

- (1) Price, D. A.; Simpkins, N. S.; Macleod, A. M.; Watt, A. P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1961-1962.
- (2) Price, D. A.; Simpkins, N. S.; Macleod, A. M.; Watt, A. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6159-6162.
- (3) Kündig, E. P.; Sau, M.; Perez-Luna, A. *Synlett* **2006**, 2114-2118.
- (4) Alami, M.; Gueugnot, S.; Domingues, E.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1209-1220.
- (5) Crowther, G. P.; Sundberg, R. J.; Sarpeshkar, A. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4657-4663.
- (6) Sau, M., PhD. Thesis, **2006**.
- (7) Basak, A.; Shain, J. C.; Khamrai, U. K.; Rudra, K. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1955-1964.
- (8) Lavy, S. *Master report*, 2005.
- (9) Oshima, N.; Suzuki, H.; Morooka, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 1161-1164.
- (10) Steinmetz, B.; Schenk, W. A. *Organometallics* **1999**, *18*, 943-946.
- (11) Tilley, T. D.; Grubbs, R. H.; Bercaw, J. E. *Organometallics* **1984**, *3*, 274-278.
- (12) Lin, C. F.; Lo, Y. H.; Hseh, M. C.; Chen, Y. H.; Wang, J. J.; Wu, M. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3565-3575.
- (13) Bellido Ramos, A., PhD. Thesis, **2005**.
- (14) Stephens, T. A.; Wilkinso, G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 945-956.
- (15) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- (16) Dorta, R.; Kelly, R. A.; Nolan, S. P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 917-920.
- (17) Wittig, G.; Hesse, A. *Org. Synth.* **1988**, *50-9*, 901-905.
- (18) Corey, E. J.; Enders, D.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 7-10.
- (19) Hudrlik, P. F.; Kulkarni, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6251-6253.
- (20) Goldsmith, D. J.; Kennedy, E.; Campbell, R. G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3571-3574.

Listes des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
aq.	aqueous
ATPH	tris(2,6-diphénylphenoxyde) d' aluminium
BTAF	fluorure de benzyltriméthylammonium
Bn	benzyl
Bu	butyl
CAN	nitruce d'ammonium et de cérium
CB	cyclisation de Bergman
Cp	cyclopentadiène
Cp*	pentaméthylcyclopentadienyl
<i>m</i> -CPBA	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
DABCO	diazobicyclooctane
DBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DFT	density-Functionnal Theory
DIBALH	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthyle amino pyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMP	réactif de Dess-Martin
DMPU	diméthyl-1,3 tétrahydro-3,4,5,6-2(1H)-pyrimidinone
DMSO	diméthylsulfoxyde
eq	équivalent
Et	éthyle
éter	éter diéthylique
FDA	food and drug administration (USA)
HMPA	hexaméthylphosphoramide
h	heure
Ind	Indène
KHMDS	potassium hexaméthyle disilazane
LDA	lithium di- <i>iso</i> -propylamine

LiHMDS	lithium hexaméthyle disilazane
M	métal
Me	méthyle
MS	tamis moléculaire
NIS	N-iodosuccinimide
NMO	N- méthylmorpholine
ox	oxazoline
oxa	oxazolidine
Ph	phényle
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
quant.	quantitatif
rdt	rendement
rt	room temperature
sat.	saturated
T	température
t	temps
$t_{1/2}$	temps de demie-vie
TA	température ambiante
TBAT	triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TCCT	thymine-cytosine-cytosine-thymine
Tf	triflate
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	N,N,N',N'-tétraméthyl éthylènediamine
TMS	triméthylsilyl
tol	toluene

Méthode analytique

RMN	raisonance magnétique nucléaire
s	singulet
bs	broad singulet
d	doublet
t	triplet

q	quadruplet
m	multiplet
δ	déplacement chimique
ppm	partie par million
IR	rayonnement infrarouge
w	weak
m	medium
s	strong
SM	spectroscopie de masse
EI	impacte électronique
ESI	ionisation pas electronspray
HRMS	spectroscopie de masse haute résolution
calcd.	Calculated
HPLC	chromatographie en phase liquide