

Nouvelles voies d'acces a des carbo- et heterocycles fonctionnalises en milieu organoaqueux catalyse asymetrique et application synthetique

Lise Charruault

▶ **To cite this version:**

Lise Charruault. Nouvelles voies d'acces a des carbo- et heterocycles fonctionnalises en milieu organoaqueux catalyse asymetrique et application synthetique. Chemical Sciences. Chimie ParisTech, 2003. English. NNT : . pastel-00001083

HAL Id: pastel-00001083
https://pastel.hal.science/pastel-00001083

Submitted on 1 Mar 2005

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

DE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PARIS VI

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par :

Lise CHARRUAULT

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS VI

Sujet de la thèse :

NOUVELLES VOIES D'ACCES A DES CARBO- ET HETEROCYCLES FONCTIONNALISES EN MILIEU ORGANOAQUEUX CATALYSE ASYMETRIQUE ET APPLICATION SYNTHETIQUE

Soutenue le 16 décembre 2003

Devant le jury composé de :

M. J.-P. QUINTARD	Professeur à l'Université de Nantes	Rapporteur
M. J. SUFFERT	Directeur de Recherche C.N.R.S., Université Louis Pasteur de Strasbourg	Rapporteur
M. G. POLI	Professeur à l'Université Paris VI	
M. J.-P. GENET	Professeur à l'E.N.S.C.P.	
Mlle V. MICHELET	Chargé de Recherche C.N.R.S., E.N.S.C.P.	

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été effectuée au Laboratoire de Synthèse Sélective Organique et Produits Naturels de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris sous la direction du Professeur Jean-Pierre Genêt. Je tiens à le remercier de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire pour ces quatre années. J'ai particulièrement apprécié son souci constant de transmettre son savoir à ses étudiants et sa grande humanité. Qu'il trouve dans ces quelques mots l'expression de toute mon estime et de mon amitié.

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements à Monsieur Jean-Paul Quintard, Professeur à l'Université de Nantes et à Monsieur Jean Suffert, Directeur de Recherche CNRS à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail, ainsi qu'à Monsieur Giovanni Poli, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, pour avoir pris le temps de juger cette thèse.

Un très grand merci à une très grande chimiste (certains disent même la plus grande !) : Véronique "Roselyne" Michelet Miyake, ma chef, mon Jackson Five blond. Ses expressions mondialement connues passeront à la postérité. Personne n'a oublié les paires de manips à lancer en cas, les addditions et les non moins fabuleux AH BON! qui ont agrémenté bien des conversations. Véro a beaucoup de qualités : elle fait toujours sa vaisselle, range toujours la paillasse…et elle m'a supporté quatre ans d'affilée 5 jours sur 7 avec bonne humeur et entrain ! Une très grande performance que je salue à sa juste valeur. Heureusement que Texas était là ! Merci pour tout, darling !

Une pensée émue pour les témoins de mes débuts maladroits au laboratoire, les vieux de la vieille du Blue Lab'. Par ordre décroissant de grand âge, je commencerais par Rom' Dub', Monsieur MFM, ses nez rouges, ses torticolis, ses "je vous ai manqué ?". Romain parti, le grand chef du labo, c'était Willy ! Ah ! Willy, toujours de bonne humeur le matin (tout comme moi), les petits noms d'oiseaux qu'il m'envoyait depuis l'autre bout du labo, un rêve, un monde de poésie ! Cher Michu, merci pour tout, de la chimie au pastis et du pastis à la Bush 12 ! Mon troisième mentor au labo c'est Rémi, Mimoule, Moulasse, "qu'est ce que t'as fait à tes yeux, mon Rémi ?" même quand il est débordé, sa fossette est toujours d'attaque. C'est grâce à ces trois joyeux lurons que je suis un jour devenue Lison la loutre… J'ai été très heureuse de travailler avec vous tout ce temps et plus rien n'a été pareil après votre départ (là, normalement, je sors les violons !). D'un autre côté, après, j'ai eu plus de place !

Je n'oublie évidemment pas les petiots qui sont arrivés ensuite dans notre beau labo bleu. En tête, ma Milouille, toujours prête à rendre service, à donner sa compote à la thésarde en fin de droit scotchée à son ordi, à peaufiner un flux d'argon, à tourner un robinet dans le sens qui fait marcher les manips. Merci pour tout, Joe la fiotte, tiens le coup et arrête les Grany, c'est dangereux ! Une petite bise à Mr Leogane, Olivier Blue pour les intimes, qui a réussi à s'intégrer dans un labo tout à coup peuplé de filles. Merci à Laurette, notre transfuge jaune, déesse de la mesure de vide, pour toutes nos petites discussions. Et un petit coucou au dernier arrivé : Seb, j'espère que tu te plairas dans tout ce bleu.

Un gros bisou aux amis d'autres couleurs mais bleus de cœur. Merci à Duprout pour sa constante bonne humeur, sa disponibilité et le Bubble Basket ! Moins merci pour m'avoir surnommé Lison Bobet, mais bon, je sais que c'est affectueux ! Continuons dans le orange avec les Great Orange Tunisian Girls, les princesses de l'hydrogénation en djellaba : Céline et Séverine. Merci à vous les poulettes ! Un bisou également à celle qui tient le labo orange d'une main ferme mais juste, la reine du sandwich grec avec supplément frite : VV. Lorsque le orange s'éclaircit, il passe au jaune et c'est là qu'arrive le moment de faire un gros poutou à deux grands champions de squash (enfin surtout un !) : Réré Dudu et Pupuche. Le grand show des poneys jaunes c'est un spectacle qu'on peut difficilement oublier !

Je souhaite aussi remercier les autres membres du labo : Monique pour sa gentillesse et sa bonne humeur communicative, Super Valérie qui assure toujours, Suzelle pour son aide précieuse dans la préparation des substrats, Sylvain que je nommerais pour le prix du rire le plus distingué, et les autres : Julie, Agnès, Nicolas, Olivier, Rémi, Angela, Pocki, Franck, Peggy et, bien sûr, Personne (pour l'ensemble de son œuvre, mention spéciale pour les balances crades et les cendres dans le lave-œil).

Un gros bisou à la Noyelle : Marie-No, merci pour tout, de la HMQC aux papotages, t'es une championne ! Merci également à Claudine, au service de masse de L'ENSCP, pour toutes les analyses en un temps record.

Une respectueuse révérence au docteur Marinette Pomponette : tu m'as manqué pendant ces trois années, Marinella !

Un grand merci à mes copines qui m'ont permis de m'aérer un peu la tête le midi : Domi, Mag, Flo, Fanny et les autres. La cantine, c'est bien et le lundi, c'est mieux !

Merci aux meilleurs parents du monde, les miens, de m'avoir toujours soutenue et merci à toi, maman, pour la structure de l'atome ! Le code civil m'aurait menée dans une tout autre voie mais tu n'as pas été assez rapide, papa !

Je conclurais cette grande distribution par un énorme bisou à John…Courage, mon cœur, plus qu'un an !

A Gaston,
Aux Vieilles,
Et aux Filles de l'Escadrille !

TABLE DES MATIERES

Partie I. Introduction générale 10

Partie II. Rappels bibliographiques : réactions à économie d'atomes en milieu anhydre 12

I. Réaction de métallo-ène 12

A. Description et mécanisme 12

B. Extension de la réaction 13

C. Version énantiosélective 15

D. Conclusion 16

II. Cycloisomérisation des énynes 16

A. Description et mécanismes 16

B. Mécanisme impliquant un métallacyclopentène ou un carbène 18

1. Catalyse au palladium 18
2. Catalyse au ruthénium 21
3. Catalyse au platine 23
4. Catalyse au rhodium et à l'iridium 25
5. Catalyse au cobalt et au titane 25

C. Mécanisme impliquant un vinylmétal 27

1. Catalyse au palladium 27
2. Catalyse au ruthénium 29
3. Système catalytique Ni-Cr 29

D. Catalyse énantiosélective 30

E. Conclusion 34

Partie III. Développement de réactions à économie d'atomes en milieu organoaqueux 35

I. Introduction 35

II. Réaction de métallo-ène en milieu organoaqueux 36

A. Développement d'un nouveau système catalytique au nickel 37

1. Préparation des substrats 37

2. Catalyseurs au nickel réduits *in situ* 39
3. Catalyseur préparé à partir de Ni(0) 39
B. Conclusion 41
III. Réactions d'hydroxy- et méthoxycyclisations 42
A. Introduction 42
1. Catalyse au palladium 42
2. Hydroxy- et alkoxycyclisations catalysées par le platine 44
3. Objectifs....45
B. Extension de la réaction 45
1. Préparation des substrats....45
a. Préparation des substrats oxygénés 46
b. Préparation des substrats carbonés 48
c. Préparation des substrats azotés 48
2. Catalyse au palladium 49
a. Substrats oxygénés 49
b. Substrats carbonés et azotés 52
3. Catalyse au platine 54
4. Comparaison des systèmes $PdCl_2$/TPPTS et $PtCl_2$/TPPTS 56
C. Etudes mécanistiques 57
D. Catalyse énantiosélective 62
1. Criblage de ligands chiraux/Test de différents solvants 63
2. Mise au point du nouveau système catalytique 66
a. Génération d'une espèce cationique du platine.... 66
b. Optimisation du système 68
c. Autres ligands 69
3. Résultats obtenus avec le ligand Ph-BINEPINE....71
4. Sens de l'énantiosélectivité 74
a. Préparation d'esters chiraux 74
b. Détermination de la configuration absolue par RMN ^1H 76
c. Premiers éléments de rationnalisation.... 78
E. Conclusion 79
Partie IV. Nouvelle approche de la podophyllotoxine 80
I. Rappels bibliographiques 80
A. Structure et activité 80
1. Originalité de la structure....80
2. Activité biologique....81
3. Approches synthétiques 83

B. Voies oxo-ester et dihydroxy acide 83

1. Voie oxo-ester 83
2. Voies dihydroxy acide.....85

C. Addition conjuguée en tandem 88

D. Synthèses asymétriques 90

E. Analogues de la podophyllotoxine 98

F. Conclusion 102

II. Approche basée sur la réaction de carbohydroxypalladation 102

A. Rétrosynthèses..... 102

1. Approche initiale 102
2. Nouvelle rétrosynthèse.....104

B. Approche synthétique de la podophyllotoxine..... 104

1. Premières étapes de la synthèse 104
   a. Préparation du précurseur de la réaction de carbohydroxypalladation104
   b. Carbohydroxypalladation et protection de l'alcool obtenu 105
   c. Oxydation du méthylène tétrahydrofurane..... 106
   d. Iodation régiosélective 107
2. Réaction de Heck intramoléculaire.....108
   a. Conditions classiques de couplage de Heck 108
   b. Optimisation des conditions de cyclisation de type 6-*endo* 111
   c. Hypothèses mécanistiques..... 115
3. Introduction du cycle E 117

C. Conclusion-perspectives..... 120

Partie V. Conclusion générale 121

Partie VI. Experimental section..... 123

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	:	acétyle
acac	:	acétylacétonate
AIBN	:	2,2'-azobisisobutyronitrile
BBEDA	:	*N*,*N*-bis(benzylidène)éthylène diamine
Boc	:	*tert*-butoxycarbonyle
Bn	:	benzyle
cod	:	cycloocta-1,5-diène
Cp	:	cyclopentadiényle
dba	:	dibenzylidèneacétone
DBU	:	1,8-diazabycyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	:	dicyclohexylcarbodiimide
DIBAL-H	:	hydrure de diisobutylaluminium
DMA	:	diméthylacétamide
DMAD	:	diméthylacétylène dicarboxylate
DMAP	:	4-diméthylaminopyridine
DMF	:	diméthylformamide
DMSO	:	diméthylsulfoxyde
dppb	:	1,2-bis(diphénylphosphino)butane
dppe	:	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	:	1,2-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	:	1,2-bis(diphénylphosphino)propane
EDCI	:	1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
HMDS	:	hexaméthyldisilazane
HMPA	:	hexaméthylphosphoramide
HPLC	:	chromatographie liquide haute pression
LDA	:	diisopropylamidure de lithium
MCPBA	:	acide *méta*-chloroperbenzoïque
Ms	:	mésyle (méthanesulfonyle)
NBS	:	*N*-bromosuccinimide
NMP	:	*N*-méthylpyrrolidinone
o-tol	:	*ortho*-tolyle
PCC	:	chlorochromate de pyridinium
Ph	:	phényle
PMB	:	*para*-méthoxybenzyle
PMP	:	*N*,2,2,5,5-pentaméthylpipéridine
PPL	:	porcine pancreatic lipase
SEM	:	2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
TBAB	:	bromure de tétrabutylammonium
TBAF	:	fluorure de tétrabutylammonium
Tf	:	triflate (trifluorométhanesulfonate)
TBDMS	:	*tert*-butyldiméthylsilyle
THF	:	tétrahydrofurane
TIPS	:	triisopropylsilyle
TMG	:	tétraméthylguanidine
TMS	:	triméthylsilyle
TPPTS	:	triphénylphosphinotrimétasulfonate de sodium
Ts	:	tosyle (*para*-toluènesulfonyle)

Partie I. Introduction générale

La synthèse de molécules, qu'elles soient naturelles ou d'intérêt biologique, est l'une des principales préoccupations du chimiste organicien. Pour réaliser ces processus multiétapes avec la plus grande efficacité, la mise au point de réactions performantes est primordiale. Le développement des complexes organométalliques de métaux de transition a permis l'élaboration de procédés catalytiques et même la découverte de nouvelles réactivités. Les complexes du palladium, du ruthénium, du rhodium et du nickel sont utilisés avec profit dans des réactions de couplage, des réductions ou des isomérisations de composés insaturés.

L'apport de la chimie organométallique est considérable puisque l'utilisation de complexes de métaux de transition permet souvent d'effectuer les transformations dans des conditions plus douces en abaissant les barrières énergétiques. De plus, l'essor de ce domaine de la chimie a favorisé le développement de procédés catalytiques tandis que l'introduction de la chiralité au niveau des ligands a ouvert le large champ de la catalyse asymétrique. Le défi du chimiste consiste à mettre au point des systèmes toujours plus performants afin de diminuer au maximum la quantité de catalyseur à employer. Malgré ces progrès, les systèmes catalytiques restant coûteux, peu de procédés industriels utilisent ce type de catalyse. Le recyclage du métal devient alors primordial. Dans cette optique, la catalyse homogène en milieu biphasique peut apporter des solutions intéressantes. Ceci explique que depuis plusieurs années l'étude de la chimie dans les milieux dits non usuels (eau, solvant perfluoré ou liquide ionique) soit l'objet de nombreuses publications.

L'eau s'avère un solvant particulièrement intéressant parce qu'abondant, peu coûteux et non polluant. Toutefois, les réactifs étant généralement peu hydrosolubles, elle a longtemps été exclue des synthèses organiques. Dans les années 1980, des études cinétiques portant sur la réaction de Diels-Alder en milieu aqueux,[1] ont démontré combien l'eau pouvait avoir un effet bénéfique en synthèse. Désormais, de nombreuses réactions sont conduites en milieu organoaqueux, autorisant ainsi le développement de procédés de plus en plus respectueux de l'environnement.[2]

Au cours de ce travail nous nous sommes intéressés à la catalyse homogène en milieu organoaqueux. Nous nous attacherons à présenter le développement de nouvelles réactions en milieu organoaqueux : la récation de métallo-ène et la cycloisomérisation des énynes. Ces deux réactions ont pour caractéristique commune d'être des réactions à « économie d'atomes ». Nous verrons alors dans quelle mesure la présence d'eau dans le cas de la cycloisomérisation peut modifier la réactivité du système et nous présenterons une nouvelle réaction de carbohydroxypalladation ainsi que les travaux qui ont conduit à l'élaboration d'une première version asymétrique des réactions d'hydroxy- et méthoxycyclisation.

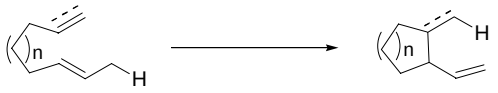
Dans un deuxième temps, la carbohydroxypalladation sera envisagée comme un outil performant pour accéder au squelette de lignanes de la famille de la podophyllotoxine.

[1] Rideout, D. C. ; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.
[2] Lubineau, A. ; Augé, J. ; Queneau, Y. *Synthesis* **1994**, 741.

Nous montrerons tout d'abord l'originalité de cette approche par rapport aux synthèses décrites dans la littérature puis nous détaillerons notre stratégie.

Partie II. Rappels bibliographiques : réactions à économie d'atomes en milieu anhydre

Les réactions de cyclisations peuvent constituer des procédés particulièrement intéressants en terme d'économie d'atomes. Parmi les réactions répondant à ce critère, outre la réaction de Diels-Alder, la réaction d'Alder-ène intramoléculaire permet d'obtenir des cycles à 5 chaînons particulièrement intéressants pour la synthèse de molécules naturelles. Cette réaction est longtemps restée peu utilisée en raison des très hautes températures nécessaires à la cyclisation.



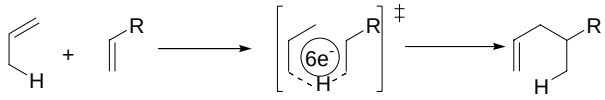
Le développement de la chimie organométallique a permis d'effectuer les cyclisations de ce type à des températures beaucoup plus basses et mettent en jeu des processus réactionnels différents.

Parmi celles-ci, nous aborderons dans cet exposé deux réactions : la réaction de métallo-ène et la cycloisomérisation d'énynes 1,6.

I. Réaction de métallo-ène

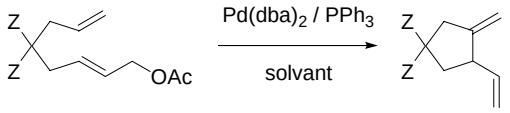
A. Description et mécanisme

Découverte par Alder en 1943,[3] la réaction ène peut se définir de façon très générale comme la réaction entre une oléfine possédant un atome d'hydrogène en position allylique (ène) et un composé insaturé portant un groupement attracteur d'électrons (énophile).



L'utilisation d'un métal, d'abord le magnésium[4] puis les métaux de transition, a permis le développement de cette réaction en particulier dans sa version intramoléculaire. Dans la réaction de métallo-ène l'hydrogène en position allylique est remplacé par un métal.
Jusqu'au début des années 80, cette réaction requérait des quantités stœchiométriques de métal. Oppolzer a développé la première version catalytique en utilisant un catalyseur au palladium (Schéma 1).[5]

[3] Alder, K. ; Pascher, F. ; Schmitz, A. *Ber. Dtsch. Chem.* **1943**, *76*, 27.
[4] Oppolzer, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 38.
[5] Oppolzer, W. ; Gaudin, J. M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1477.



Z = SO_2-*p*-Me-Ph, THF, 70°C, **82%**
Z = CO_2Me, AcOH, 80°C, **77%**

Schéma 1

Le mécanisme repose sur la formation d'un complexe π-allylique du palladium **A**. Après la formation d'une espèce cationique par abstraction de ligand acétate et complexation d'un ligand de type monophosphine, l'intermédiaire **B** subit une carbopalladation pour conduire à l'alkylpalladate **C.** Une ultime étape de β-élimination conduit au diène 1,4 (Schéma 2).[6]

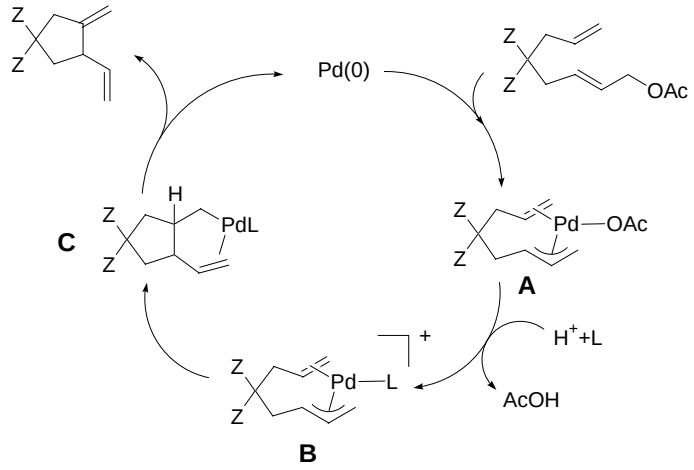


Schéma 2

B. Extension de la réaction

Des substrats variés, cycliques ou non, ont été engagés dans cette réaction. Divers métaux de transition susceptibles de former des complexes π-allyliques ont été employés comme le palladium, le nickel, le platine ou le rhodium.[7] Quelques résultats significatifs concernant ces cyclisations sont consignés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

[6] a) Gómez-Bengoa, E. ; Cuerva, J. M. ; Echavarren, A. M. ; Martorell, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 767. b) Cárdenas, D. J. ; Alcamí, M. ; Cossío, F. ; Méndez, M. ; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 96.
[7] a) Oppolzer, W. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 39. b) Oppolzer, W. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1941. c) Oppolzer, W. ; Fürstner, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2329.

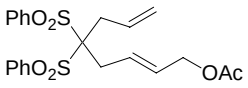
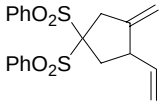
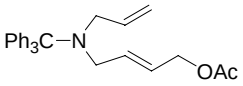
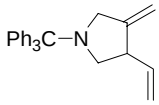
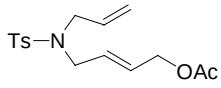
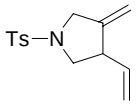
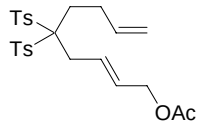
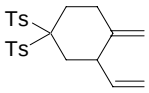
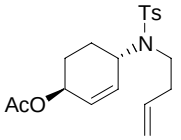
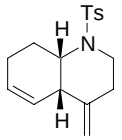
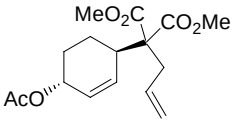
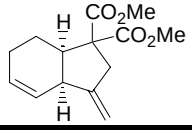
Entrée	Substrat	Conditions	Produit	Rdt	Ref
1		$Pt(PPh_3)_4$ AcOH, 80°C		85%	4
2	"	$Ni(cod)_2$, dppb THF, 20°C	"	83%	8
3	"	$RhH(PPh_3)_4$ $P[C_6H_2(OMe)_3]_3$ AcOH, 80°C	"	88%	7c
4		$Ni(cod)_2$, dppb THF, 20°C		92%	8
5		$RhH(PPh_3)_4$ $P[C_6H_2(OMe)_3]_3$ AcOH, 80°C		80%	7c
6		$Pd(PPh_3)_4$ AcOH, 80°C		63%	5
7		$Pd(PPh_3)_4$ AcOH, 80°C		85%	9
8		$RhH(PPh_3)_4$ $P[C_6H_2(OMe)_3]_3$ AcOH, 80°C		60%	7c

Tableau 1

Tous les métaux employés présentent une efficacité importante dans la cyclisation des différents substrats de structures assez variées. Les essais de cyclisation de la disulfone montrent que des résultats très similaires sont observés avec le platine (entrée 1, Tableau 1), le nickel (entrée 2, Tableau 1) ou le rhodium (entrée 3, Tableau 1). Les dérivés azotés sont cyclisés efficacement que ce soit en présence de nickel ou de rhodium (entrées 4 et 5, Tableau 1). A partir de dérivés homoallyliques, des cycles à 6 chaînons (entrées 6 et 7, Tableau 1) sont obtenus avec de bons rendements. L'utilisation de composés cycliques conduit à des dérivés bicycliques de configuration relative *cis* (entrées 7 et 8, Tableau 1).

En outre, le développement de la séquence réactionnelle « réaction de métallo-ène/carbonylation » a été valorisé dans de nombreuses synthèses de molécules naturelles comme celles de la (+)-isorauniticine[10] ou du (±)-hirsutène (Schéma 3).[11] Elle permet également l'accès aux squelettes de type fenestrane.[12]

[8] Oppolzer, W. ; Bedoya-Zurita, M. ; Switzer, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6433.
[9] Oppolzer, W. ; Gaudin, J.-M. ; Bedoya-Zurita, M. ; Hueso-Rodriguez, J. ; Raynham, T. M. ; Robyr, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4709.
[10] Oppolzer, W. ; Bienaymé, H. ; Genevois-Borella, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9660.
[11] Oppolzer, W. ; Robyr, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 415.
[12] Keese, R. ; Guidetti-Grept, R. ; Herzog, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1207.

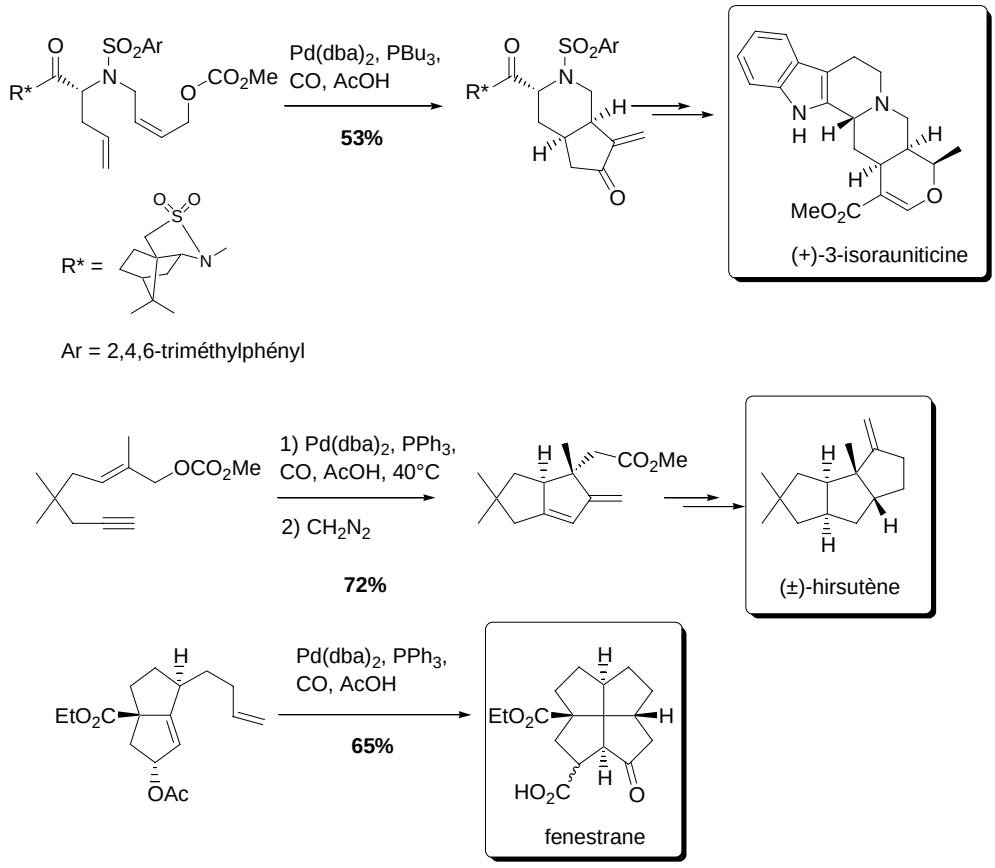


Schéma 3

C. Version énantiosélective

L'induction asymétrique a été assez peu étudiée dans le cas de la réaction de métallo-ène. Les premiers résultats montrent que des ligands couramment utilisés, et générant une bonne induction asymétrique dans l'alkylation allylique, comme la DIOP ou le BINAP permettent de réaliser la cyclisation avec des rendements acceptables et des excès énantiomériques modestes. Les meilleurs résultats sont obtenus sur le substrat sulfonamide en associant le palladium et une diphosphine comportant un groupement bisferrocényle (Schéma 4).[13]

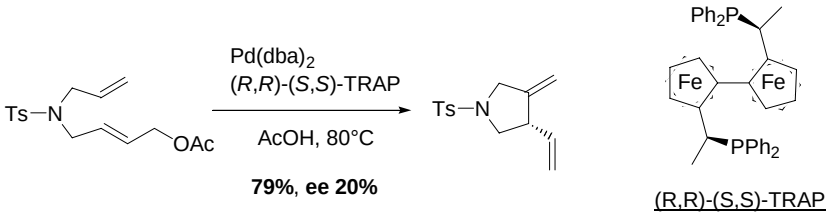


Schéma 4

[13] Oppolzer, W. ; Kuo, D. L. ; Hutzinger, M. W. ; Léger, R. ; Durand, J.-O. ; Leslie, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6213.

Un autre exemple de catalyse au palladium est décrit sur un substrat de type cyclopentadiène. En utilisant cette fois-ci un ligand mixte P,N, le produit attendu est obtenu avec un excellent rendement et un excès énantiomérique de 45% (Schéma 5).

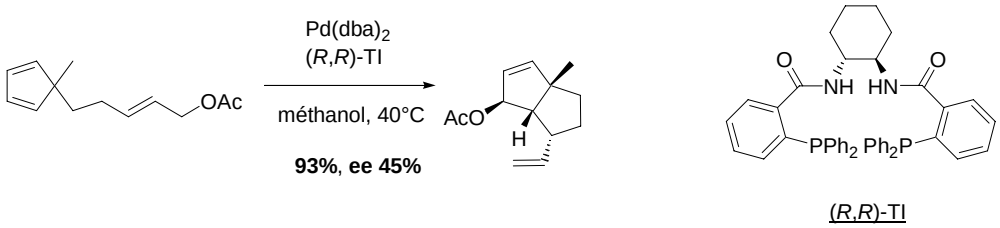


Schéma 5

D. Conclusion

La réaction de métallo-ène intramoléculaire s'avère un outil performant pour la formation de cycle à 5 ou à 6 chaînons comportant un motif diénique. Toutefois les conditions de réaction restent assez dures : l'acide acétique est un solvant de choix pour ces réactions et des températures voisines de 80°C sont souvent nécessaires, en particulier dans le cas de la catalyse au palladium, au rhodium ou au platine.

II. Cycloisomérisation des énynes

A. Description et mécanismes

Les cycloadditions d'énynes 1,*n* se sont imposées ces dernières années comme un outil extrêmement performant pour préparer différents composés cycliques en une seule étape.[14] La cyclisation des énynes permet d'isoler des diènes 1,3 ou 1,4 (Schéma 6). Bien que de nombreux métaux de transition aient été utilisés pour effectuer ces transformations, c'est avec des complexes du palladium que cette réaction a été la plus largement étudiée.

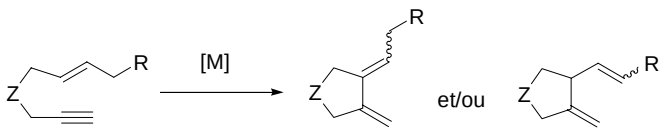


Schéma 6

[14] Revues : a) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34. b) Trost, B. M. ; Krische, M. J. *Synlett* **1998**, 1. c) Trost, B. M. ; Toste, F. D. ; Pinkerton, A. B. C*hem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. d) Aubert, C. ; Buisine, O. ; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813.

L'équipe de Trost a proposé deux mécanismes possibles pour les cyclisations catalysées par les complexes du palladium. Le premier fait intervenir une espèce catalytique du Pd(II) susceptible de complexer simultanément la double et la triple liaison pour conduire au complexe **A**. L'intermédiaire clé est un palladacyclopentène **B** qui, après une étape de β-élimination conduit aux espèces **C** (élimination de H_a) et/ou **D** (élimination de H_b). Ces deux intermédiaires peuvent ensuite subir une élimination réductrice pour former les diènes 1,3 et 1,4 attendus (Schéma 7). Dans l'intermédiaire palladacyclopentène, le métal est au degré d'oxydation 4. Dans un premier temps, l'existence d'une telle espèce organométallique a été controversée mais durant la dernière décennie quelques complexes du Pd(IV) ont pu être isolés et caractérisés.[15]

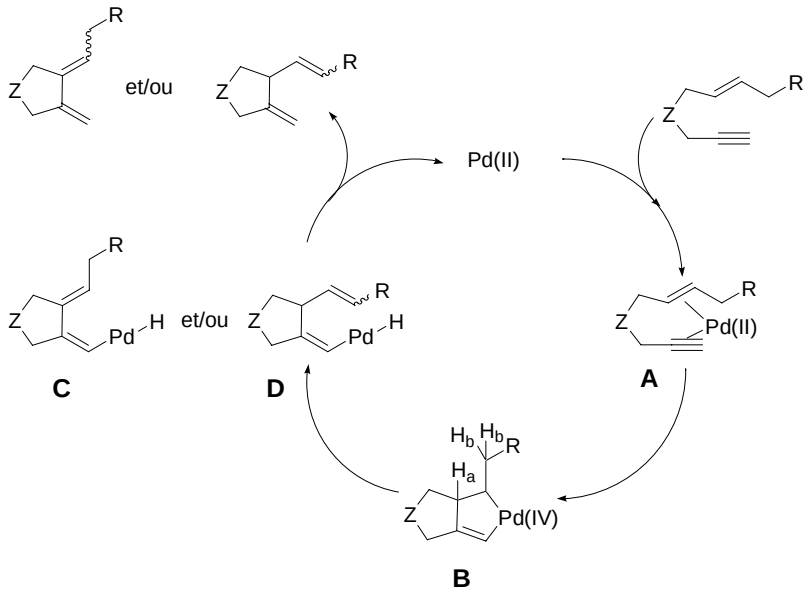


Schéma 7

Cette hypothèse mécanistique a été reprise pour les cycloisomérisations d'énynes catalysées par d'autres métaux de transition (Ru, Pt, Ti, Co, Rh, Ir). Cependant, des études récentes en présence de complexes de Ru(II) et de Pt(II) proposent des intermédiaires de type carbénique **E** issus de la complexation unique du métal à l'alcyne.[29, 35, 70] Ces intermédiaires évoluent ensuite vers la formation de diènes ou de dérivés polycycliques (Schéma 8).

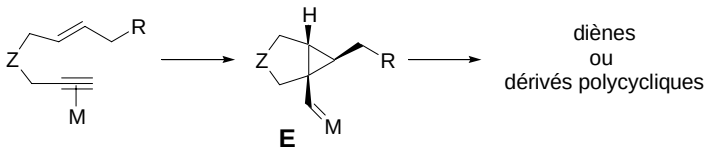


Schéma 8

L'autre mécanisme proposé par l'équipe de Trost pour les cyclisations d'énynes catalysées par des complexes du palladium correspond à des conditions réactionnelles

[15] a) Canty, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83. b) Bocelli, G. ; Catellani, M. ; Ghelli, S. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *458*, C12. c) Beller, M. ; Fisher, H. ; Hermann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1848. d) Van Belzen, R., Hoffmann, H. Elsevier, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1743.

différentes. En présence d'une espèce du Pd(0) et d'un acide carboxylique par exemple, un hydrure de palladium se forme dans le milieu et peut catalyser la cycloisomérisation du substrat selon un mécanisme différent du précédent. La première étape du cycle est la complexation du système ényne (intermédiaire **F**) puis une hydropalladation de la triple liaison survient pour conduire à un vinylpalladate **G** Après l'étape de carbopalladation, l'espèce **H** formée subit une β-élimination qui conduit au diène 1,3 (élimination de H_a) et/ou 1,4 (élimination de H_b). Au cours du cycle catalytique, le palladium reste au degré d'oxydation 2 (Schéma 9).

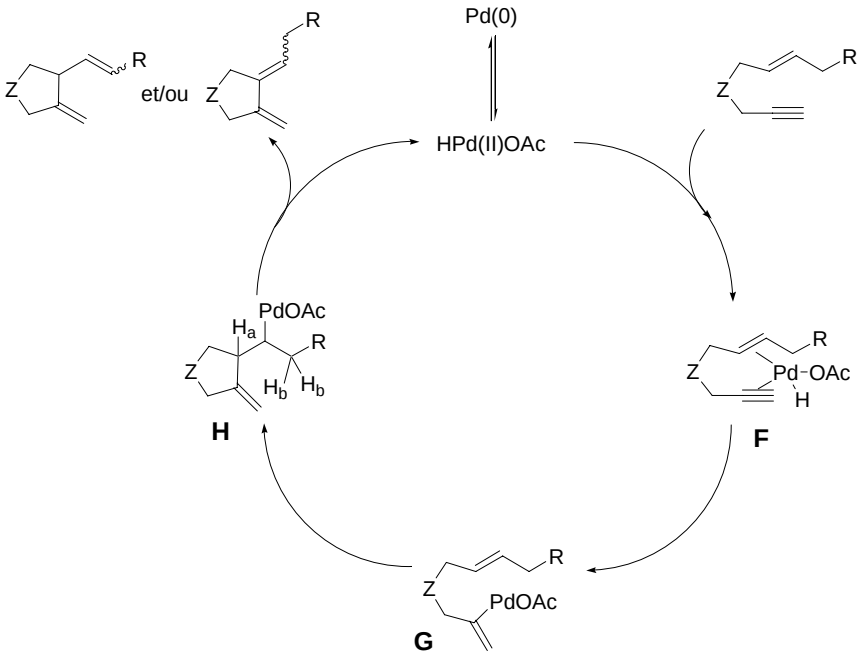


Schéma 9

Nous présenterons succesivement quelques exemples de cyclisations catalysées par divers métaux de transition et impliquant un métallacyclopentène ou un carbène puis nous aborderons les réactions faisant intervenir la formation d'une espèce vinylmétal.

B. Mécanisme impliquant un métallacyclopentène ou un carbène

1. Catalyse au palladium

L'équipe de Trost a décrit de nombreux exemples de cycloisomérisation et mis en évidence certaines sélectivités en faveur du diène 1,3 ou 1,4. Ainsi, les alcènes monosubstiués conduisent à la formation exclusive de dienes 1,3 (Schéma 10) et le diène 1,4 formé lors du processus thermique n'est pas isolé.[16]

[16] Trost, B. M. ; Tanoury, G. J. ; Lautens, M. ; Chan, C. ; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255.

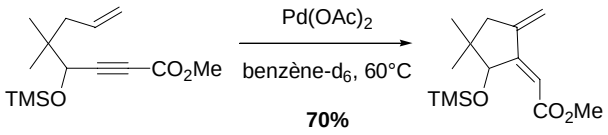


Schéma 10

D'autres effets de substituants ont été observés. La présence de groupements géminés electroattracteurs ou alkyles sur la chaîne reliant la triple et la double liaison facilitent la réaction mais ne sont pas indispensables.[17] L'utilisation de la *N*,*N*-bis-(benzylidène)éthylènediamine (BBEDA) permet d'augmenter la réactivité du système catalytique et s'avère un ligand utile pour la cyclisation des alcynes substitués par des groupements alkyles ou silyles (Schéma 11).

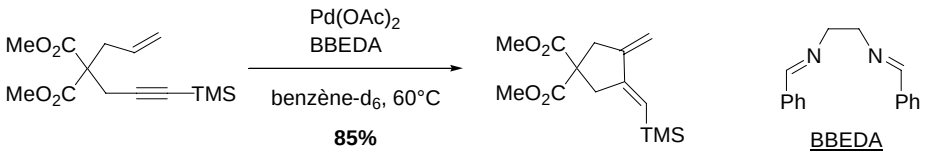


Schéma 11

Le système catalytique $Pd(OAc)_2$/BBEDA a été utilisé dans la synthèse asymétrique de sesquiterpènes de la famille des picrotoxanes à partir de la (*R*)-carvone (Schéma 12).[18]

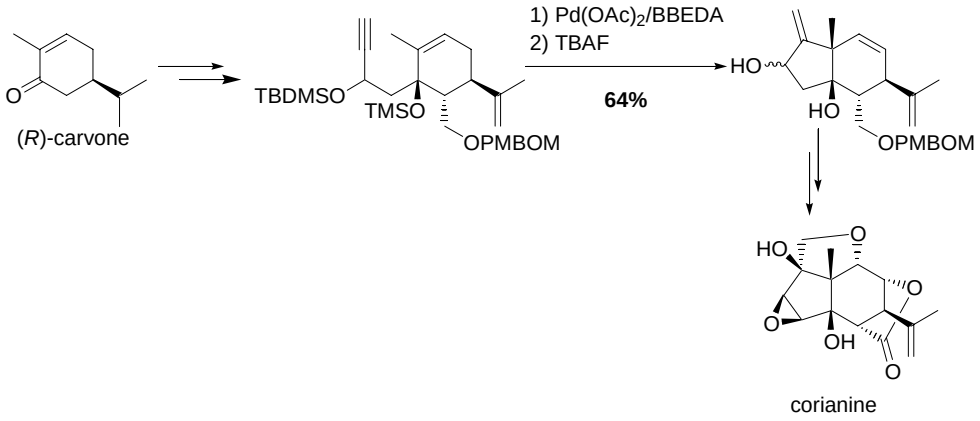


Schéma 12

De nombreuses études ont également mis en évidence l'influence des facteurs stériques et électroniques sur la régiosélectivité de la réaction.[16,17] Par exemple, la présence d'une ramification ou d'un atome d'oxygène en position allylique conduit à la formation exclusive du diène 1,3 (Schéma 13).

[17] Trost, B. M. ; Lautens, M. ; Chan, C. ; Jebaratnam, D. J. ; Müller, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 636.
[18] a) Trost, B. M. ; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6131. b) Trost, B. M. ; Haffner, C. D. ; Jebaratnam, D. J. ; Krische, M. J. ; Thomas, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6183.

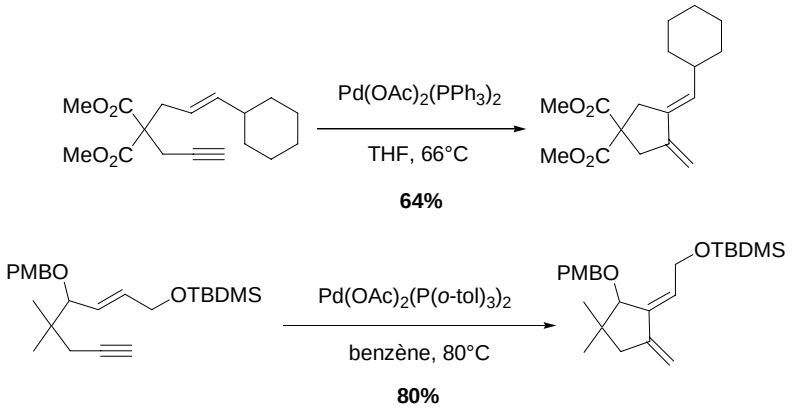


Schéma 13

De même, une double liaison supplémentaire peut complexer le palladium et induire une forte régiosélectivité en faveur du diène 1,3. Si la double liaison supplémentaire est éloignée du système ényne par une chaîne alkyle à trois chaînons, la sélectivité en faveur du diène 1,3 est accrue. L'intermédiaire formé subit alors une réaction de Diels-Alder intramoléculaire en cascade, permettant ainsi la formation d'un composé tricyclique en une seule étape (Schéma 14).

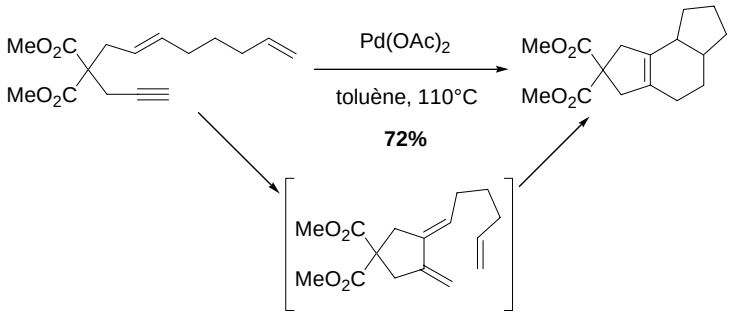


Schéma 14

Lorsque le système évolue suivant un mécanisme faisant intervenir un palladacyclopentène (Schéma 7), l'étape de β-élimination peut entrer en compétition avec une élimination réductrice 1,1 conduisant à un dérivé de type cyclobutène qui subit ensuite une ouverture thermique conrotatoire pour former un diène 1,3 (Schéma 15). En utilisant le 2,3,4,5-tétrakis(méthoxycarbonyle)palladacyclopentadiène (TCPC) en présence de tri-*ortho*-tolylphosphite et d'acétylène dicarboxylate de diméthyle (DMAD), le diène 1,3 est obtenu.[19] Lorsque la double liaison est endocyclique, cette réaction peut conduire à un agrandissement de cycle.[20] D'autre part, le cyclobutène peut être isolé comme seul produit de la réaction lorsque son ouverture est impossible.[21]

[19] a) Trost, B. M. ; Chang, V. K. *Synthesis* **1993**, 824. b) Trost, B. M. ; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1636.
[20] Trost, B. M. ; Trost, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1850.
[21] Trost, B. M. ; Yanai, M. ; Hoogsteen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5294.

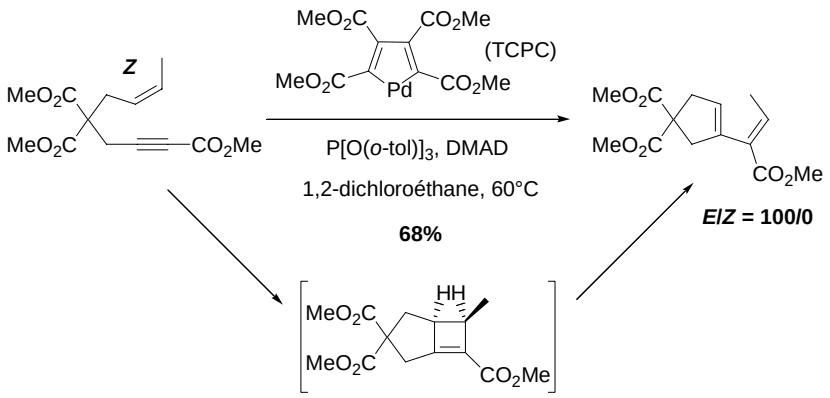


Schéma 15

Bien que plus largement étudiée dans le cas de la catalyse au palladium, la réaction de cycloisomérisation a été décrite avec d'autres métaux de transition.

2. Catalyse au ruthénium

Cette réaction a été, dans un premier temps, surtout étudiée en version intermoléculaire avec le complexe CpRu(cod)Cl.[22] Les premiers essais en version intramoléculaire ont montré que ce complexe catalyse également la cycloisomérisation des énynes 1,6 possédant une oléfine monosubstituée. L'utilisation très récente d'un complexe cationique du ruthénium permet la cyclisation d'énynes 1,6 et 1,7 possédant des doubles liaisons di- ou tri-substituées.[23] L'utilisation d'un complexe de ruthénium permet d'obtenir le diène 1,4 (Schéma 16), alors que l'utilisation du palladium fournit le diène 1,3 (Schéma 13).

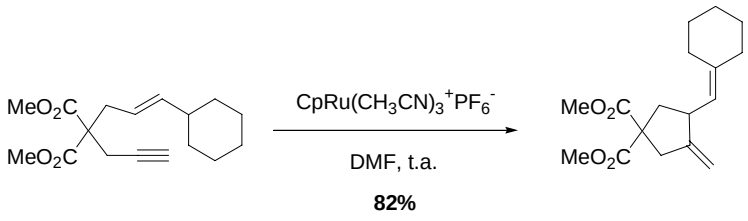


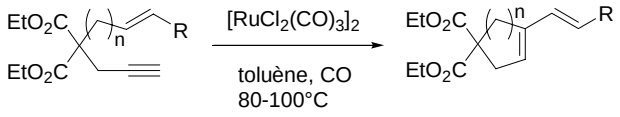
Schéma 16

Le mécanisme le plus probable fait intervenir la formation d'un ruthénacylopentène même si l'existence d'un complexe π-allylique du ruthénium résultant de l'activation d'une liaison C-H est également envisagé.[24]

D'autre part, le catalyseur de Grubbs, très utilisé dans les réactions de métathèse,[25] s'est avéré efficace dans la cyclisation des énynes 1,6, 1,7 ou 1,8 pour former des 1-

[22] Trost, B. M. ; Indolese, A. ; Müller, T. ; Treptow, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 615.
[23] Trost, B. M. ; Toste, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 714.
[24] Trost, B. M. ; Toste, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9728.
[25] Grubbs, R. H. ; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.

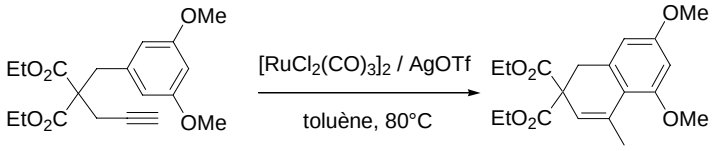
vinylcycloalcènes.[26] L'utilisation d'un dimère de ruthénium $[RuCl_2(CO)_3]_2$ sous atmosphère de monoxyde de carbone permet également la formation de cycle à 5 ou 6 chaînons selon un mécanisme qui pourrait faire intervenir un ruthénacyclopentène.[27] Diverses substitutions au niveau de l'alcène sont compatibles avec les conditions réactionnelles et les diènes correspondants sont obtenus avec des rendements supérieurs à 86% (Schéma 17).



R = H, **96%**
R = Ph, n = 1, **97%**
n = 2, **86%**
R = TMS, **86%**

Schéma 17

Ce même dimère de ruthénium a été utilisé dans la cycloisomérisation d'ω-aryl-1-alcynes. Cette réaction a également été décrite avec le dichlorure de platine (Schéma 18).[28]



83%

Schéma 18

Enfin, en utilisant comme substrats des dièynes de nouveaux composés polycycliques peuvent être obtenus *via* un mécanisme faisant probablement intervenir un carbène cyclopropanique (Schéma 19).[29]

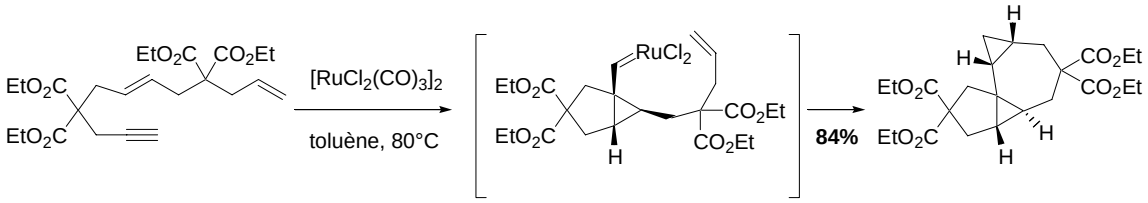


Schéma 19

[26] a) Kinoshita, A. ; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020. b) Picquet, M. ; Bruneau, C. ; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 2249. c) Ackermann, L. ; Bruneau, C. ; Dixneuf, P. H. *Synlett* **2001**, 397.
[27] Chatani, N. ; Morimoto, T. ; Muto, T. ; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049.
[28] Chatani, N. ; Inoue, H. ; Ikeda, T. ; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4913.
[29] a) Chatani, N. ; Kataoka, K. ; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9104. b) Pilette, D. ; Moreau, S. ; Le Bozec, H. ; Dixneuf, P. H. ; Corrigan, J. F. ; Carty, A. J. *Chem. Commun.* **1994**, 409.

3. Catalyse au platine

L'équipe de Trost a montré que le complexe $Pt(PPh_3)_2(OAc)_2$ pouvait réaliser des réactions de métathèse d'énynes. L'équipe de Murai a décrit l'utilisation de dichlorure de platine ($PtCl_2$) pour cycliser des énynes 1,6 et même 1,7 avec une grande tolérance au niveau des substituants. Ainsi, des alcènes mono-, di- ou tri- substitués conduisent aux diènes attendus avec des rendements supérieurs à 66% (Schéma 20).[30]

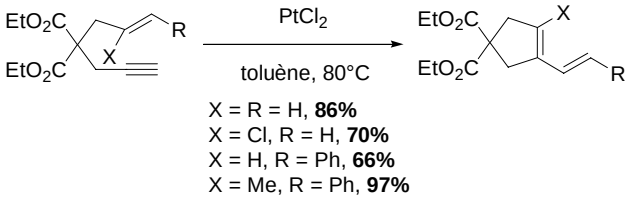


Schéma 20

Un réarrangement de ce type a été utilisé dans une synthèse formelle récente du composé antitumoral roséophylline.[31] A partir d'un cycle à onze chaînons possédant une double liaison endocyclique un bicyclo[10.2.1]pentadécadiène est obtenu avec un excellent rendement de 99% (Schéma 21).

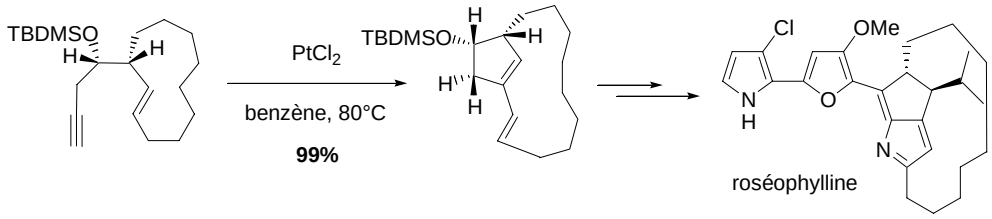
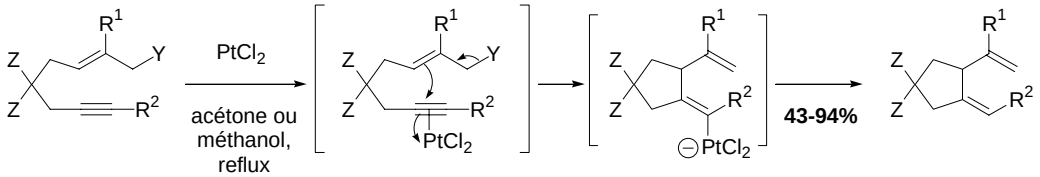


Schéma 21

La cycloisomérisation des énynes de type allylsilane ou allylstannane a mis en évidence la probabilité d'un mécanisme basé sur la complexation de la triple liaison par le platine. Le groupement allylsilane ou allylstannane agit comme un nucléophile réalisant une attaque *anti* sur un complexe (η^2-alcyne)platine (Schéma 22).[32]

[30] Chatani, N. ; Furukawa, N. ; Sakurai, H. ; Murai, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 901.
[31] Trost, B. M. ; Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801.
[32] Fernandez-Rivas, C. ; Mendez, M. ; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1221.



Z = CO_2Me, SO_2Ph

Y = $SiMe_3$, $SnBu_3$

R^1 = H, Me

R^2 = H, Ph

Schéma 22

De nouveaux réarrangements d'énynes ont été décrits par l'équipe de Fürstner.[33] Plus récemment, Oi et Inoue ont montré qu'une espèce catalytique cationique pouvait réaliser cette réaction (Schéma 23).[34]

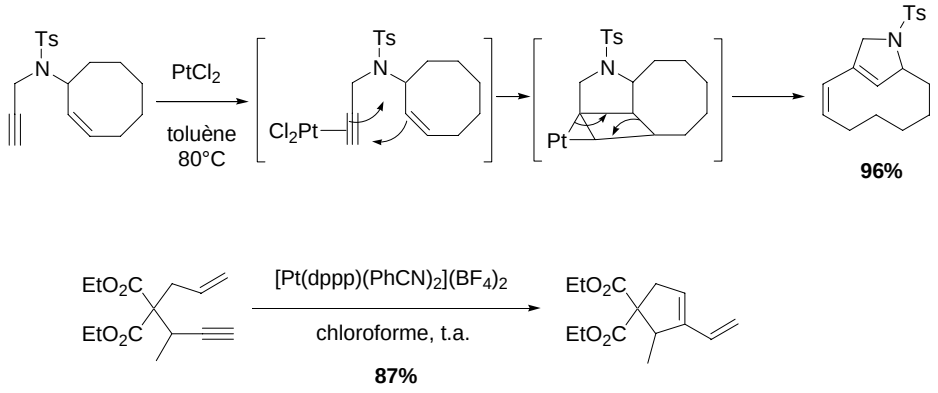


Schéma 23

Les diénynes peuvent également conduire en présence de $PtCl_2$ à des composés polycyliques plus élaborés, probablement *via* des intermédiaires carbéniques du platine (Schéma 24).[35]

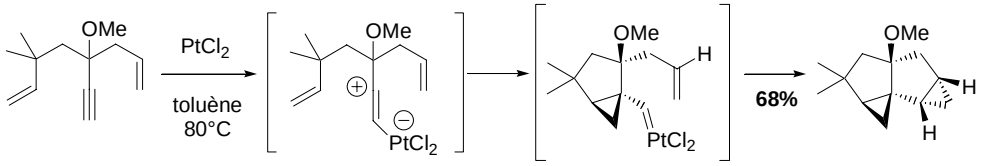


Schéma 24

[33] a) Fürstner, A. ; Szillat, H. ; Gabor, B. ; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305. b) Fürstner, A. ; Szillat, H. ; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785.

[34] Oi, S. ; Tsukamoto, I. ; Miyano, S. ; Inoue, Y. *Organometallics* **2001**, *20*, 3704.

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

4. Catalyse au rhodium et à l'iridium

Très récemment, un système catalytique performant utilisant une espèce cationique du rhodium a été décrit dans le cas de la cycloisomérisation d'énynes 1,6.[36] Cette espèce cationique, formée *in situ* par addition de sels d'argent $AgSbF_6$, permet d'obtenir très sélectivement et avec de bons rendements des diènes 1,4. Deux ligands ont été testés : le diphénylphosphinobutane (dppb) et le dioxyde de diphosphine BICPO (Schéma 25). L'utilisation de l'oxyde de phosphine permet de réaliser la cyclisation d'un large éventail de substrats avec d'excellents rendements.

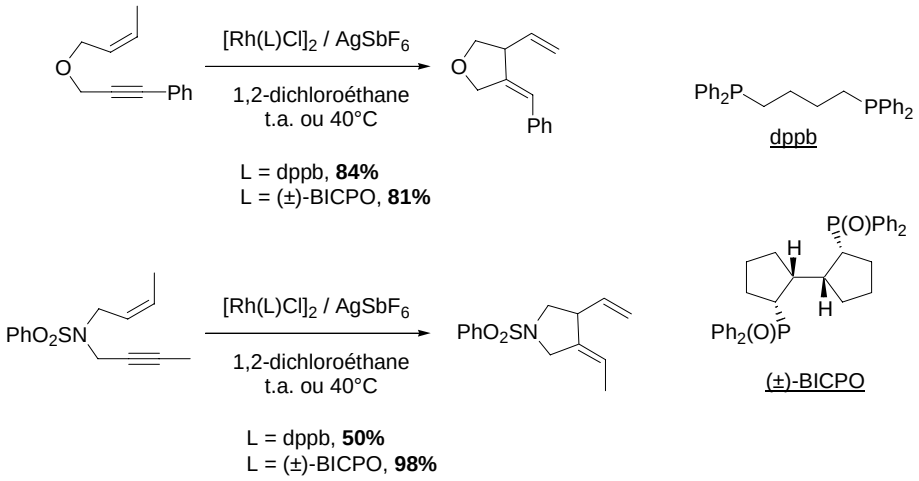


Schéma 25

Murai a également décrit l'utilisation de l'iridium(I) dans la cycloisomérisation d'énynes.[37] Le complexe polymérique $[IrCl(CO)_3]_n$ est très efficace et la cyclisation conduit à la formation exclusive de diènes 1,3 (Schéma 26).

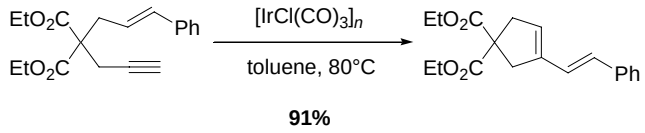


Schéma 26

5. Catalyse au cobalt et au titane

L'utilisation du cobalt permet également d'effectuer des réactions de cycloisomérisations d'ényne. Ainsi, sous irradiation, le complexe $CpCo(CO)_2$ permet d'obtenir à partir d'énynes 1,7 disubstitués en position allylique des diènes 1,3 à 6 chaînons (Schéma 27).[38]

[36] Cao, P. ; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6490.
[37] Chatani, N. ; Inoue, H. ; Morimoto, T. ; Muto, T. ; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433.
[38] Buisine, O. ; Aubert, C. ; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3517.

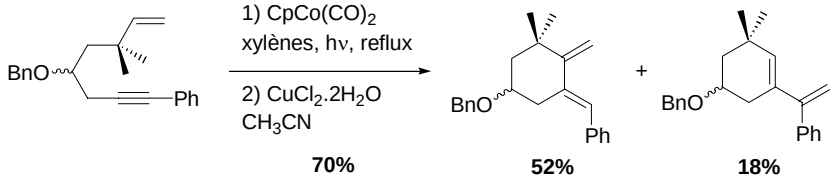


Schéma 27

Lorsque des complexes du titane sont utilisés dans des réactions de cycloisomérisations, les diènes 1,4 correspondants sont alors sélectivement obtenus à partir d'alcynes diversement substitués (Schéma 28).[39]

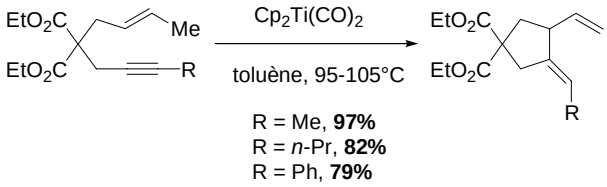


Schéma 28

Les espèces de basse valence du titane peuvent également catalyser la cyclisation d'un ester vinylique (Schéma 29).[40] Après formation du titanacyclopentène, la protonation de ce dernier induit l'attaque intramoléculaire du vinyltitane sur l'ester pour conduire à la lactone bicyclique avec 80% de rendement.

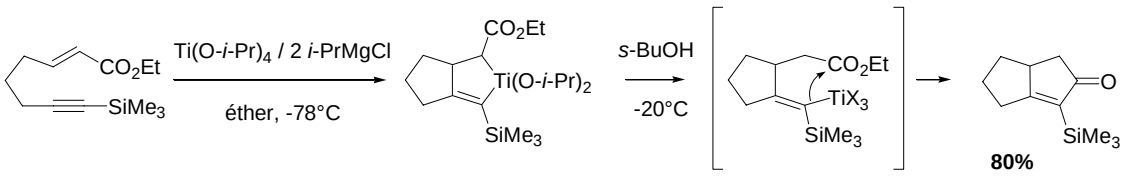


Schéma 29

Par un schéma réactionnel similaire impliquant la formation d'un titanacylopentène et sa coupure électrophile, des allènynes sont convertis en diène 1,4 avec de bons rendements.[41]

[39] Sturla, S. J. ; Kablaoui, N. M. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1976.
[40] a) Urabe, H. ; Suzuki, K. ; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10014. b) Subburaj, K. ; Okamoto, S. ; Sato, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1024.
[41] Urabe, H. ; Takeda, T. ; Hideura, D. ; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11295.

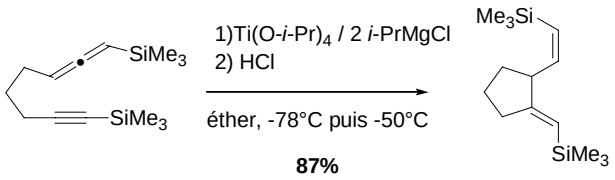


Schéma 30

C. Mécanisme impliquant un vinylmétal

Le deuxième mécanisme proposé pour les cycloisomérisations fait intervenir un hydrure de métal formé *in situ* par addition oxydante d'un acide carboxylique sur une espèce organométallique (Schéma 9). L'hydrure métallique est ensuite susceptible de réagir sur la triple liaison de l'ényne pour initier la réaction de cycloisomérisation. Une fois encore, c'est tout d'abord à l'aide de complexes du palladium que cette voie a été explorée.

1. Catalyse au palladium

L'utilisation des conditions réactionnelles associant un complexe du Pd(0) et l'acide acétique permet de cycliser une grande variété de substrats avec en général de bons rendements.[42] Comme dans le cas du mécanisme faisant intervenir un intermédiaire palladacyclopentène, la nature des substituants a un effet prédominant sur la régiosélectivité de la réaction. Ainsi une chaîne ramifiée ou la présence d'un atome d'oxygène en position allylique favorisent la formation du diène 1,3 (Schéma 31). En particulier, lorsque l'alcène est substitué par un groupement cyclohexyle, le diène 1,3 est obtenu avec un excellent rendement de 95% alors que l'utilisation du catalyseur $Pd(OAc)_2(PPh_3)_2$ ne permet d'obtenir que 64% de rendement pour ce composé (Schéma 13).

[42] a) Trost, B. M. ; Lee, D. C. ; Rise, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 651. b) Trost, B. M. ; Phan, L. T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4735. c) Trost, B. M. ; Romero, D. L. ; Rise, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268.

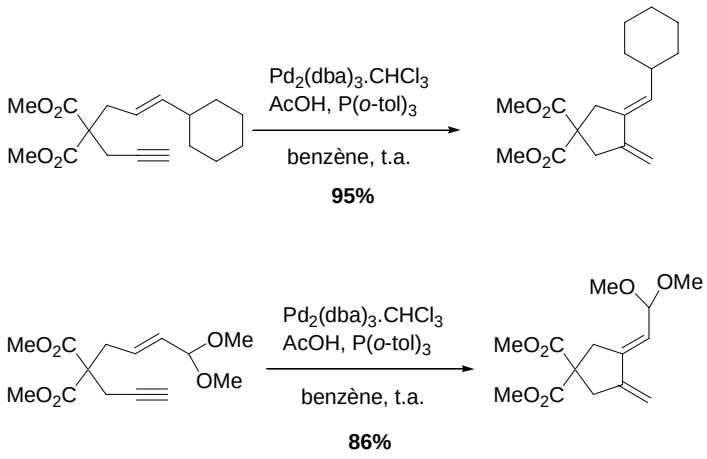


Schéma 31

Des amides bicycliques diversement substitués peuvent également être obtenus avec des rendements allant de 55 à 90% (Schéma 32).[43]

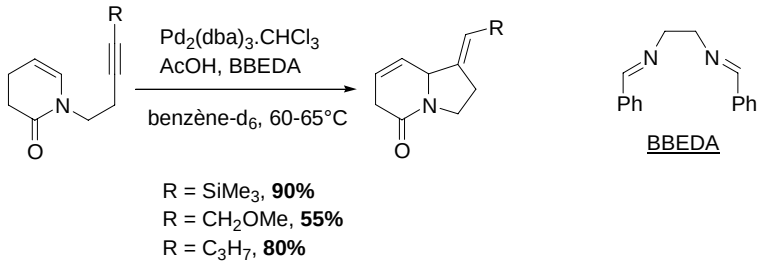


Schéma 32

Dans les conditions d'hydropalladation de la triple liaison, des cycles à 6 chaînons peuvent également être isolés avec de bons rendements (Schéma 33).[42a,c]

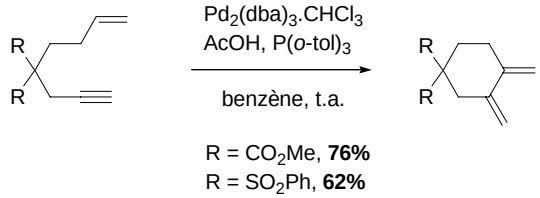


Schéma 33

La formation d'un vinylpalladate à partir d'un ényne peut également survenir lors d'une réaction d'halogénopalladation.[44]. En présence de diacétate de palladium et d'halogénure de lithium (chlorure ou bromure), des amides ont pu être cyclisés. Les produits obtenus possèdent alors un atome d'halogène en position vinylique. Cette

[43] Trost, B. M. ; Pedregal, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7292.
[44] Ma, S. ; Lu, X. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5120.

réaction a été utilisée dans la synthèse totale de l'isocynodine et de l'isocynométrine (Schéma 34).[45]

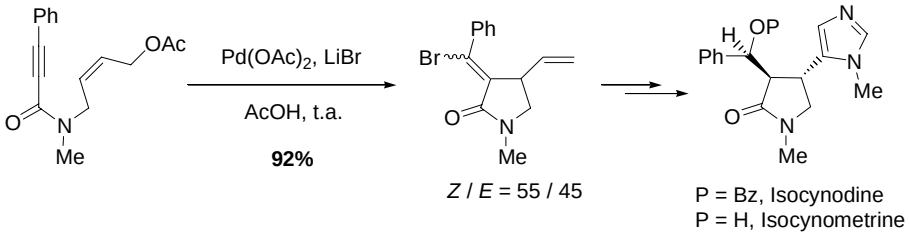


Schéma 34

2. Catalyse au ruthénium

Les hydrures de ruthénium ont également été utilisés dans les réactions de cycloisomérisations. Ainsi lorsque le complexe $RuClH(CO)(PPh_3)_3$ est mis en présence d'un ényne 1,6, une espèce vinylruthénium se forme et le diène à 5 chaînons est finalement obtenu.[46] Si le substrat est un ényne 1,5, le produit obtenu est également un cycle à 5 chaînons (Schéma 35). Dans les deux cas, plus l'aromatique est riche en électrons, plus le rendement en diène est élevé.

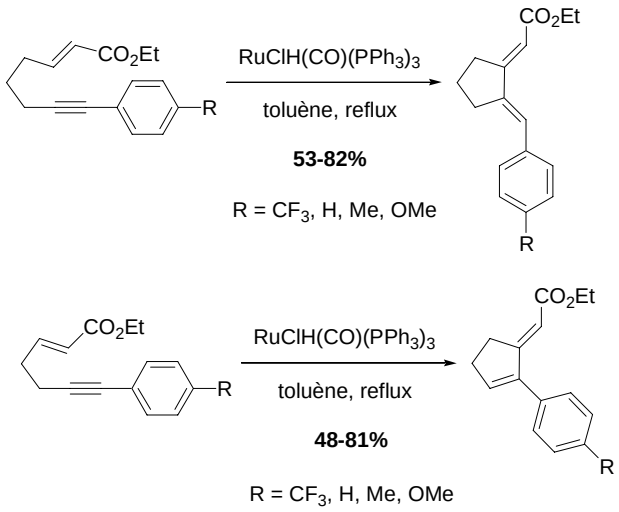


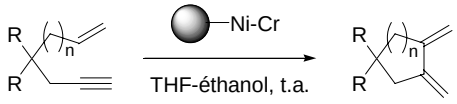
Schéma 35

3. Système catalytique Ni-Cr

Des cycloisomérisations d'énynes 1,*n* ont pu être réalisées en utilisant un système catalytique mixte nickel-chrome immobilisé sur un polymère pour une meilleure

[45] Xie, X. ; Lu, X. ; Xu, W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6545.
[46] Nishida, M. ; Adachi, N. ; Onozuka, K. ; Matsumura, H. ; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9158.

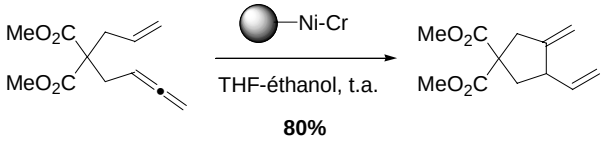
activité.[47] Formellement, ce système bimétallique suit un mécanisme analogue à celui du système Pd(0)-Pd(II). En outre, ce catalyseur original présente plusieurs avantages certains : d'une part il réalise une cyclisation hautement chimiosélective, d'autre part les énynes 1,7 réagissent aussi bien que les énynes 1,6 dans ces conditions (Schéma 36).



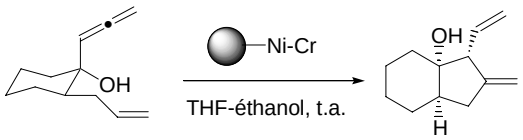
R = CO_2Me, n = 1, **82%**
R = CO_2Me, n = 2, **60%**
R = SO_2Ph, n = 2, **80%**

Schéma 36

Enfin la cycloisomérisation d'ènallènes permet d'obtenir très sélectivement des diènes 1,4 (Schéma 37).[48]



80%



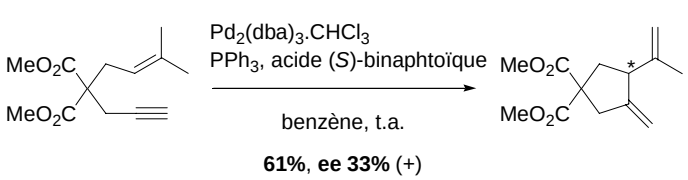
72%

Schéma 37

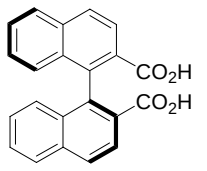
D. Catalyse énantiosélective

La réaction de cycloisomérisation des énynes 1,6 a été largement étudiée en série racémique alors que les exemples de cycloisomérisations énantiosélectives restent assez rares.

Pourtant, dès 1989, l'équipe de Trost avait montré que, en utilisant le système Pd(0)-acide carboxylique et en remplaçant l'acide acétique par l'acide (*S*)-binaphtoïque, une induction asymétrique modeste pouvait être obtenue (Schéma 38).[42a]



61%, **ee 33%** (+)

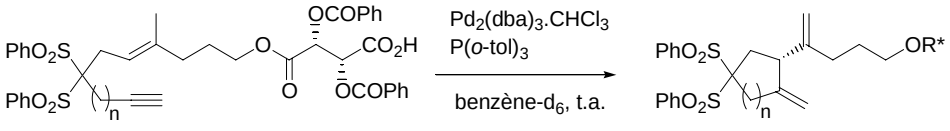


acide (*S*)-binaphtoïque

[47] Trost, B. M. ; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5268.
[48] Trost, B. M. ; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5231.

Schéma 38

L'utilisation d'un dérivé de l'acide tartrique comme auxiliaire chiral de la cycloisomérisation permet en présence de Pd(0) d'obtenir également des inductions asymétriques prometteuses (Schéma 39).[49] L'équipe de Trost a montré que la présence d'un acide carboxylique facilitait la réaction des énynes 1,7.[50] En utilisant le dérivé de l'acide tartrique, l'analogue à six chaînons du diène 1,4 ci-dessous a été isolé avec un excès diastéréomérique de 71%.

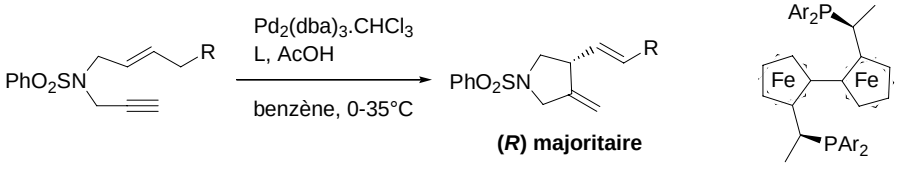


n = 1, **60-70%**, **de 50%**
n = 2, **60-70%**, **de 71%**

Schéma 39

Ce n'est finalement que dans la dernière décennie que des systèmes catalytiques performants ont été mis au point, permettant d'accéder à des diènes énantiomériquement enrichis.

L'utilisation de diphosphine de type bisferrocényle associée au palladium a permis l'obtention de pyrrolidines avec des excès énantiomériques atteignant 95%.[51] Le diène 1,4 est obtenu majoritairement avec des sélectivités par rapport au diène 1,3 allant de 3,5/1 à 98/2 (Schéma 40).



(*R*) majoritaire

L = (*S*,*S*)-(*R*,*R*)-*p*-F_3C-C_6H_4-TRAP

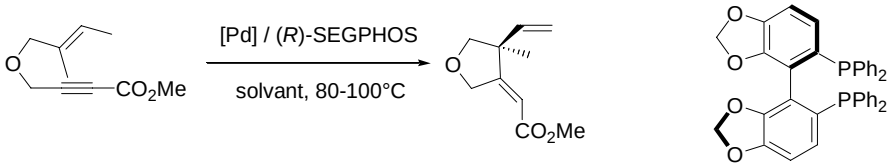
R = CH_2SiMe_3, **68%**, **ee 95%**
R = $C_2H_4SiMe_3$, **71%**, **ee 65%**
R = CH_2Ph, **75%**, **ee 75%**

Ar = 4-F_3C-C_6H_4

Schéma 40

La préparation de catalyseurs cationiques chiraux du palladium permet d'effectuer la cycloisomérisation d'énynes avec d'excellents rendements et excès énantiomériques, en particulier avec le ligand (*R*)-SEGPHOS (Schéma 41).[52]

[49] Trost, B. M. ; Czeskis, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 211.
[50] Trost, B. M. ; Gelling, O. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8233.
[51] Goeke, A. ; Sawamura, M. ; Kuwano, R. ; Ito, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 662.
[52] Hatano, M. ; Terada, M. ; Mikami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 249.

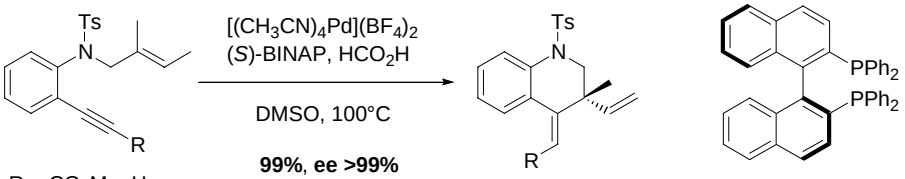


[Pd] = $Pd(OCOCF_3)_2$, solvant = benzène-d_6, **>99%**, **ee >99%**
[Pd] = $[(CH_3CN)_4Pd](BF_4)_2$, solvant = DMSO, **>99%**, **ee 90%**

(*R*)-SEGPHOS

Schéma 41

Le complexe $[(CH_3CN)_4Pd](BF_4)_2$, associé au (*S*)-BINAP, a également été utilisé avec profit dans la synthèse énantiosélective de quinolines basée sur la cyloisomérisation d'un ényne 1,7 (Schéma 42).[53]

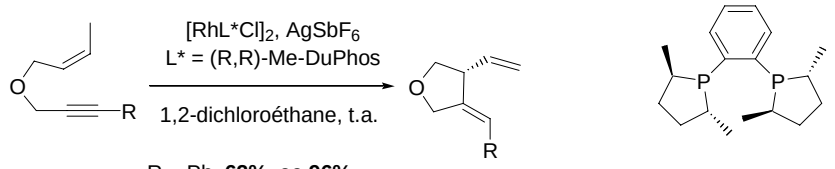


R = CO_2Me, H

(*S*)-BINAP

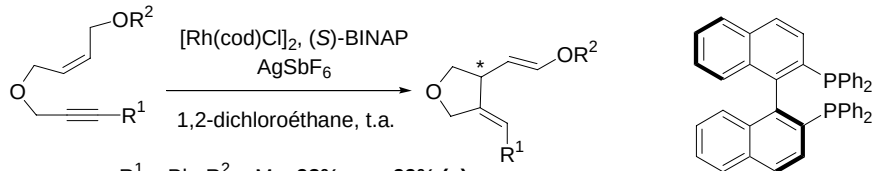
Schéma 42

Très récemment, le rhodium s'est également avéré être un excellent métal pour effectuer des cycloisomérisations d'énynes hautement énantiosélectives.[54] L'espèce catalytique est cationique et les ligands donnant les meilleurs résultats en terme de rendement et d'excès énantiomérique sont le Me-DuPhos et le BINAP. Une grande variété de substrats, en particulier des éthers, ont été ainsi efficacement cyclisés (Schéma 43).



R = Ph, **62%**, **ee 96%**
R = 4-Cl-C_6H_4, **60%**, **ee 95%**
R = 4-F_3C-C_6H_4, **60%**, **ee 96%**

(*R*,*R*)-Me-DuPhos



R^1 = Ph, R^2 = Me, **92%**, **ee >99% (+)**
R^1 = COPh, R^2 = Et, **93%**, **ee >99% (-)**

(*S*)-BINAP

Schéma 43

[53] Hatano, M. ; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4704.
[54] a) Cao, P. ; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4104. b) Lei, A. ; He, M. ; Wu, S. ; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3457.

L'utilisation du système catalytique préparé *in situ* à partir du dimère de rhodium et du BINAP permet en outre de préparer des α–méthylène-γ-butyrolactones énantiomériquement pures[55] et d'effectuer la résolution cinétique d'énynes chirales racémiques (Schéma 44).[56]

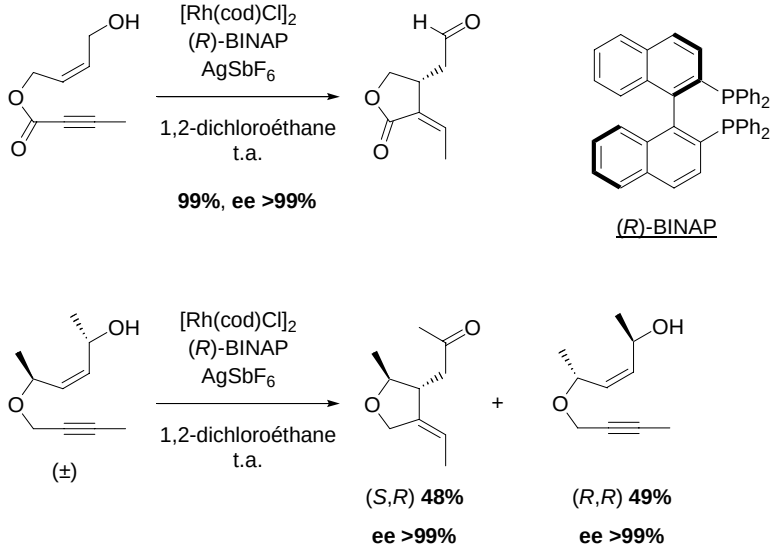


Schéma 44

Des alkylidènes cyclopentaniques silylés divers peuvent également être isolés avec des excès énantiomériques supérieurs à 80% en utilisant un complexe cationique du rhodium en association avec un silane (Schéma 45).[57] Le mécanisme proposé repose sur l'addition oxydante du silane sur le rhodium suivie par la formation d'une espèce vinylrhodium. Après la cyclisation et l'élimination réductrice le cyclopentane fonctionnalisé est obtenu.

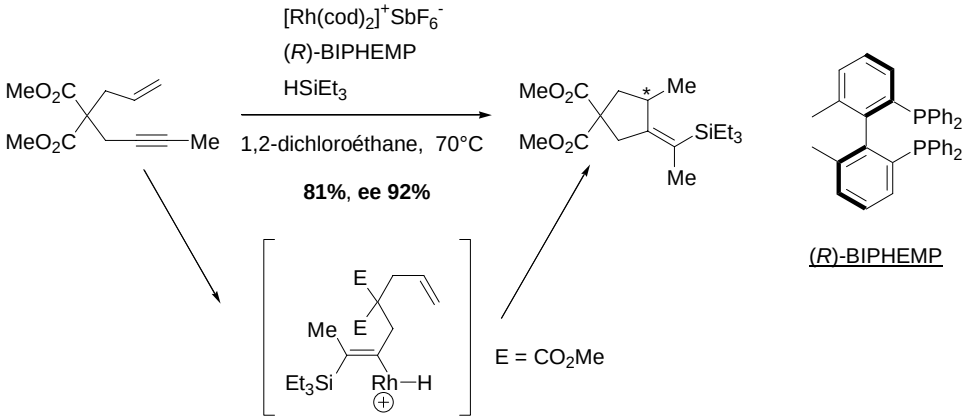


Schéma 45

[55] Lei, A. ; He, M. ; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8198.
[56] Lei, A. ; He, M. ; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11472.
[57] Chakrapani, H. ; Liu, C. ; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 157.

E. Conclusion

La cycloisomérisation des énynes est donc une réaction qui a été très largement étudiée. Le palladium reste le métal de référence pour effectuer ce type de cyclisation mais l'étude de différents systèmes catalytiques a permis de mettre en évidence d'autres types de réactivité. En choisissant astucieusement le métal et le substrat, un très large éventail de produits cycliques peut être préparé en une seule étape. Le développement de la version énantiosélective de cette réaction ouvre de vastes horizons en ce qui concerne la synthèse de produits naturels énantiomériquement enrichis.
Il existe cependant très peu d'exemples de réactions de cyclisations performantes dans des milieux non-usuels. Très récemment, une réaction de type Pauson-Khand[58] en présence de formaldéhyde en milieu aqueux ainsi qu'une réaction de cyclotrimérisation[59] dans un milieu éther/eau ont été décrites (Schéma 46).

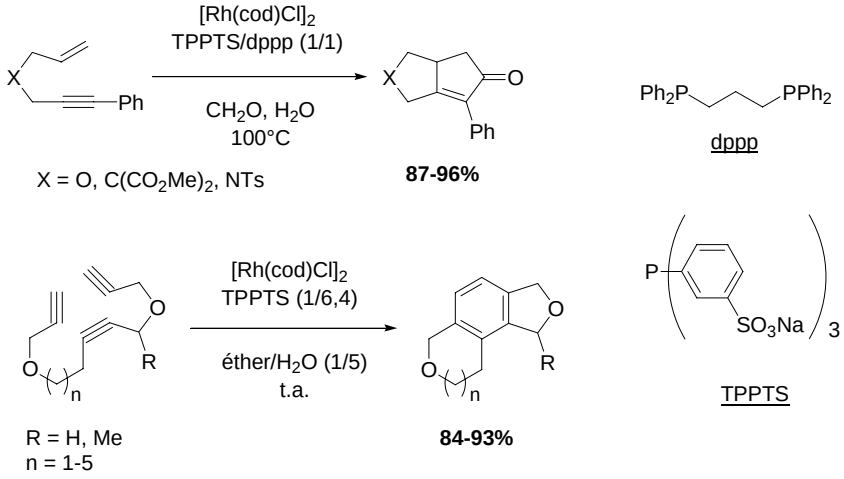


Schéma 46

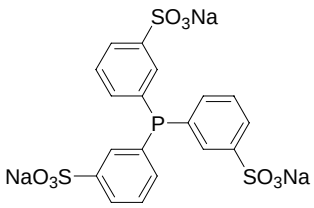
A notre connaissance, la réaction de métallo-ène et la cycloisomérisation des énynes n'ont pas été étudiées en présence d'eau. Dans le souci de combiner l'économie d'atomes et les avantages de la chimie verte, nous nous sommes intéressés à l'étude de ces deux réactions en milieu organoaqueux.

[58] Fuji, K. ; Morimoto, T. ; Tsutsumi, K. ; Kabiuchi, K *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2409.
[59] Kinoshita, H. ; Shinokubo, H. ; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7784.

Partie III. Développement de réactions à économie d'atomes en milieu organoaqueux

I. Introduction

Afin de réaliser cette étude, notre choix s'est tourné vers l'utilisation d'une phosphine sulfonée : le triphénylphosphinotrimétasulfonate de sodium (TPPTS) (Schéma 47). Ce ligand a été synthétisé par sulfonation de la triphénylphosphine[60] et s'est avéré particulièrement efficace pour la formation de liaisons C-H et C-C.[61]



TPPTS

Schéma 47

L'hydrogénation des oléfines et des dérivés carbonylés en présence de ruthénium ou de rhodium a été la première application du ligand TPPTS. Les systèmes [Rh]/TPPTS ont également permis de développer des réactions de carbonylation en milieu organoaqueux. On peut citer à titre d'exemple marquant l'hydroformylation du propène en présence du système [Rh]/TPPTS, plus connue sous le nom de procédé Rührchemie / Rhône-Poulenc,[62] qui permet depuis 1984 la production sélective de *n*-butanal. L'utilisation d'un système biphasique permet de recycler l'espèce catalytique (Schéma 48).

[60] a) Kuntz, E. G. Brevet Allemand N° 2627354, **1976**. b) Bhanage, B. M. ; Divekar, S. S. ; Deshpande, R. M. ; Chaudhari, R. V. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 342. c) Bartik, T. ; Bartik, B. ; Hanson, B. E ; Glass, T. ; Bebout, W. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 2667.

[61] a) Herrmann, W.A.; Kohlpainter, C.W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1524; b) Pinault, N.; Bruce, D.W. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *241*, 1; c) Michelet, V.; Savignac, M.; Genêt, J.P. *Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2003** Paquette, L.; Fuchs, P.; Crich, D.; Wipf, P. (eds.), John Wiley & Sons, New-York, sous presse.

[62] Gärtner, R. ; Cornils, B. ; Bexten, L. ; Kupies, D. pour Rührchemie A.G., Brevet allemand **1982** N°DE-B3235030.

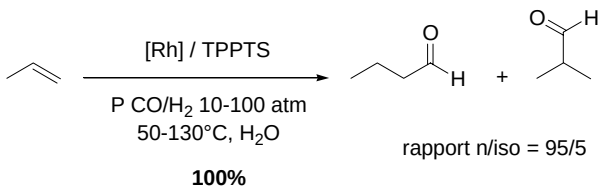


Schéma 48

L'utilisation du ligand TPPTS a été développée au laboratoire pour la formation de liaisons C-C.[63] Ce ligand a ainsi été testé dans les réactions de Heck, Suzuki, Sonogashira (Schéma 49), ou encore dans des réactions de Tsuji-Trost ou de déprotection de groupements allyloxycarbonyles.

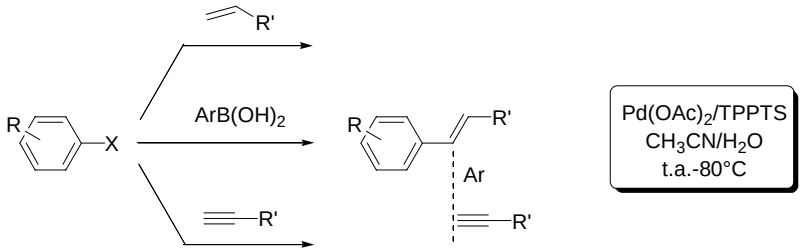


Schéma 49

Pour notre part, nous nous sommes intéressés aux réactions de métallo-ène et de cycloisomérisations en milieu organoaqueux.

II. Réaction de métallo-ène en milieu organoaqueux

Au cours d'une étude préliminaire menée au laboratoire,[64] la préparation de catalyseurs hydrosolubles[65] du palladium et du rhodium a permis la cyclisation de divers susbtrats pour former des diènes 1,4. Cependant ces réactions nécessitaient des températures de 60-80°C et les systèmes catalytiques testés n'étaient pas compatibles avec de nombreuses fonctionnalités. Nous nous sommes intéressés à la mise en œuvre d'un système catalytique performant du nickel.

[63] Revues : a) Genêt, J.P. ; Savignac, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 305. b) Genêt, J. P. ; Savignac, M. ; Lemaire-Audoire, S. in IUPAC Monographs " Chemistry for the 21th Century " Transition Metal Catalysed Reactions, Murahashi, S-I. and Davies, S.G. Ed., **1999**, 55.
[64] Galland, J.-C. *Thèse de Doctorat de l'Université Paris VI* **1999**.
[65] Herrmann, W. A. ; Kellner, J. ; Riepl, H. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *389*, 103.

A. Développement d'un nouveau système catalytique au nickel

1. Préparation des substrats

Afin de réaliser notre étude, nous avons préparé différents types de substrats portant des fonctions esters, sulfones, nitriles, sulfonamides ou éthers.
Les substrats carbonés et sulfonés, obtenus respectivement à partir du malonate de diméthyle et du bis(phénylsulfonyl)méthane, sont préparés de manière similaire.[5,7c] Une première étape d'allylation est suivie par un étape d'alkylation en présence de complexes du palladium. Les précurseurs de la réaction de métallo-ène **3** et **4** sont isolés avec de bons rendements de 38% et 47% sur deux étapes (Schéma 50).

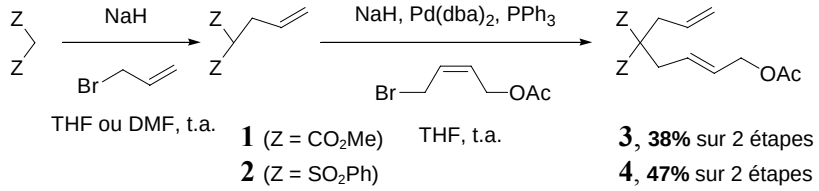


Schéma 50

Le (*Z*)-1-bromo-4-acétoxy-but-2-ène, utilisé dans l'étape d'alkylation précédente, est préparé en deux étapes à partir du (*Z*)-but-2-ène-1,4-diol commercial. Le diol est tout d'abord monoprotégé en présence de chlorure d'acétyle et de pyridine dans le THF avec un rendement modeste de 41%. Le dérivé diacétylé est également isolé avec 17% de rendement. L'alcool **5** est ensuite bromé en présence de *N*-bromosuccinimide et de triphénylphosphine avec 55% de rendement (Schéma 51).

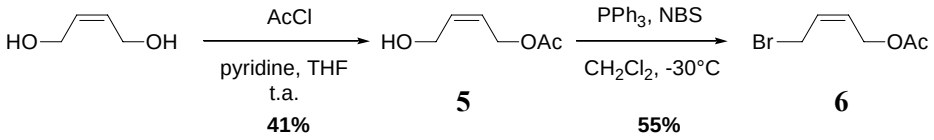


Schéma 51

La préparation du substrat cyané à partir du dicyanométhane est un peu différente. Compte tenu du faible rendement obtenu par allylation classique, nous avons effectué une réaction en transfert de phase en présence de carbonate de potassium et de bromure de tétrabutylammonium.[66] La réaction est réalisée à température ambiante et conduit au dérivé allylé **7** avec un rendement de 56%. La deuxième alkylation s'effectue dans les conditions précédemment décrites et conduit au substrat de ène-réaction **8** avec un rendement de 69% (Schéma 52).

[66] Diez-Barra, E. ; De la Hoz, A. ; Moreno, A. ; Sanchez-Verdu, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2589-2592.

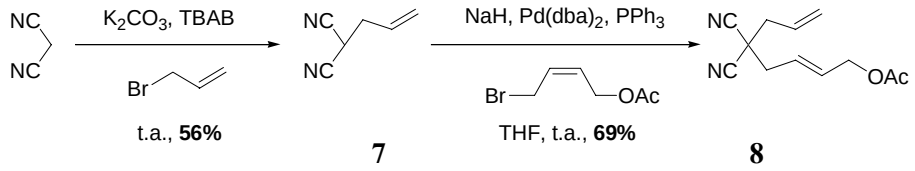


Schéma 52

Le substrat azoté **10** est préparé par tosylation de l'allylamine[67] puis alkylation en présence de NaH avec un rendement de 41% sur deux étapes (Schéma 53).

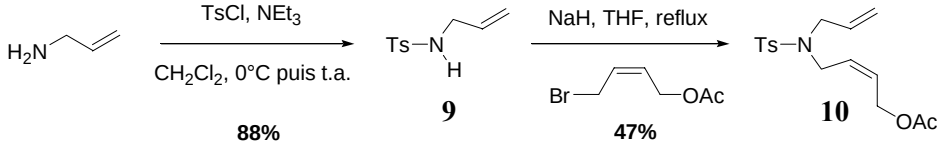


Schéma 53

Enfin, le substrat oxygéné **11** a été préparé par allylation du (*Z*)-4-acétoxybut-2-èn-1-ol **5** en présence de NaH et de bromure d'allyle avec un rendement de 28% (Schéma 54).

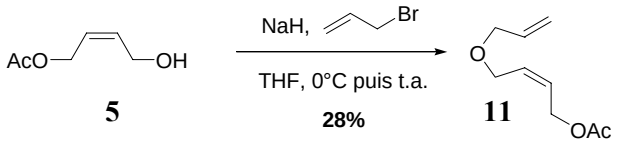


Schéma 54

Nous disposions donc de cinq substrats susceptibles d'être cyclisés en présence de complexes du nickel (Schéma 55).

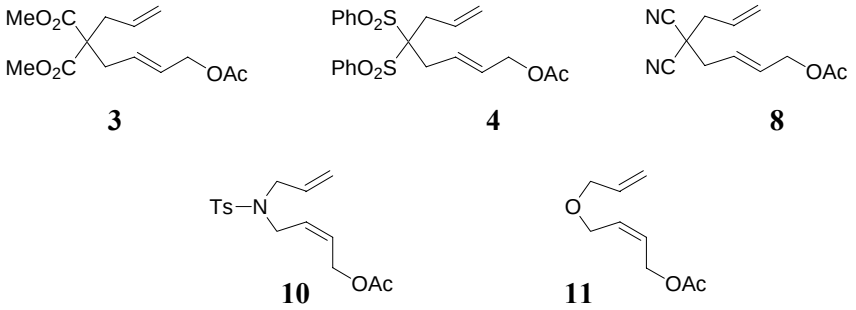


Schéma 55

[67] a) Lee, C.-W. ; Oh, K. S. ; Kim, K. S. ; Ahn, K. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1213. c) Tehrani, K. A. ; NguyenVan, T. ; Karikomi, M. ; Rottiers, M. ; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7145.

2. Catalyseurs au nickel réduits *in situ*

Nous avons tout d'abord utilisé la méthode de préparation du catalyseur $Ni(tppts)_3$ décrite par Herrmann. La source de nickel utilisée est du $NiCl_2.6H_2O$ mis en présence de 5 équivalents de TPPTS, en solution dans un mélange eau/éthanol. Le nickel est ensuite réduit, à –10°C, par 3 équivalents de borohydrure de sodium. La solution obtenue est rouge sang, couleur révélatrice de la présence de Ni(0) en solution. Le mélange est ensuite ramené à température ambiante et l'éthanol est évaporé avant que le substrat ne soit canulé en solution dans le dioxane.

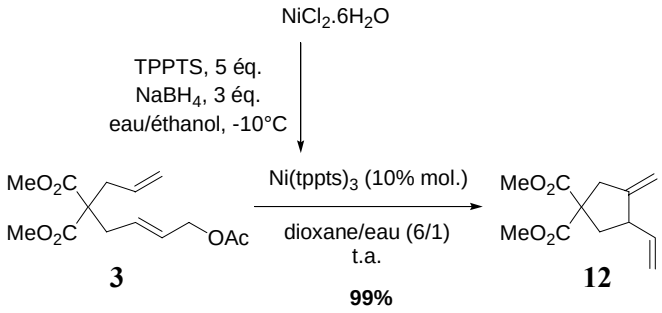


Schéma 56

Le produit est cyclisé avec 99% de rendement (Schéma 56). Toutefois, la réaction est difficilement reproductible du fait de l'extrême sensibilité du catalyseur. Des essais réalisés en présence de diacétate de nickel ont conduit à des résultats similaires.

Le catalyseur $Ni(tppts)_3$, préparé à partir de $NiCl_2$ et de TPPTS, a parallèlement été testé sur les substrats sulfonés et cyanés (Schéma 57).

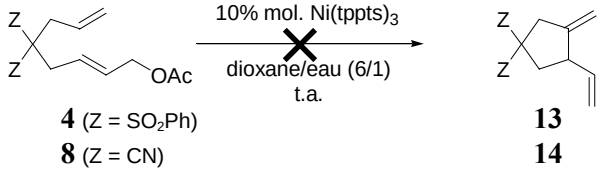


Schéma 57

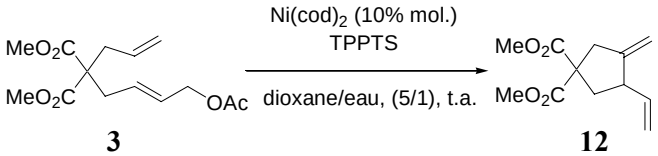
Le substrat sulfoné **4** n'a pas pu être cyclisé et la cyclisation du composé cyané **8** n'a conduit qu'à environ 5% de composé **14**. Nous avons tenté de cycliser ce substrat cyané avec un système $PdCl_2$/TPPTS sans succès.

L'obtention du Ni(0) à partir de Ni(II) étant délicate et difficilement reproductible, nous avons envisagé de préparer l'espèce catalytique directement à partir d'un complexe du Ni(0) afin d'éviter l'étape de réduction.

3. Catalyseur préparé à partir de Ni(0)

Le catalyseur utilisé est préformé à 80°C à partir de $Ni(cod)_2$ et du ligand TPPTS dans l'eau en 30 minutes. Le substrat est ensuite additionné, à température ambiante, en

solution dans le dioxane. Ce système catalytique peut être préparé en quantité importante et stocké en solution aqueuse sous argon à basse température.
Des essais de cyclisation sont effectués en utilisant 10% molaire de $Ni(cod)_2$ et en faisant varier la quantité de phosphine TPPTS (Tableau 2).



3 **12**

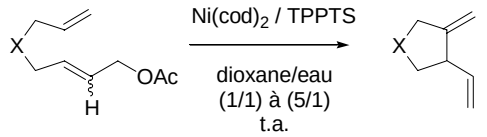
Ligand / métal	Conv (%)	Rdt[a] (%)
2/1	30	/
3/1	100	92
4/1	100	89

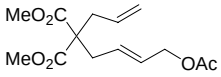
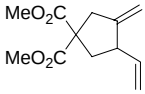
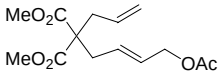
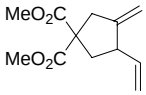
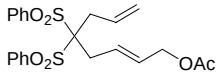
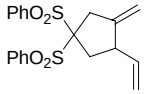
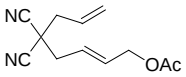
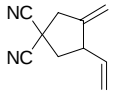
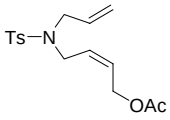
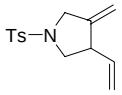
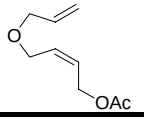
a) rendement brut.

Tableau 2

Il apparaît que le rapport molaire ligand/métal idéal soit de 3/1. L'espèce catalytique est alors suffisamment stabilisée pour conduire à une conversion totale et un excellent rendement. Les travaux d'Oppolzer[7b] en milieu anhydre nous permettent de proposer comme espèce catalytiquement active le complexe $Ni(cod)(tppts)_2$.

Ce nouveau système catalytique a ensuite été testé sur les différents substrats (**3**,**4**,**8**,**10**,**11**) et conduit à la formation des diènes (**12-15**) (Tableau 3). Le rapport dioxane/eau est ajusté suivant la solubilité du substrat.



Entrée	Substrat		[Ni] (% mol.)	Produit		Rdt (conv) (%)
1		**3**	3		**12**	/(34)
2		**3**	10		**12**	92 (100)
3		**4**	10		**13**	65 (100)
4		**8**	30		**14**	51 (100)
5		**10**	10		**15**	45 (65)
6		**11**	10	/		/

a) rendement isolé.

Tableau 3

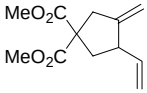
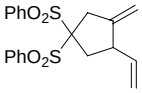
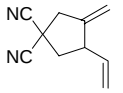
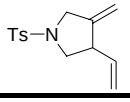
Ces résultats montrent que les réactions peuvent être conduites dans des conditions très douces, à température ambiante pour tous les substrats testés.[68] En outre, le traitement du brut réactionnel par simple filtration sur gel de Florisil est très aisé. Les conversions sont déterminées par l'analyse RMN ^{1}H du brut réactionnel. En présence de 3% molaire de catalyseur le substrat carboné **3** est cyclisé avec seulement 34% de conversion (entrée 1, Tableau 3). En utilisant 10% molaire de catalyseur, les substrats carboné **3** et sulfoné **4** sont cyclisés avec de bons rendements (entrées 2 et 3, Tableau 3). La cyclisation du dérivé du malononitrile **8** nécessite en revanche 30% molaire de catalyseur (entrée 4, Tableau 3). Le dérivé azoté **10** réagit en présence de nickel avec une conversion de 65% (entrée 5, Tableau 3) pour conduire au dérivé cyclique **15** avec 45% de rendement. Le diène de départ n'ayant pas réagi est également récupéré. Le substrat oxygéné **11** ne conduit, en présence de 10% molaire du système catalytique, qu'à des produits de dégradation (entrée 6, Tableau 3).

B. Conclusion

La réaction de métallo-ène en milieu organoaqueux s'avère donc être un outil performant dans le préparation de diènes 1,4 cycliques. Un système catalytique obtenu directement à partir d'un complexe du Ni(0) permet la cyclisation efficace, à

[68] Michelet, V.; Galland, J.C.; Charruault, L.; Savignac, M.; Genêt, J.P. *Org. Lett* **2001**, *3*, 2065.

température ambiante, de plusieurs substrats portant des groupements fonctionnels divers. On peut noter en particulier qu'il est possible de cycliser des dérivés sulfonés, cyanés ou azotés. D'autre part, ce catalyseur peu coûteux peut être préparé à l'avance et stocké en solution aqueuse à basse température sans dégradation. Le tableau suivant récapitule les résultats précédemment obtenus au laboratoire en présence de complexes hydrosolubles du palladium et du rhodium ainsi que ceux que nous avons obtenus en utilisant le système catalytique $Ni(cod)_2$/TPPTS.

Diène	$Pd(tppts)_2$ (60°C)	$RhCl(tppts)_3$ (60°C)	$Ni(tppts)_2$ (t.a.)
	88%	57%	92%
	80%	/	65%
	0%	/	51%
	56%	62%	45%

Une certaine sélectivité a été mise en évidence. Les complexes du Ni(0) permettent de cycliser des diènes dans des conditions de température plus douces que les complexes du palladium et du rhodium et sont compatibles avec des fonctions esters, sulfones, cyano et tosyle.

III.Réactions d'hydroxy- et méthoxycyclisations

A. Introduction

1. Catalyse au palladium

L'étude de la réaction de cycloisomérisation des énynes en milieu organoaqueux a conduit à la découverte d'une nouvelle réaction.[69] En effet, en présence du système catalytique $PdCl_2$/TPPTS (10% molaire de $PdCl_2$) dans un mélange dioxane/eau, la cyclisation s'accompagne de l'introduction totalement diastéréosélective d'une fonction hydroxyle en position benzylique (Schéma 58).

[69] Galland, J.C.; Savignac, M.; Genêt, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8695.

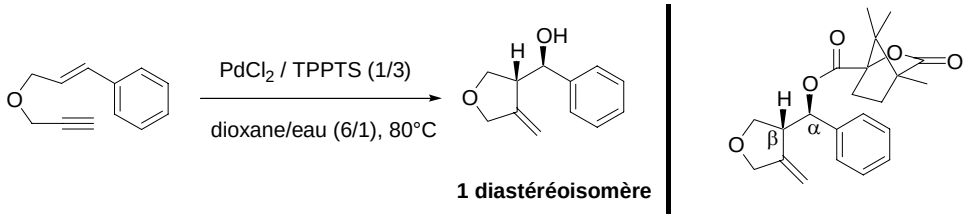
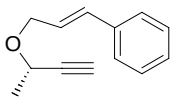
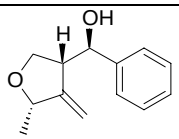
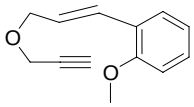
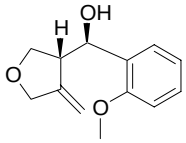
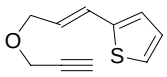
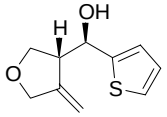
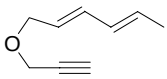
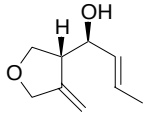
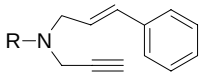


Schéma 58

Après la cristallisation sous forme de l'ester dérivé de l'acide (*S*)-camphanique un cliché de diffraction des rayons X a pu être obtenu et confirme la relation *syn* entre les deux hydrogènes respectivement en α et β de la fonction hydroxyle.
Différents substrats avaient ensuite été testés. Quelques résultats sont consignés dans le tableau ci-après (Tableau 4).

Entrée	Substrat	Produit	Rdt[a] (%)
1			85 2 dia (58/42)
2			47 1 dia
3			63 1 dia
4			18 1 dia
5	 R = allyl, Bn	/	/

a) rendement brut.

Tableau 4

Les dérivés de type éther conduisent aux tétrahydrofuranes α-hydroxylés avec de bons rendements. Les susbtitutions en position propargylique (entrée 1, Tableau 4) et sur le cycle aromatique (entrée 2, Tableau 4) sont compatibles avec les conditions réactionnelles. La présence d'un hétéroatome n'inhibe pas la réaction comme le montre la conversion du substrat portant un groupement thiényle (entrée 3, Tableau 4). En revanche, la substitution de la double liaison par un groupement éthylénique semble être fortement préjudiciable (entrée 4, Tableau 4). Enfin, les substrats azotés semblent de mauvais précurseurs pour la réaction de carbohydroxypalladation (entrée 5, Tableau 4).

Quelques essais préliminaires de carbohydroxypalladation asymétrique avaient également été effectués en présence de $PdCl_2$ et du ligand (*S*)-BINAP sulfoné, conduisant à des excès énantiomériques obtenus de l'ordre de 15% (Schéma 59).

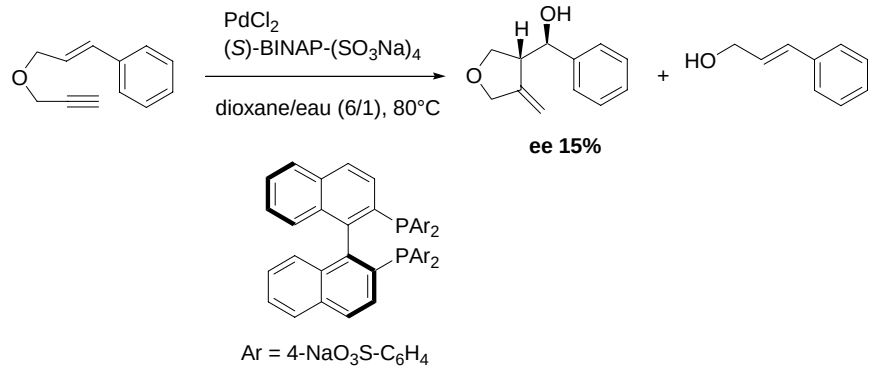
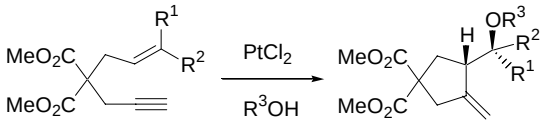


Schéma 59

2. Hydroxy- et alkoxycyclisations catalysées par le platine

La réaction d'hydroxycyclisation, découverte au laboratoire dans le cas de la catalyse au palladium, a été également décrite en présence de complexes de platine par le groupe d'Echavarren.[70] Quelques résultats significatifs concernant les substrats dérivés du malonate de diméthyle sont consignés dans le tableau suivant (Tableau 5).



Entrée	R^1	R^2	R^3	Rdt (%)
1	H	Ph	H	86
2	H	Ph	Me	60
3	Me	Me	allyl	57

Tableau 5

La réaction catalysée par le platine est aussi totalement diastéréosélective (entrée 1, Tableau 5). Différents éthers peuvent également être préparés par cette voie. En effet des groupements méthoxy (entrée 2, Tableau 5) ou allyloxy (entrée 3, Tableau 5) sont introduits de manière tout à fait analogue au groupement hydroxyle.

Des substrats oxygénés réagissent également et les éthers correspondant sont obtenus avec de bons rendements (Schéma 60).

[70] a) Méndez, M. ; Muñoz, M. P. ; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549. b) Méndez, M. ; Muñoz, M. P. ; Nevado, C. ; Cárdenas, D. J. ; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511.

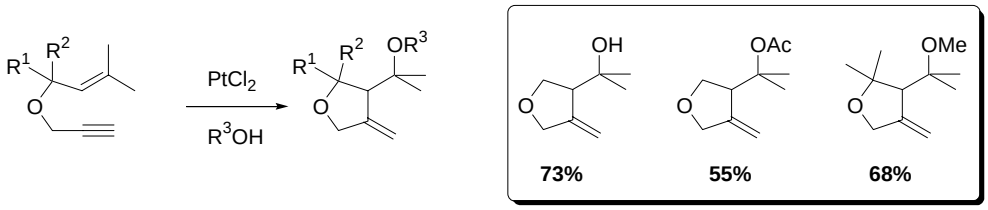


Schéma 60

3. Objectifs

Les réactions d'hydroxy- ou d'alkoxycyclisation présentent donc l'avantage de réaliser en une seule étape deux transformations : une cyclisation et l'introduction diastéréosélective d'une fonction alcool ou éther. De plus, ce processus réactionnel s'effectue sans qu'aucun atome du substrat ne soit perdu. Une telle réaction illustre donc pleinement le concept d'économie d'atomes qui s'avère primordial dans le développement d'une chimie efficace et économe.
Les premiers résultats obtenus au laboratoire se limitaient principalement à des substrats de type éthers dont la double liaison est substituée par un groupement aromatique. En outre, les essais préliminaires concernant la version énantiosélective de cette réaction n'avaient conduit qu'à une faible induction asymétrique. Enfin, l'utilisation du platine, récemment apparue dans la littérature, semblait une autre voie d'expérimentation possible.
Trois objectifs ont été poursuivis au cours de ce travail :

- Etendre la réaction à d'autres substrats,
- Appréhender le mécanisme de la carbohydroxypalladation,
- Développer une version asymétrique.

B. Extension de la réaction

1. Préparation des substrats

Nous avons effectué notre étude sur différents types de substrats : des substrats oxygénés de type éthers, des substrats carbonés dérivés du malonate de diméthyle et des substrats azotés (Schéma 61).

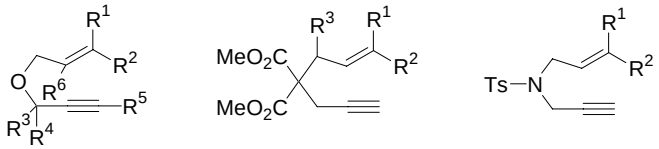


Schéma 61

a. Préparation des substrats oxygénés

Des éthers diversement substitués ont été préparés selon différentes voies. Ainsi, l'éther propargylique **17** est obtenu par une réaction d'alkylation à partir de l'alcool cinnamique et du bromure propargylique avec 77% de rendement D'autre part, la condensation de l'acide propynoïque sur ce même alcool conduit au dérivé **18** avec 65% de rendement (Schéma 62).

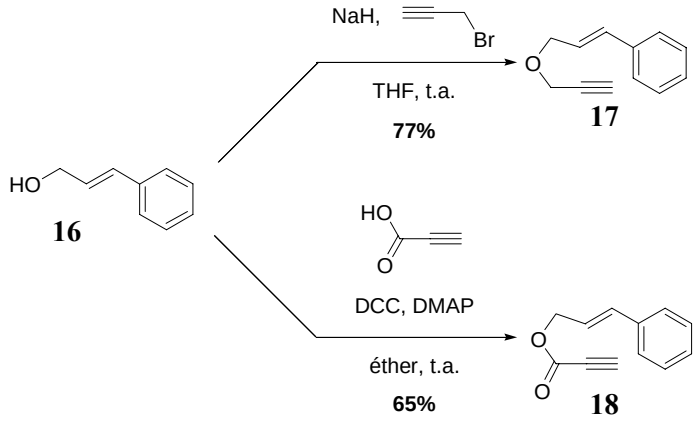


Schéma 62

Des substrats portant des groupements attracteurs ou donneurs sur le cycle aromatique ont également été préparés. Ainsi, la réduction de l'acide *para*-méthoxycinnamique par $LiAlH_4$ conduit à l'alcool allylique **19** avec 41% de rendement. L'éther **20** est obtenu par alkylation en transfert de phase en présence de bromure propargylique avec 79% de rendement (Schéma 63).

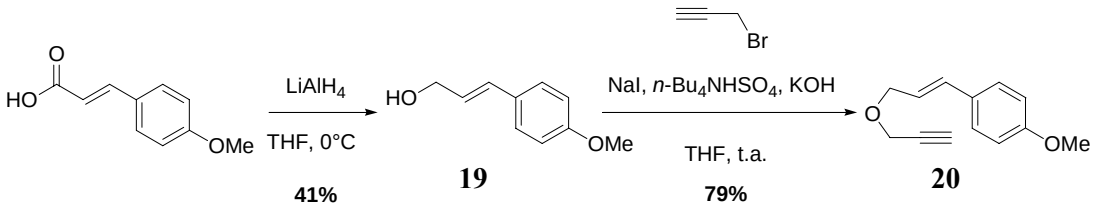
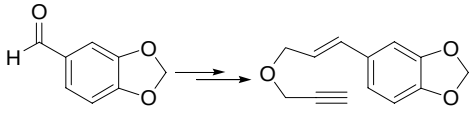


Schéma 63

Un substrat de type "méthylènedioxy" **21** a été synthétisé à partir du pipéronal. Sa préparation sera décrite dans la Partie IV.



21

L'ényne **22**, possédant un groupement nitro, a été préparé à partir de l'alcool correspondant avec un rendement de 35% (Schéma 64).

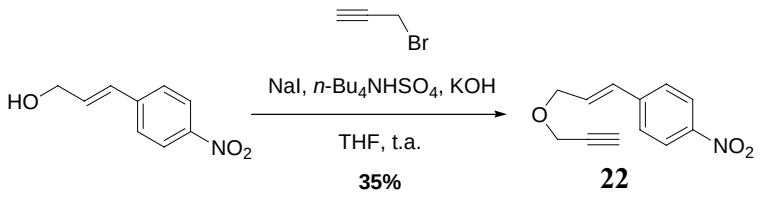


Schéma 64

Nous avons également réalisé la synthèse de subtrats possédant des groupements alkyles en position vinylique ou un alcyne disubstitué. Ainsi, le dérivé **23**, substitué par deux groupements méthyles en position terminale de l'alcène, a été synthétisé en une étape grâce à l'alkylation de l'alcool propargylique par le 4-bromo-2-méthyl-but-2-ène avec 90% de rendement. D'autre part, le composé **24** a été obtenu par action du but-2-yn-1-ol sur le bromure de cinnamyle avec 75% de rendement (Schéma 65).

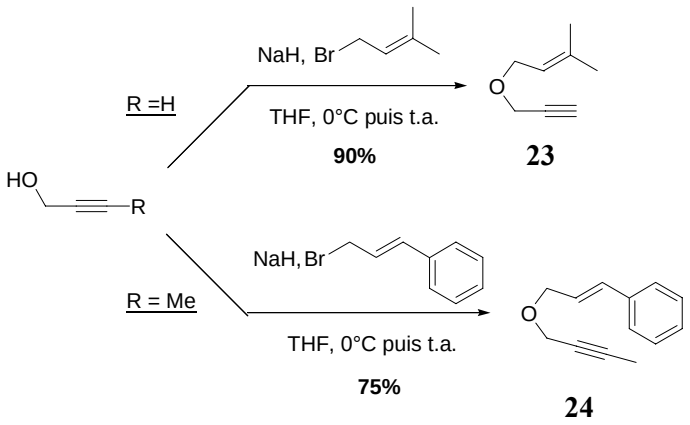


Schéma 65

Enfin, un substrat possédant un alcène trisubstitué a été isolé à partir du *trans*-2-méthyl-3-phényl-prop-2-ène-1-ol par une réaction d'alkylation en transfert de phase avec 79% de rendement (Schéma 66).

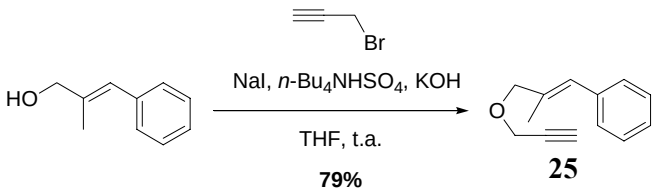


Schéma 66

b. Préparation des substrats carbonés

A partir du 2-(prop-2-ynyl)malonate de diméthyle et grâce à une réaction d'alkylation soit par le bromure de cinnamyle soit par le 4-bromo-2-méthyl-but-2-ène deux substrats carbonés **26** et **27** sont obtenus avec de bons rendements de 95% et 80% respectivement. Nous avons également préparé un substrat carboné cyclique par action du 3-bromo-cyclohexène sur l'anion du 2-propyn-2-ylmalonate de diméthyle. L'ényne cyclique **28** a été isolé avec 80% de rendement (Schéma 67).

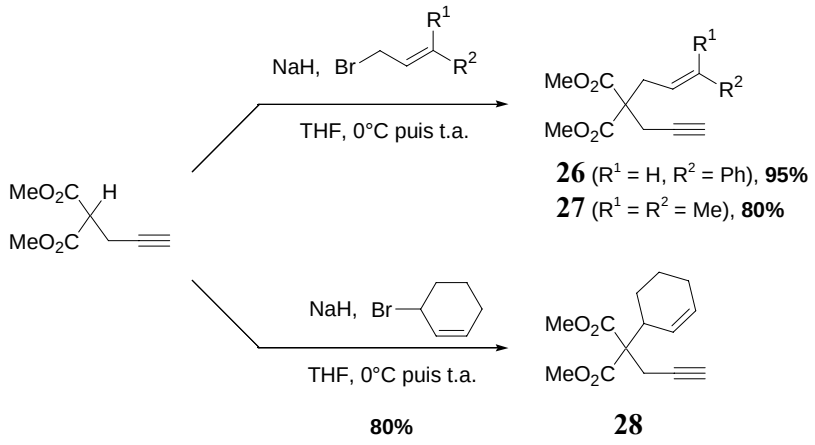


Schéma 67

c. Préparation des substrats azotés

Les substrats azotés **33** et **34** sont préparés à partir du *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*p*-toluènesulfonamide en trois étapes. La première alkylation en présence du bromure allylique correspondant est suivie par un déprotection du groupement Boc par l'acide trifluoroacétique puis les sulfonamides **31** et **32** obtenus sont engagés dans une réaction d'alkylation en présence de bromure de propargyle pour conduire aux composés attendus. Les énynes **33** et **34** sont ainsi isolés avec 51% et 13% de rendement global.

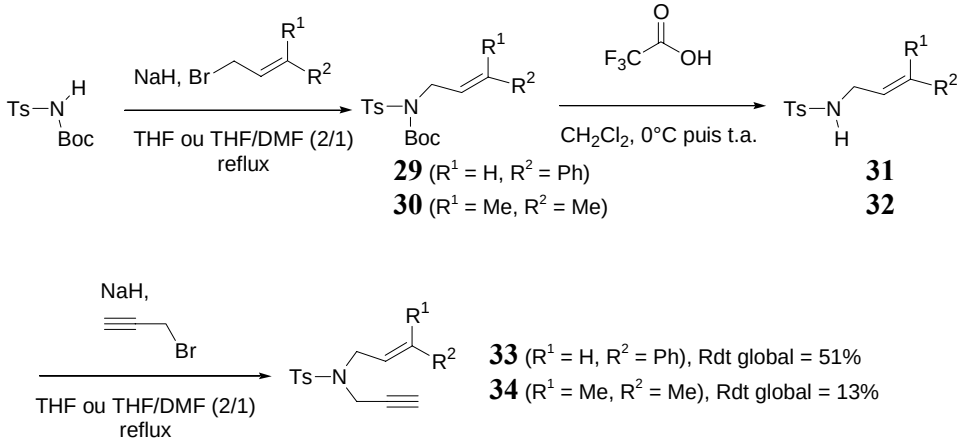


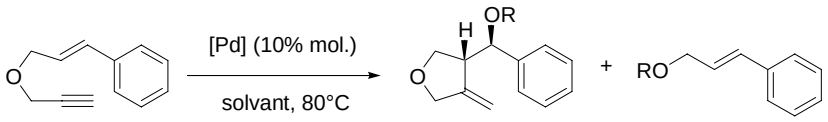
Schéma 68

Ayant préparé ces différents énynes, nous avons tout d'abord étudié leur cyclisation en présence de palladium et de platine.

2. Catalyse au palladium

a. Substrats oxygénés

Afin de déterminer le système catalytique le plus performant, différents précurseurs de palladium ont été testés sur le substrat oxygéné **17**.



17 R = H, **35** R = Me, **36** **16** **37**

$PdCl_2$/ TPPTS, dioxane/eau	100/0 (40)	0
$PdCl_2$, dioxane/eau	10	90
$PdCl_2$/ TPPTS, méthanol	60	40

Les conditions mises au point au laboratoire ($PdCl_2$/TPPTS, dioxane/eau (6/1)) permettent d'obtenir l'alcool **35** avec 40% de rendement isolé. Ce rendement modeste est dû à la fragilité du substrat lors de la purification. En l'absence de ligand, le produit attendu est très largement minoritaire, le composé majoritaire étant l'alcool allylique **16**. [71] Nous nous sommes parallèlement intéressés à l'introduction d'un autre nucléophile, comme le méthanol. Lorsque la réaction est conduite dans ce solvant, l'éther méthylique **36** est obtenu diastéréosélectivement en mélange avec l'éther cinnamique **37**.

La formation des composés **16** et **37** peut résulter de la coupure du groupement propargylique après la formation d'un complexe π-allylique du palladium et l'attaque nucléophile de l'eau ou du méthanol (Schéma 69).

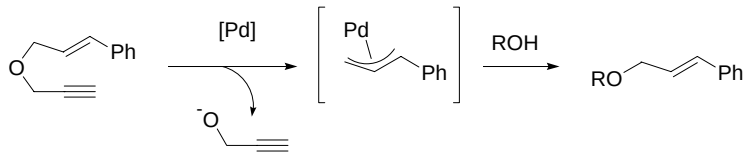
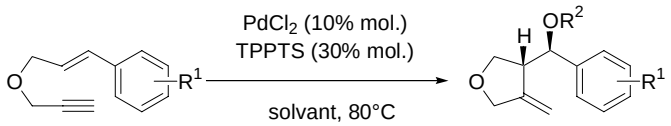


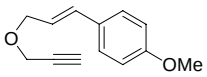
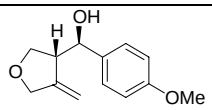
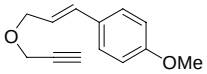
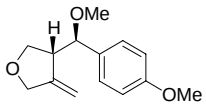
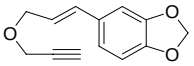
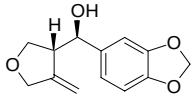
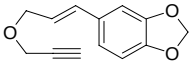
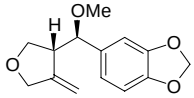
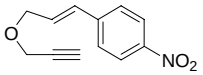
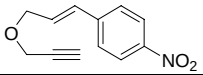
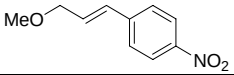
Schéma 69

[71] L'utilisation d'autres précurseurs comme $Pd(OAc)_2$, $Pd(dba)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ ou $PdCl_2(PhCN)_2$ en présence ou non du ligand TPPTS n'ont pas permis d'améliorer ces résultats. L'utilisation d'autres ligands comme PPh_3 ou P(*o*-tol)$_3$ et de conditions acides ou basiques n'ont conduit qu'à des produits de dégradation.

Le système catalytique $PdCl_2$/TPPTS reste donc le système le plus intéressant pour l'étude de la réaction de carbohydroxypalladation. Nous avons en outre montré qu'il était possible avec ce système catalytique d'introduire un groupement méthoxy. Nous avons alors testé ces conditions réactionnelles sur d'autres substrats.

Nous avons engagé les autres subtrats oxygénés de type cinnamique dans les conditions de cyclisation en milieu organoaqueux ou dans le méthanol. L'effet de la substitution du cycle aromatique a tout d'abord été abordé. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous (Tableau 6).



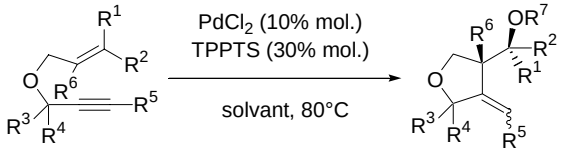
Entrée	Substrat		Solvant Temps (h)	Produit		Rdt[a] (%)
1		**20**	dioxane/eau[b] 7,5		**38**	49
2		**20**	méthanol 7		**39**	63
3		**21**	dioxane/eau[b] 6		**40**	88
4		**21**	méthanol 5,5		**41**	77
5		**22**	dioxane/eau[b] 18	/		/
6		**22**	méthanol 22			traces

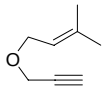
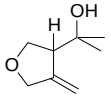
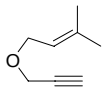
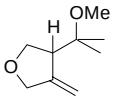
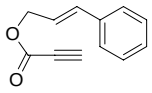
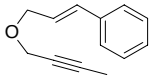
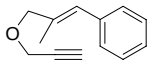
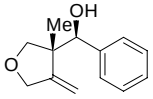
a) rendement isolé. b) dioxane/eau : 6/1.

Tableau 6

Les énynes substitués par des groupements électrodonneurs sur l'aromatique sont de très bons précurseurs et peuvent être cyclisés et fonctionnalisés efficacement. Plus le cycle aromatique en position vinylique est riche en électrons, plus les rendements en alcool et en éther sont élevés (entrées 1-4, Tableau 6). Ainsi, l'alcool **38** possédant un groupement *para*-anisyle est obtenu avec 49% de rendement et l'alcool **40**, qui possède un groupement méthylènedioxy sur l'aromatique, est isolé avec 88% de rendement. Des résultats similaires sont observés lorsque la réaction est conduite dans le méthanol. Les éthers **39** et **41** sont respectivement isolés avec de bons rendements de 63% et 77%. En revanche, lorsque le cycle aromatique est substitué en *para* par un groupement nitro, des produits de dégradation sont obtenus en milieu organoaqueux (entrée 5, Tableau 6) et, dans le méthanol, seul l'éther méthylique est identifiable à l'état de traces dans le brut réactionnel (entrée 6, Tableau 6).

Parallèlement à cette étude concernant l'influence de la substitution du cycle aromatique, la cyclisation d'autres composés oxygénés a également été testée en présence du système catalytique $PdCl_2$/TPPTS.



Entrée	Substrat		Solvant Temps (h)	Produit		Rdt (%)
1		**23**	dioxane/eau[b] 20		**42**	50[a]
2		**23**	méthanol 19		**43**	traces
3		**18**	dioxane/eau[b] 6	/		/
4		**24**	dioxane/eau[b] 19	/		/
5		**25**	dioxane/eau[b] 24		**44**	10[c]

a) rendement brut. b) dioxane/eau : 6/1.c) rendement isolé.

Tableau 7

L'introduction de groupements alkyles en position vinylique produit de moins bons résultats. Ainsi en milieu organoaqueux, la cyclisation de l'ényne **23** conduit à un mélange d'alcool **42** et de produits de dégradation (entrée 1, Tableau 7). L'alcool ne peut être isolé en raison de sa décomposition sur Florisil.[72] Seules des traces d'éther **43** sont détectées en RMN ^{1}H lorsque la réaction est effectuée dans le méthanol (entrée 2, Tableau 7). Lorsqu'un groupement carbonyle est introduit en position propargylique, la réaction en milieu organoaqueux ne conduit qu'à un mélange d'alcool cinnamique **16** et de produits de dégradation (entrée 3, Tableau 7). Ceci peut s'expliquer par la présence d'un groupement ester favorisant la coupure du subtrat. L'introduction d'un substituant méthyle en position terminale de l'alcyne semble également préjudiciable à la réaction. En effet, la cyclisation du substrat **24** n'a pas lieu en présence du système $PdCl_2$/TPPTS (entrée 4, Tableau 7). Enfin, lorsque le substrat **25**, possédant un alcène trisubstitué, est engagé dans les conditions de cyclisation en milieu organoaqueux, l'alcool **44** est isolé avec un faible rendement de 10% (entrée 5, Tableau 7).

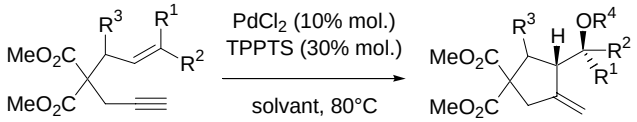
D'après nos essais, le système catalytique $PdCl_2$/TPPTS est performant pour les réactions d'hydroxy- et de méthoxypalladation des énynes de type éther possédant un groupement aromatique riche en électrons en position vinylique. Il semble en outre que

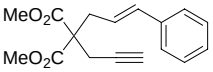
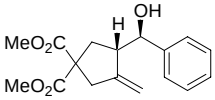
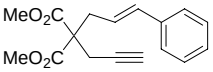
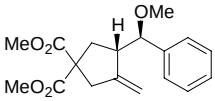
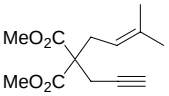
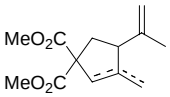
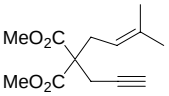
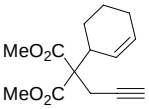
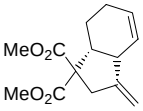
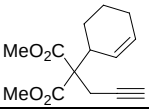
[72] La modification des conditions réactionnelles comme l'addition d'acide para-toluènesulfonique, d'acide acétique ou de triéthylamine au milieu réactionnel n'a pas permis d'améliorer le résultat obtenu.

la présence d'un alcyne libre et d'un atome d'hydrogène sur la position vinylique interne soient des conditions favorables à l'obtention de bons rendements.

b. Substrats carbonés et azotés

Nous nous sommes intéressés à la cyclisation des dérivés carbonés et azotés. Ainsi, les substrats carbonés dérivés du malonate de diméthyle ont été engagés dans les réactions de carbohydroxy- et méthoxypalladation décrites ci-dessus.



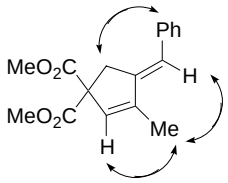
Entrée	Substrat		Solvant Temps (j)	Produit		Rdt (%)
1		**26**	dioxane/eau[a] 2		**45**	26
2		**26**	méthanol 4,5		**46**	21[b]
3		**27**	dioxane/eau[a] 3,5		**48**, **49**	67
4		**27**	méthanol 3,5			72
5		**28**	dioxane/eau[a] 1.5		**50**	77
6		**28**	méthanol 1			80

a) dioxane/eau : 6/1. b) rendement mesuré par RMN ^{1}H.

Tableau 8

L'ényne **26** a pu être cyclisé en milieu organoaqueux pour conduire à l'alcool **45** avec 26% de rendement (entrée 1, Tableau 8). La réaction est également totalement diastéréosélective même si les temps nécessaires à une conversion totale sont plus longs que dans le cas des substrats oxygénés. Lors de la purification un autre produit a été isolé avec 25% de rendement. Des études RMN à haut champ ^{1}H, ^{13}C, COSY, NOESY et HMQC nous ont permis de déterminer la structure diénique du composé **47** (Schéma 70).[73] Le Schéma 70 présente les principaux couplages protons-protons observés.

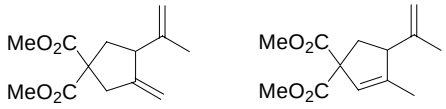
[73] Grigg, R. ; Stevenson, P. ; Worakun, T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2033.



47

Schéma 70

Ce même diène a été obtenu en mélange inséparable (1/1) avec l'éther méthylique **46**, produit attendu de la réaction (entrée 2, Tableau 8). D'autre part, lorsque le dérivé **27** a été placé dans les conditions de carbohydroxy- ou méthoxypalladation, ni l'alcool (entrée 3, Tableau 8) ni l'éther méthylique (entrée 4, Tableau 8) n'ont été obtenus mais, dans les deux cas, un mélange de deux composés identifiés en RMN ^{1}H et ^{13}C comme étant les deux diènes isomères **48** et **49** ci-dessous (Schéma 71).

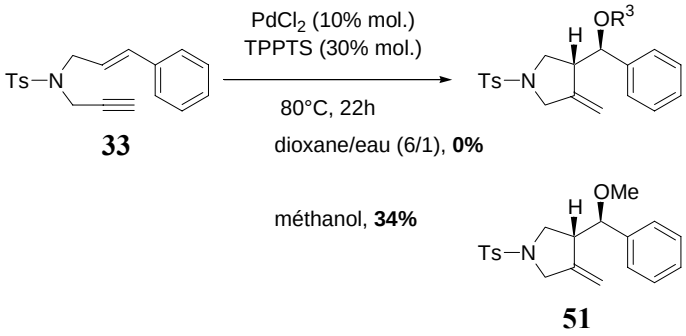


48 **49**

Schéma 71

De même, lorsque le substrat carboné **28** cyclique a été engagé dans les conditions de réaction en milieu organoaqueux (entrée 5, Tableau 8) ou dans le méthanol (entrée 6, Tableau 8), le diène **50** est isolé avec de bons rendements.

Outre les dérivés du malonate de diméthyle, la cyclisation du substrat azoté **33** a également été étudiée (Schéma 72). Alors qu'en milieu organoaqueux la réaction de l'ényne **33** ne conduit qu'à des produits de dégradation, l'éther méthylique **51** est isolé avec un rendement modeste de 34% après réaction dans le méthanol.



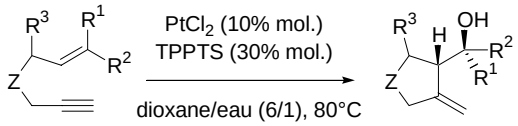
33 **51**

Schéma 72

Le système $PdCl_2$/TPPTS semble donc peu convenir aux réactions d'hydroxy- ou de méthoxycyclisation des énynes dérivés du malonate de diméthyle. Les composés attendus sont parfois obtenus avec de faibles rendements mais surtout la formation de composés diéniques est compétitive et souvent majoritairement observée.Nous nous sommes donc tournés vers d'autres métaux de transition et plus particulièrement le platine.

3. Catalyse au platine

Nous avons étudié les réactions d'hydroxy- et de méthoxycyclisations en présence de complexes du platine. Les différents substrats carbonés et azotés ont tout d'abord été engagés dans des réactions d'hydroxycylisation en présence du système catalytique $PtCl_2$/TPPTS (Tableau 9).



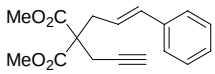
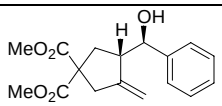
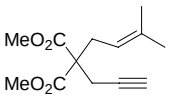
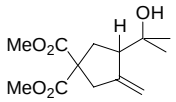
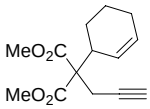
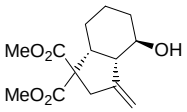
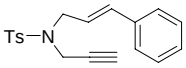
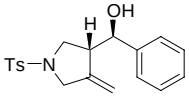
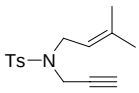
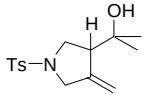
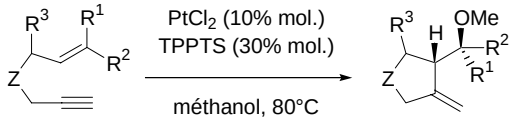
Entrée	Substrat		Temps (j)	Produit		Rdt (conv) (%)
1		**26**	4,5		**45**	60 (100)
2		**27**	3,5		**52**	38 (80)
3		**28**	2		**53**	40 (100)
4		**33**	8		**54**	49 (100)
5		**34**	4		**55**	65 (100)

Tableau 9

Le substrat carboné **26** réagit lentement pour conduire à l'alcool secondaire **45** avec 60% de rendement (entrée 1, Tableau 9).[74] L'utilisation de $PtBr_2$ comme précurseur permet d'isoler après quatre jours l'alcool **45** avec 75% de rendement. Lorsque la double liaison est substituée en position terminale par deux groupements méthyles, la conversion atteint 80% et l'alcool **52** est isolé avec 38% de rendement (entrée 2, Tableau 9). L'utilisation du système catalytique $PtCl_2$/TPPTS a également permis de préparer l'alcool secondaire **53** à partir du substrat cyclique **28** (entrée 3, Tableau 9). Il est important de noter qu'aucun des diènes précédemment obtenu n'est formé au cours de ces réactions. Les substrats de type sulfonamide **33** et **34** ont également pu être cyclisés dans ces conditions : les alcools **54** et **55** sont isolés avec des rendements respectifs de 49% et 65% (entrées 4 et 5, Tableau 9).

Le système $PtCl_2$/TPPTS s'avère donc très performant pour réaliser l'hydroxycyclisation sur les substrats carbonés et azotés testés. Devant ces résultats encourageants, nous avons également étudié la réaction de méthoxycyclisation sur ces substrats (Tableau 10).

[74] En l'absence du ligand TPPTS, seules des traces de produit de cyclisation sont détectées en RMN ^1H au bout de 3,5 jours de réaction.



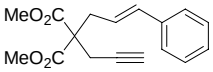
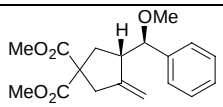
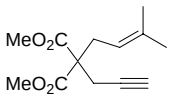
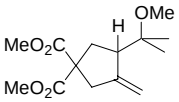
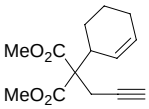
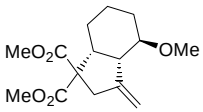
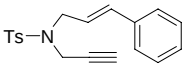
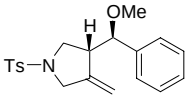
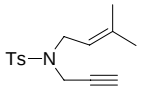
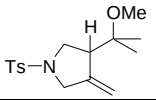
Entrée	Substrat		Temps (j)	Produit		Rdt (conv) (%)
1		**26**	3		**46**	76 (100)
2		**27**	0,5		**56**	94 (100)
3		**28**	3		**57**	33 (100)
4		**33**	2		**51**	81 (100)
5		**34**	0,5		**58**	100 (100)

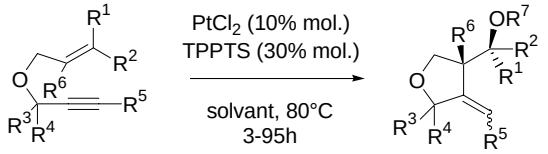
Tableau 10

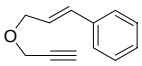
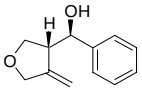
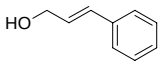
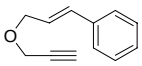
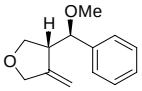
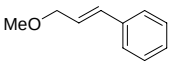
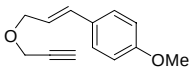
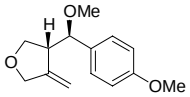
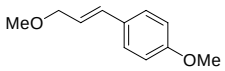
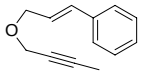
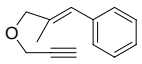
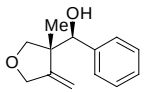
Les éthers attendus sont obtenus avec des conversions totales dans des temps assez courts comparés aux dérivés hydroxylés. Le substrat carboné **26** est converti en éther méthylique **46** avec un bon rendement de 76% (entrée 1, Tableau 10).[75] Le substrat gem-diméthylé **27** est cyclisé en une nuit pour former l'éther **56** avec un excellent rendement de 94% (entrée 2, Tableau 10). La méthoxycyclisation du substrat **28** conduit à l'éther bicyclique **57** avec 33% de rendement (entrée 3, Tableau 10). Les substrats azotés testés sont également cyclisés avec de très bons rendements (entrées 4 et 5, Tableau 10). En particulier l'éther **58** est isolé avec un rendement quantitatif.

L'utilisation d'un catalyseur au platine permet donc de cycliser et de fonctionnaliser efficacement les dérivés carbonés et azotés. Les alcools secondaires et les éthers attendus sont isolés avec de bons rendements et aucun sous-produit n'est formé.

Dans le but de comparer l'efficacité des systèmes catalytiques $PdCl_2$/TPPTS et $PtCl_2$/TPPTS, nous nous sommes également intéressés à la cyclisation des dérivés oxygénés en présence de platine. Nous avons choisi de tester le système $PtCl_2$/TPPTS dans les réactions d'hydroxy- et de méthoxycyclisation sur différents substrats oxygénés.

[75] En l'absence du ligand TPPTS, l'éther attendu n'est isolé qu'avec 35% de rendement après 3,5 jours de réaction.



Entrée	Substrat	L Solvant	Produit		Rdt brut (%)
1		**17** dioxane/eau[a]		**35** 3/2  **16**	81
2		**17** méthanol		**36** 3/2  **37**	90
3		**20** méthanol		**39** 3/2 	84
4		**24** dioxane/eau[a]	/		0[b]
5		**25** dioxane/eau[a]		**44**	60[b]

a) dioxane/eau : 6/1. b) conversion, mesurée par RMN.

Tableau 11

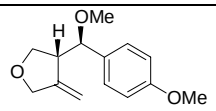
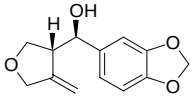
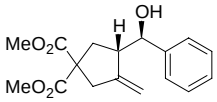
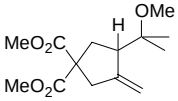
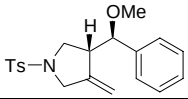
En présence du système $PtCl_2$/TPPTS en milieu organoaqueux, un mélange 3/2 d'alcool secondaire **35** et d'alcool allylique **16** est obtenu (entrée 1, Tableau 11).[76] Dans le méthanol, des observations tout à fait similaires peuvent être faites (entrée 2, Tableau 11). L'éther désiré est obtenu en mélange avec le composé **37** dans un rapport 3/2.[77] L'introduction d'un substituant électrodonneur sur le cycle aromatique ne modifie pas le résultat obtenu (entrée 3, Tableau 11). Le substrat **24** possédant un alcyne disubstitué n'a pu être cyclisé en présence de platine (entrée 4, Tableau 11). Le composé **25** réagit lentement : au bout de 4 jours, la conversion n'atteint que 60% (entrée 5, Tableau 11).

L'utilisation du platine ne semble donc pas adaptée à la cyclisation des dérivés oxygénés.

4. Comparaison des systèmes $PdCl_2$/TPPTS et $PtCl_2$/TPPTS

Les réactions d'hydroxy- et de méthoxycyclisation des énynes ont été réalisées à l'aide de systèmes catalytiques à base de palladium ou de platine. Lors de notre étude nous avons montré une grande différence de réactivité de ces deux métaux vis à vis des différents substrats testés. Quelques résultats sont rappelés dans le tableau ci-dessous.

[76] En l'absence du ligand TPPTS, le rapport des composés **35**/**16** est de 1/1.
[77] En l'absence du ligand TPPTS, le rapport des composés **36**/**37** est de 1/1.

	$PdCl_2$/TPPTS	$PtCl_2$/TPPTS
	63%	mélange
	88%	/
	26%	60%
	0%	94%
	34%	81%

Le système $PdCl_2$/TPPTS est plus performant dans la cyclisation des dérivés oxygénés, particulièrement ceux portant en position vinylique un groupement aromatique riche en électrons. Le système $PtCl_2$/TPPTS permet en revanche la cyclisation et la fonctionnalisation des dérivés carbonés et azotés avec de bons rendements. La formation compétitive de diènes en présence de palladium avec les substrats carbonés n'est pas obaservée avec le platine. Ayant testé ces réactions sur différents substrats, nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude du mécanisme de la carbohydroxypalladation.

C. Etudes mécanistiques

Comme nous l'avons exposé précédemment, deux mécanismes avaient été postulés pour la cycloisomérisation des énynes catalysée par le palladium (Schéma 7 et Schéma 9). Le premier fait intervenir un intermédiaire réactionnel de type métallacyclopentène tandis que le deuxième repose sur la formation d'un vinylmétal. Par analogie, on peut supposer que la formation de l'alcool secondaire procède selon l'une de ces deux voies. D'autre part, l'équipe d'Echavarren a proposé un mécanisme pour les alkoxycyclisations catalysées par $PtCl_2$. L'intermédiaire réactionnel clé serait un carbène de platine bicyclique.[70b] Un mécanisme de ce type peut également être envisagé en présence de palladium. Les différentes voies réactionnelles possibles sont regroupées dans le Schéma 73.

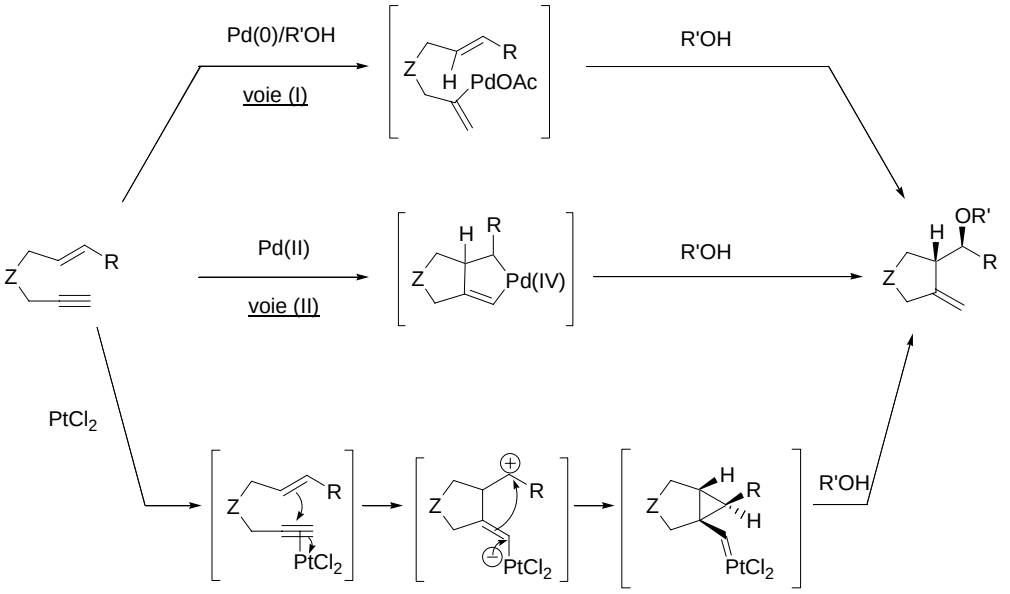


Schéma 73

Un mécanisme faisant intervenir un vinylpalladate (voie (I)) a été exclu pour différentes raisons : d'une part, aucune cyclisation n'a été observée en milieu acide et, d'autre part, les systèmes catalytiques du Pd(0) sont inefficaces dans cette réaction. Même s'il a été démontré qu'en présence de Pd(II) et de TPPTS des complexes du Pd(0) sont formés,[78] on peut supposer que l'espèce catalytiquement active lorsqu'on utilise le système $PdCl_2$/TPPTS du type $PdCl_2(tppts)_2$. Par conséquent, deux mécanismes pouvaient encore être envisagés : l'un faisant intervenir un palladacyclopentène (voie(II)), l'autre reposant sur la complexation de l'alcyne seul par le palladium (voie(III)). Dans l'hypothèse où l'hydrolyse d'un vinylpalladate se fait avec rétention de configuration, des expériences de deutération judicieusement choisies pourraient nous permettre de déterminer quel type de mécanisme était le plus probable. Selon que le mécanisme de la réaction de carbohydroxypalladation suit la voie (II) ou la voie (III), l'utilisation de D_2O conduirait à l'alcène deutéré dans une position différente (Schéma 74).

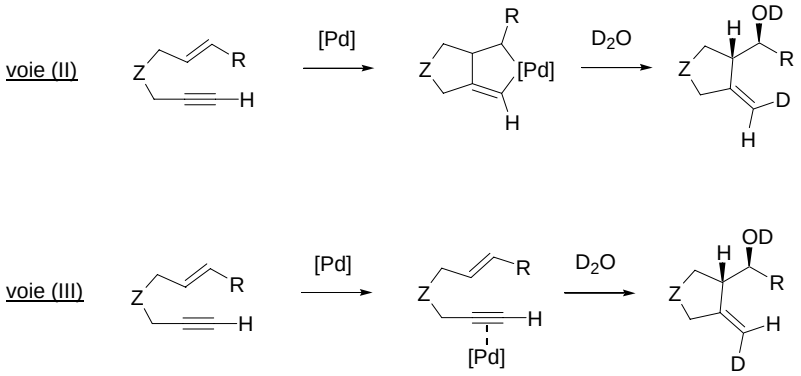


Schéma 74

[78] a) Amatore, C. ; Blart, E. ; Genêt, J.-P. ; Lemaire-Audoire, S. ; Savignac, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6829. b) Papadogianakis, G. ; Peters, J. A. ; Maat, L. ; Sheldon, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1105.

Dans un premier temps, il nous fallait attribuer les signaux de RMN ^1H des deux protons éthyléniques de l'alcool **35**. Ceci a pu être réalisé grâce à des expériences de RMN NOESY. Le proton H_a est le plus déblindé à 5 ppm tandis que le signal du proton H_b est à 4.6 ppm (Schéma 75).

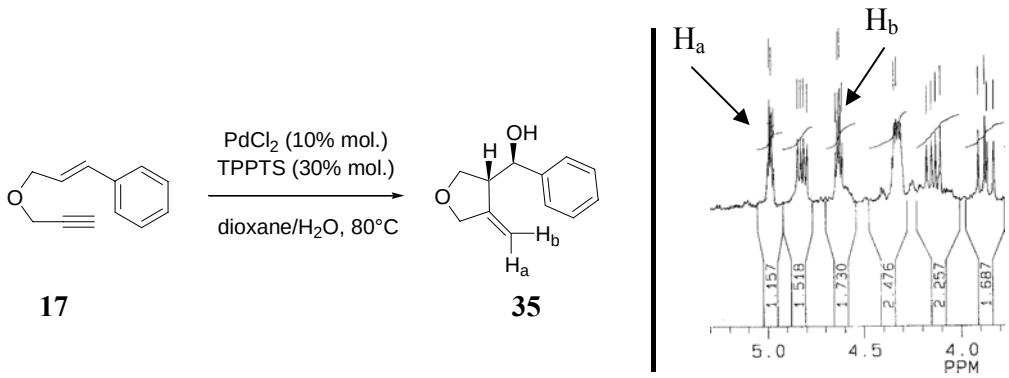


Schéma 75

Lorsque la réaction est conduite dans un mélange dioxane/D_2O, la RMN ^1H du produit obtenu montre la disparition du signal à 5 ppm indiquant ainsi la position exométhylénique deutérée dans le composé **59** (Schéma 76).

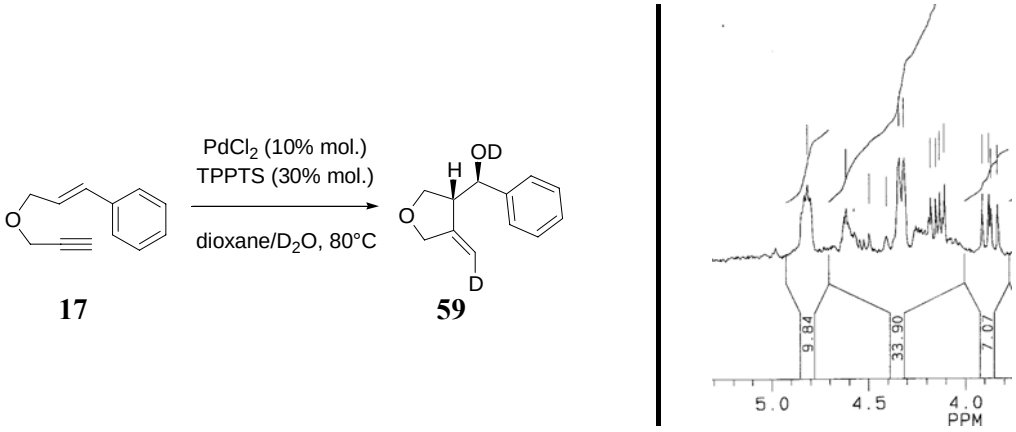


Schéma 76

Nous avons également préparé l'ényne deutéré **60** par déprotonation de l'alcyne **17** puis hydrolyse par D_2O. Lorsque celui-ci est engagé dans les conditions classiques de la réaction pour conduire à l'alcool **61**, le signal à 4,6 ppm disparaît, indiquant que, cette fois-ci, c'est l'autre position exométhylènique qui est deutérée (Schéma 77).

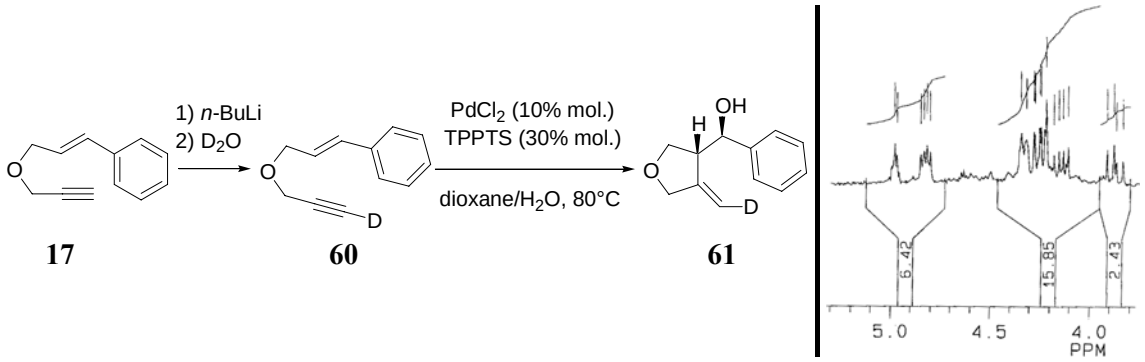


Schéma 77

Ces deux résultats semblent indiquer que le palladium suit une voie réactionnelle similaire à celle décrite dans le cas du platine.[79] On peut ainsi envisager le mécanisme suivant (Schéma 78).

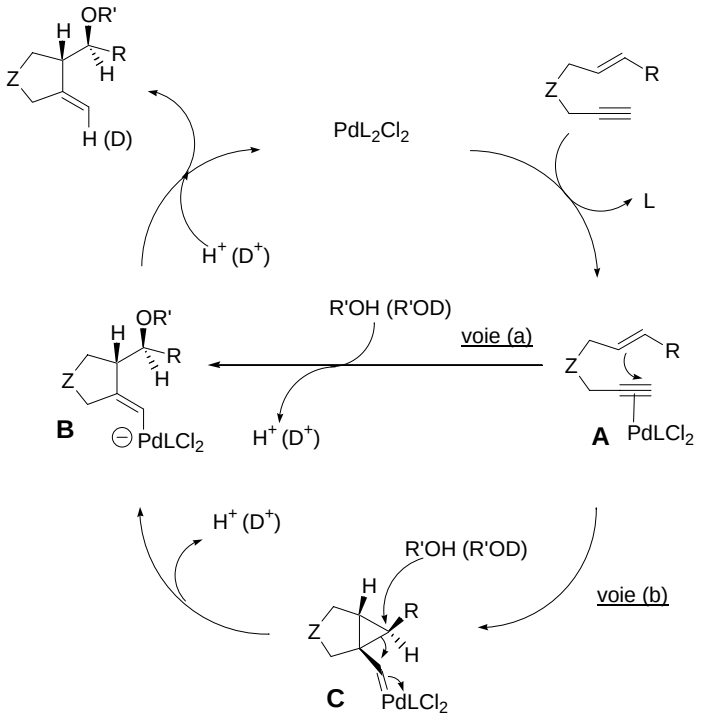


Schéma 78

La palladium complexerait uniquement l'alcyne et l'intermédiaire **A** pourrait alors évoluer selon deux voies. En effet, on peut envisager que le nucléophile attaque directement cet intermédiaire pour conduire au vinylpalladate **B** puis, après hydrolyse, à l'alcool secondaire (voie (a)). La formation d'une espèce carbénique du palladium **C** qui pourrait ensuite subir l'attaque nucléophile de l'eau ou du méthanol (voie (b)) est possible mais reste hypothétique. Toutefois, en collaboration avec l'équipe d'Echavarren, nous avons montré qu'un aldéhyde cyclopropanique **62** dans un rapport 4/1 avec l'alcool **35** pouvait être isolé lors de la réaction d'hydrocyclisation de l'ényne

[79] Nevado, C.; Charruault, L.; Michelet, V.; Nieto-Oberhuber, C.; Munoz, M.P.; Mendez, M.; Rager, M.N.; Genêt, J.P.; Echavarren, A.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 706.

17 en présence de $PdCl_2$ (Schéma 79). La formation de cet aldéhyde pourrait résulter de la réaction de l'eau sur le dérivé carbénique et plus précisément sur le carbone éthylénique en α du platine.

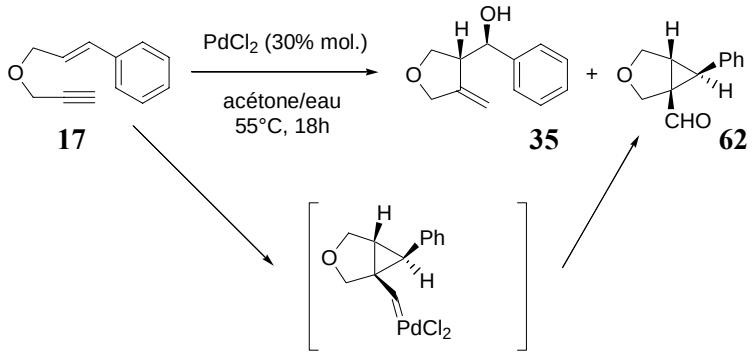


Schéma 79

Nous avons également mis en évidence que la cyclisation des dérivés carbonés en présence du système catalytique $PdCl_2$/TPPTS ne conduisait pas sélectivement aux produits attendus. L'alcool **45** ou l'éther **46** sont obtenus en mélange avec le diène **47** (Schéma 80).

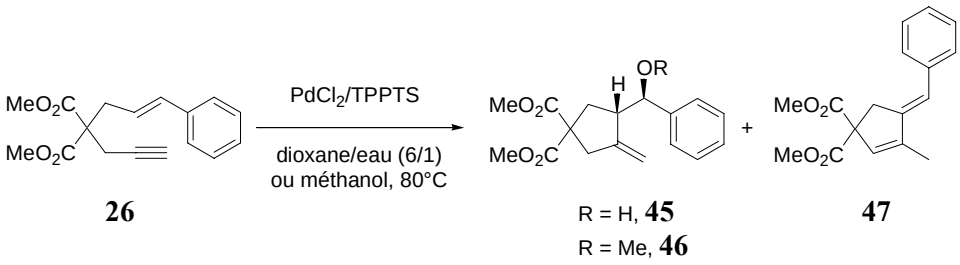


Schéma 80

La formation du diène **47** pouvait résulter de l'élimination d'une molécule d'eau ou de méthanol suivie d'une isomérisation de la double liaison (Schéma 81).

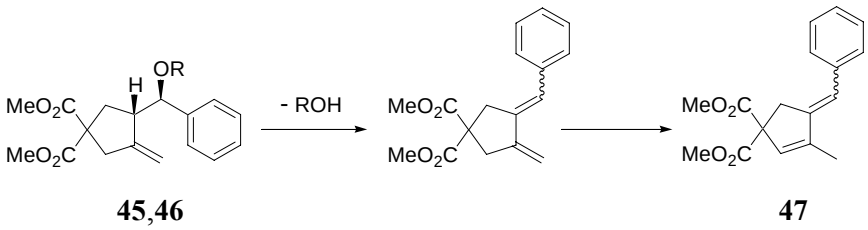
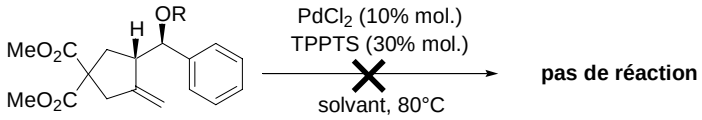


Schéma 81

Toutefois, en plaçant l'alcool **45** ou l'éther méthylique **46** dans les conditions des réactions catalysées par le palladium, nous n'avons observé aucune conversion de ces composés (Schéma 82). Le diène **47** ne résulte donc pas d'un processus de dégradation de l'alcool ou de l'éther au cours de la réaction (Schéma 82).



45, R = H, solvant = dioxane/eau (6/1), 2,5 j
46, R = Me, solvant = méthanol, 3,5 j

Schéma 82

Nous pouvons par conséquent expliquer la formation du diène **47** de la façon suivante : l'ényne **26** pourrait évoluer selon une réaction de cycloisomérisation suivie par une isomérisation de la double liaison exométhylénique (Schéma 83). Ce mécanisme est en accord avec la formation d'un seul isomère de la double liaison substituée par le groupement phényle.

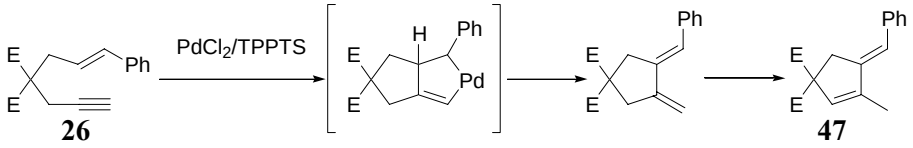
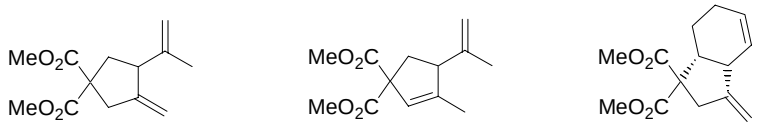


Schéma 83

La formation des diènes **48**, **49** et **50** (Schéma 84) pourrait également être expliquée par le mécanisme classique de cycloisomérisation suivi ou non d'une isomérisation.



48 **49** **50**

Schéma 84

Après avoir testé les réactions d'hydroxy- et de méthoxycyclisation en présence de palladium et de platine sur divers substrats et proposé un mécanisme pour les cyclisations catalysées par le palladium, nous avons ensuite étudié la mise au point d'un système catalytique efficace pour réaliser ces réactions en version asymétrique.

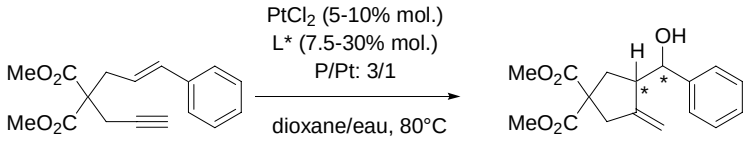
D. Catalyse énantiosélective

Comme nous l'avons vu précédemment, nous avons à notre disposition deux systèmes catalytiques performants et complémentaires pour les réactions d'hydroxy- et de méthoxycyclisation. Le système Pd/TPPTS a montré une sélectivité pour la cyclisation des énynes oxygénés tandis que le platine s'est avéré plus prometteur pour les dérivés carbonés et azotés. Plusieurs essais ont été réalisés en présence de complexes du palladium associés à des mono- et des diphosphines chirales. Face aux faibles excès énantiomériques observés, nous avons préféré nous concentrer sur la mise au point de

conditions générales en présence de platine. Nous avons choisi comme substrat test l'ényne **26** dont le racémique a pu être séparé par HPLC.[80]

1. Criblage de ligands chiraux/Test de différents solvants

Afin de développer une version asymétrique des réactions d'hydroxy- et méthoxycyclisation, différents ligands ont été testés en association avec le dichlorure de platine ($PtCl_2$) (Tableau 12).

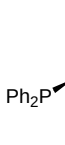


26 **45**

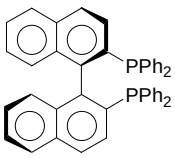
Entrée	L*	Temps (j)	Rdt[a] (%)	ee[b] (config.) (%)
1	(*S*)-NMDPP	5	60	5 (+)
2	(*R*)-BINAP	5	100	0
3	(*R*)-MeO-BIPHEP	4,5	100	5 (+)
4	(*S*)-(4-NMe_2)-MeO-BIPHEP	6,5	86	12 (-)
5	(*R*)-(3,5-tBu-4-MeO)-MeO-BIPHEP	3,5	100	12 (+)
6	(*R*)-(2-furyl)-MeO-BIPHEP	3,5	0	/
7	(*R*)-SYNPHOS	4	46	0
8	(*R*)-DIFLUORPHOS	4	34	2 (+)
9	(*S*)-MeO-NaPhePHOS	4	93	1 (-)

a) rendement brut. b) mesuré par HPLC.

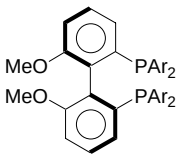
Tableau 12



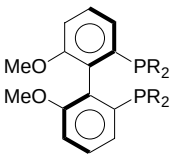
(*S*)-NMDPP



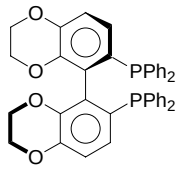
(*R*)-BINAP



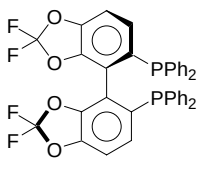
Ar = 4-Me_2N-C_6H_4
(*S*)-(4-NMe_2)-MeO-BIPHEP



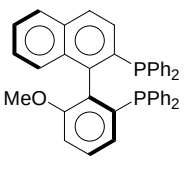
R= phényl, (*R*)-MeO-BIPHEP
R = furyl, (*R*)-(2-furyl)-MeO-BIPHEP
R = 3,5-*t*-Bu-4-MeO-C_6H_2, (*R*)-(3,5-*t*-Bu-4-OMe)-MeO-BIPHEP



(*R*)-SYNPHOS



(*R*)-DIFLUORPHOS

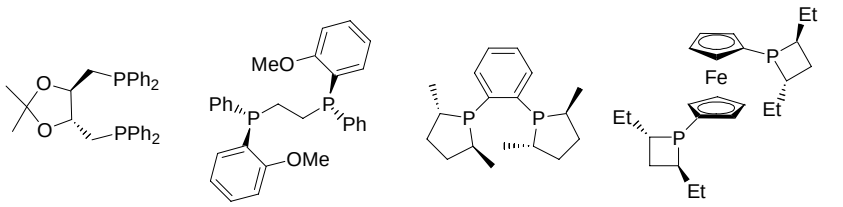


(*S*)-MeO-NAPhePHOS

[80] Chiralcel OD-H, hexane/propan-2-ol : 90/10, 1 ml/min, λ = 215 nm.

Etant donné qu'en série racémique l'utilisation d'une monophosphine permettait d'effectuer la cyclisation de manière très efficace, la (*S*)-NMDPP a été le premier ligand chiral testé. Malheureusement, une très faible induction asymétrique a été observée (entrée 1, Tableau 12). Nous avons ensuite associé le platine à plusieurs diphosphines chirales par atropoisomérie. Ce type de ligands, largement utilisés en synthèse asymétrique,[81] s'est révélé particulièrement efficace dans les réactions d'hydrogénation.[82] L'utilisation des deux principaux ligands de cette famille, le (*R*)-BINAP (entrée 2, Tableau 12) et le (*R*)-MeO-BIPHEP (entrée 3, Tableau 12), n'a conduit qu'à des excès énantiomériques inférieurs à 5%. Nous avons également testé des analogues du ligand MeO-BIPHEP. La présence d'un groupement diméthylamino donneur en *para* du phosphore ou de groupements aryles très encombrés permet d'augmenter l'excès énantiomérique obtenu (entrées 4 et 5, Tableau 12). En revanche, l'analogue portant deux groupements difurylphosphine ne permet pas de cycliser l'ényne **26** (entrée 6, Tableau 12). Des ligands atropoisomères de structures originales et récemment préparés au laboratoire, comme le (*R*)-SYNPHOS®,[83] le (*R*)-DIFLUORPHOS®[83a,84] et le (*S*)-MeO-NaPhePHOS,[85] permettent d'obtenir avec des rendements variables l'alcool **45**. Toutefois les inductions asymétriques observées dans ces trois cas restent très faibles (entrées 7-9, Tableau 12).

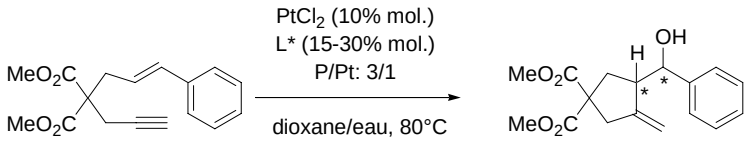
L'utilisation de diphosphines portant la chiralité soit sur la chaîne carbonée comme le ligand (-)-DIOP, soit sur le phosphore comme le ligand (*R*,*R*)-DIPAMP ou encore dans lesquelles le phosphore est inséré dans un cycle chiral, comme dans les ligands (*S*,*S*)-Me-DuPhos et (*S*,*S*)-Et-FerroTANE, n'a pas permis d'améliorer les excès énantiomériques obtenus.



(-)-DIOP (*R*,*R*)-DIPAMP (*S*,*S*)-Me-DuPhos (*S*,*S*)-Et-FerroTANE

Devant les faibles inductions asymétriques observées, nous nous sommes tournés vers des ligands de structures différentes.

[81] a) McCarthy, M.; Guiry, P.J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809. b) Au-Yeung, T. T.-L.; Chan, S.-S.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 537.
[82] Genet, J.P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, sous presse.
[83] a) Duprat de Paule, S.; Champion, N.; Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Dellis, P. (SYNKEM) FR2830254, 2001; WO03029259, 2003. b) Duprat de Paule, S. Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931. c) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Deschaux, G.; Dellis, P. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 399.
[84] Jeulin, S.; Duprat de Paule, S. ; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, sous presse.
[85] Michaud, G.; Bulliard, M.; Ricard, L.; Genêt, J.-P.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3327.

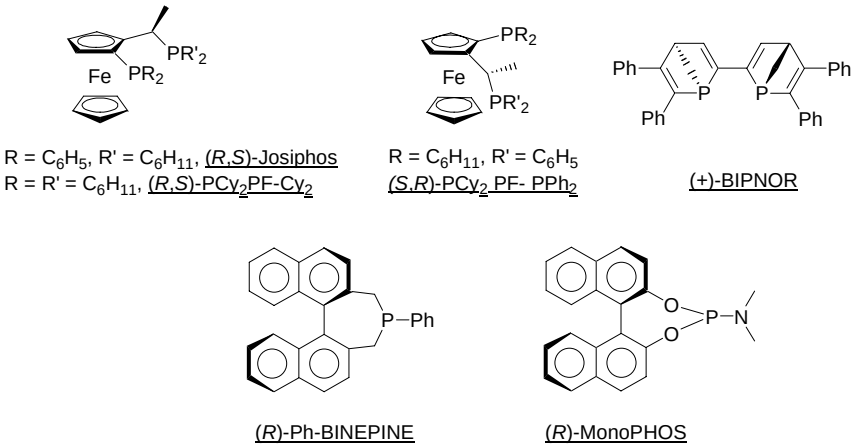


26 **45**

Entrée	L*	Temps (j)	Rdt[a] (%)	ee[b] (config.) (%)
1	(*S*,*R*)-Cy_2PF-PPh_2	4	89	7 (+)
2	(*R*,*S*)-Josiphos	4	91	13 (-)
3	(*R*,*S*)-Cy_2PF-PCy_2	3	83	21 (-)
4	(+)-BIPNOR	3	79	25 (-)
5	(*R*)-Ph-BINEPINE	6,5	91	20 (+)
6	(*R*)-MonoPHOS	2	100	75 (+)

a) rendement brut. b) mesuré par HPLC.

Tableau 13



R = C_6H_5, R' = C_6H_{11}, (*R*,*S*)-Josiphos
R = R' = C_6H_{11}, (*R*,*S*)-PCy_2PF-Cy_2

R = C_6H_{11}, R' = C_6H_5
(*S*,*R*)-PCy_2 PF- PPh_2

(+)-BIPNOR

(*R*)-Ph-BINEPINE

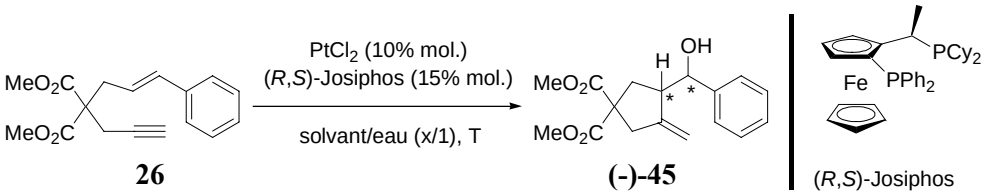
(*R*)-MonoPHOS

L'utilisation de diphosphines à chiralité planaire, analogues du Josiphos, conduit à l'alcool **45** avec de très bons rendements (entrées 1-3, Tableau 13). Deux de ces dérivés permettent même d'obtenir des excès énantiomériques encourageants de 13% (entrée 2, Tableau 13) et 21% (entrée 3, Tableau 13). Le ligand (+)-BIPNOR, dont la chiralité est porté par les atomes de phophore, s'est révélé intéressant, puisqu'il permet d'isoler l'alcool secondaire avec 25% d'excès énantiomérique (entrée 4, Tableau 13). La monophosphine atropoisomère (*R*)-Ph-BINEPINE[86] forme un système catalytique performant avec le platine et conduit à l'alcool **45** avec un excellent rendement de 91% et 20% d'excès énantiomérique (entrée 5, Tableau 13). L'utilisation du ligand phosphoramide (*R*)-MonoPHOS,[87] qui s'est avéré performant dans la formation de liaison C-C par addition 1,4 énantiosélective,[88] permet d'isoler l'alcool **45** avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique très prometteur de 75% (entrée 6, Tableau 13).

[86] Gladiali, S. ; Dore, A. ; Fabbri, D. ; De Lucchi, O. ; Manassero, M. *Tetrahedron : Asym.* **1994**, *5*, 511.
[87] Hulst, R. ; Koen de Vries, N. ; Feringa, B. L. *Tetrahedron : Asymm.* **1994**, *5*, 699.
[88] a) Boiteau, J.-G. ; Imbos, R. ; Minaard, A. J. ; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 681. b) Iguchi, Y. ; Itooka, R. ; Miyaura, N. *Synlett* **2003**, 1040.

Les différents tests que nous avons effectués nous ont permis de sélectionner quelques ligands qui pourraient s'avérer intéressants. En effet, le (*R*,*S*)-Josiphos et son analogue (*R*,*S*)-Cy_2PF-PCy_2 ainsi que les ligands (+)-BIPNOR, (*R*)-Ph-BINEPINE et (*R*)-MonoPHOS nous ont permis d'obtenir des excès énantiomériques atteignant 75%.

Nous avons également étudié l'influence de divers co-solvants organiques et de la quantité d'eau sur la réaction en présence d'un ligand chiral. Notre choix s'est porté sur l'utilisation du ligand (*R*,*S*)-Josiphos que nous possédions en grande quantité. Quelques résultats sont présentés dans le Tableau 14.



26 **(-)-45** (*R*,*S*)-Josiphos

Entrée	Solvant	x	T (°C)	Temps (j)	Conv[a] (%)	ee[b] (%)
1	dioxane	50	80	4	50	5
2	dioxane	10	80	3	94[c]	5
3	dioxane	6	80	4	91[c]	13
4	1,2-dichloroéthane	6	80	4	0	/
5	acétone	6	40	6,5	0	/
6	DMF	6	80	3,5	15	18

a) mesurée par RMN ^{1}H. b) mesuré par HPLC. c) rendement brut.

Tableau 14

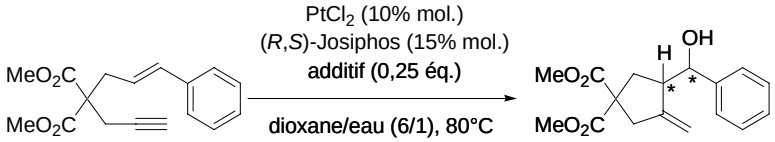
Tout d'abord, en milieu organoaqueux dioxane/eau, la quantité d'eau est un facteur important pour la conversion (entrée 1, Tableau 14) et l'induction asymétrique (entrée 2, Tableau 14). Le rapport 6/1 semble le plus satisfaisant puisqu'il permet d'accéder à une conversion totale et à un excès énantiomérique de 13% (entrée 3, Tableau 14). D'autre part, le choix du dioxane paraît judicieux : des solvants classiques pour la cycloisomérisation en milieu anhydre comme le 1,2-dichloroéthane (entrée 4, Tableau 14) ou l'acétone (entrée 5, Tableau 14) ne permettent pas la conversion du substrat. Enfin, l'utilisation du DMF conduit à une forte baisse de la vitesse de réaction même si l'excès énantiomérique obtenu reste notable (entrée 6, Tableau 14).

2. Mise au point du nouveau système catalytique

a. Génération d'une espèce cationique du platine

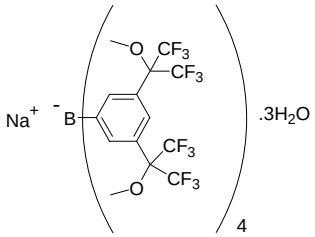
La réaction d'hydroxycyclisation des énynes étant basée sur une complexation de l'alcyne par le métal, il nous a semblé intéressant de favoriser la formation dans le milieu réactionnel d'une espèce très électrophile du platine. Nous avons alors envisagé

d'utiliser des additifs permettant de réaliser l'abstraction des ligands Cl sur le métal. Notre choix s'est porté sur différents sels de thallium, de sodium[89] ou d'argent.[52-57,90] Dans l'hypothèse de la formation d'une espèce $[Pt]^{2+}$, nous avons choisi d'introduire l'additif dans un rapport de 2,5/1 avec le platine.



26 **(-)-45**

Entrée	Additif	Temps (j)	Rdt[a] (%)	ee[b] (%)
1	-	5	91	13
2	TlOAc	5	0	/
3	HFPB[c]	2,5	72	13
4	$AgPF_6$	4	58	35
5	$AgBF_4$	2	65	38
6	$AgSbF_6$	2,5	62	41



HFPB

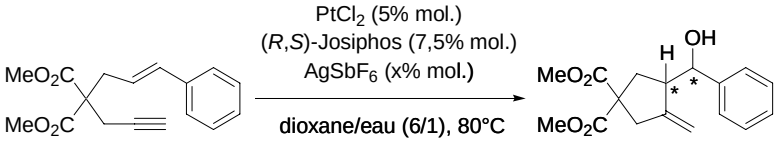
a) rendement brut. b) mesuré par HPLC.
c) Tetrakis (3,5-bis (1,1,1,3,3,3)-hexafluoro-2-méthoxy-2-propyl)phényl borate de sodium trihydraté

Tableau 15

De manière assez surprenante, l'adjonction d'acétate de thallium au milieu réactionnel conduit à une absence totale de conversion du substrat (entrée 2, Tableau 15). L'utilisation d'un sel de sodium perfluoré n'a pas permis d'améliorer l'excès énantiomérique mesuré sans adjonction de sel (entrée 3, Tableau 15). En revanche, l'utilisation de sels d'argent a permis d'augmenter significativement les excès énantiomériques, le rendement restant correct (entrées 4-6, Tableau 15). C'est avec l'hexafluoroantimonate d'argent que les meilleurs résultats sont obtenus (entrée 5, Tableau 15). L'utilisation de ce sel d'argent permet en outre de diminuer de moitié le temps de réaction.

Compte tenu de ces premiers résultats encourageants, nous avons effectué quelques tests afin de déterminer la quantité d'$AgSbF_6$ optimale (Tableau 16).

[89] Lightfoot, A. ; Schnider, Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.
[90] a) Oi, S. ; Terada, E. ; Ohuchi, K. ; Kato, T. ; Tachibana, Y. ; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8660. b) Nakano, H. ; Suzuki, Y. ; Kabuto, C. ; Fujita, R. ; Hongo, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5011.



26 **(-)-45**

Entrée	[Ag]/[Pt]	Temps (j)	Rdt (%)	ee[a] (%)
1	1/1	2	93	19
2	5/1	2	60[b]	6
3	2/1	2	79	38
4	2,5/1	2,5	62	41

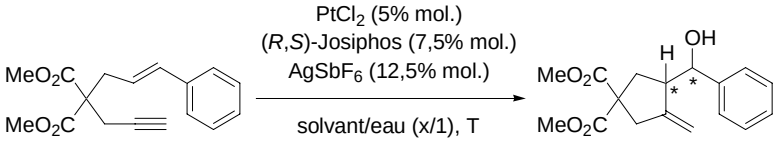
a) mesuré par HPLC. b) conversion, mesurée par RMN ^{1}H.

Tableau 16

Deux observations importantes peuvent être faites. D'une part le rapport [Ag]/[Pt] optimal en terme d'excès énantiomérique est de 2,5/1. En introduisant un équivalent par rapport au platine, ce qui reviendrait à former une espèce $[PtCl]^+$, l'excès chute (entrée 1, Tableau 16). De même un rapport [Ag]/[Pt] de 5/1 conduit à une chute importante de l'énantiosélectivité et de la conversion (entrée 2, Tableau 16). Des résultats sensiblement équivalents sont obtenus avec un rapport Ag/Pt de 2/1 et 2,5/1. Dans la suite des travaux d'optimisation nous avons choisi d'utiliser l'hexafluoroantimonate d'argent dans un rapport 2,5/1 avec le platine.

b. Optimisation du système

Les sels d'argent ont montré une influence bénéfique tant du point de vue de la cinétique que de l'énantiosélectivité. Dans l'espoir d'augmenter la vitesse de la réaction, nous avons étudié à nouveau l'influence du co-solvant organique, en particulier des solvants à haut point d'ébullition (Tableau 17).



26 **(-)-45**

Entrée	Solvant	x	T (°C)	Temps (j)	Rdt[a] (%)	ee[b] (%)
1	DMF	6	80	3	90	41
2	DMF	10	80	2,5	20[c]	45
3	DMF	6	100	2,5	90[c]	34
4	DMF	10	100	2,5	80[c]	31
5	DMF	6	120	2	81	34
6	DMA	6	80	3	25[c]	19
7	DMA	6	100	2	73	32
8	DMA	6	120	2	84	26
9	DMSO	6	80	2	30[c]	21
10	DMSO	6	120	2,5	80	28
11	NMP	6	80	2	10[c]	22
12	NMP	6	120	2,5	90	30

a) rendement brut. b) mesuré par HPLC. b) conversion, mesurée par RMN ^{1}H.

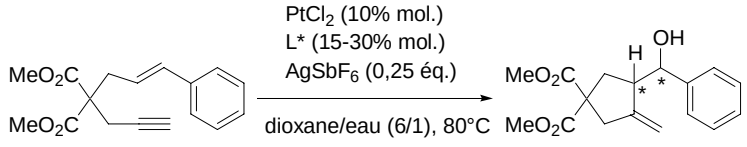
Tableau 17

L'utilisation du DMF à 80°C dans un rapport 6/1 avec l'eau permet d'obtenir des résultats voisins de ceux obtenus dans les mêmes conditions avec le dioxane (entrée 1, Tableau 17). L'alcool **45** est en effet isolé avec 90% de rendement et 41% d'excès énantiomérique. En augmentant le rapport DMF/eau à 10/1, la réaction est considérablement ralentie (entrée 2, Tableau 17). En augmentant la température à 100°C, la conversion est quasi totale en 2,5 jours dans les mélanges DMF/eau 6/1 et 10/1 mais les excès énantiomériques chutent légèrement (entrées 4 et 5, Tableau 17). A 120°C une conversion totale de l'ényne **26** est obtenue en 2 jours de réaction mais l'excès énantiomérique n'est que de 34% (entrée 6, Tableau 17). L'utilisation du DMF ne permet donc pas de diminuer significativement les temps de réaction ni d'accéder à de meilleurs excès énantiomériques. En remplaçant le dioxane par le DMA (entrées 6-8, Tableau 17), le DMSO (entrées 9 et 10, Tableau 17) ou la NMP (entreés 11 et 12, Tableau 17) la réaction est plus lente à 80°C. En présence de ces trois co-solvants, l'augmentation de la température de réaction permet d'obtenir l'alcool secondaire **45** avec de bons rendements mais les excès énantiomériques obtenus sont au mieux de 30%. Finalement le solvant organique de choix pour cette réaction reste le dioxane : les résultats obtenus sont parmi les meilleurs et c'est un solvant facile à éliminer du brut réactionnel.

Ayant montré que le système optimal était $PtCl_2/AgSbF_6$ dans un mélange dioxane/eau 6/1, nous nous sommes ensuite tournés vers l'évaluation des ligands qui s'étaient avérés les plus performants lors de nos essais préliminaires en l'absence de sels d'argent.

c. Autres ligands

Des excès énantiomériques compris entre 20% et 75% avaient été obtenus en présence des ligands (*R*,*S*)-Cy_2PF-PCy_2, (+)-BIPNOR, (*R*)-Ph-BINEPINE et (*R*)-MonoPHOS.



26 **45**

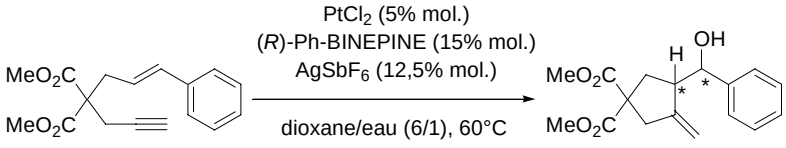
Entrée	L*	Temps (j)	Rdt[a] (%)	ee[b] (config.) (%)	ee[b] sans $AgSbF_6$[b] (%)
1	(*R*,*S*)-Cy_2PF-PCy_2	2	32	9 (-)	21
2	(+)-BIPNOR	3	53	33 (-)	25
3	(*R*)-MonoPHOS	2	100	57 (+)	75
4	(*R*)-Ph-BINEPINE	3	80	77 (+)	20

a) rendement brut. b) mesuré par HPLC.

Tableau 18

L'utilisation de la diphosphine à chiralité planaire, analogue du Josiphos, a conduit en présence d'$AgSbF_6$ (entrée 1, Tableau 18) à un excès énantiomérique médiocre. Il semble donc que l'addition de sels d'argent ait, dans ce cas, un effet néfaste sur l'espèce catalytique. En revanche, en présence du système catalytique $PtCl_2$/(+)-BIPNOR, l'hexafluoroantimonate d'argent permet d'atteindre 33% d'excès énantiomérique (entrée 2, Tableau 18). En présence du ligand phosphoramide (*R*)-MonoPHOS, l'alcool **45** est isolé avec un rendement quantitatif mais l'excès énantiomérique, moins élevé qu'en l'absence de sels d'argent, n'atteint que 57% (entrée 3, Tableau 18). C'est l'utilisation de la monophosphine atropoisomère (*R*)-Ph-BINEPINE qui fournit les résultats les plus intéressants (entrée 4, Tableau 18). L'addition de sels d'argent permet d'obtenir avec un très bon rendement l'alcool **45** avec 77% d'excès énantiomérique.

En outre, en diminuant le taux catalytique à 5% molaire et en abaissant la température à 60°C, l'alcool secondaire **45** est isolé avec 94% de rendement et 85% d'excès énantiomérique (Schéma 85).[91]



26 **(+)-45**

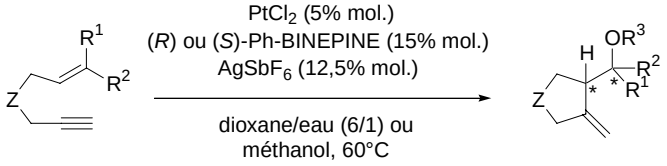
Schéma 85

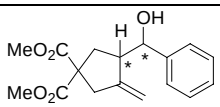
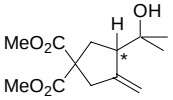
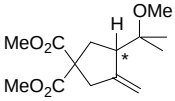
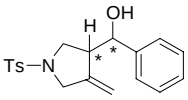
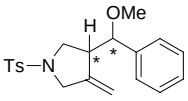
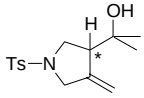
En collaboration avec l'équipe du Pr. S. Gladiali qui nous a fourni les ligands (*R*) et (*S*), nous avons alors étudié cette réaction sur les autres substrats que nous avions préparés.

[91] Lorsque la réaction est conduite dans un mélange acétone/eau, la conversion n'atteint que 60% en trois jours et l'alcool est obtenu avec 87% d'excès énantiomérique. L'utilisation de $PtBr_2$ comme précurseur de platine dans un mélange dioxane/eau permet d'obtenir 60% de conversion en trois jours. L'alcool est obtenu avec 88% d'excès énantiomérique.

3. Résultats obtenus avec le ligand Ph-BINEPINE

Ayant mis au point un système catalytique au platine performant dans l'hydroxycyclisation de l'ényne **26**, ces conditions ont été ensuite testées sur les différents substrats carbonés et azotés (**27**, **33** et **34**). Nous ne discuterons pas ici des configurations absolues des alcools et des éthers obtenus, la détermination du sens de l'énantiosélectivité sera développée dans le paragraphe suivant.



Entrée	Produit		Ligand	temps (j)	Rdt (%)	ee[a] (%)	Config.
1		**(+)-45**	(*R*)	4	94	85	(*R*,*S*)
		(-)-45	(*S*)	4	89	85	(*S*,*R*)
2		**(+)-52**	(*R*)	3,5	87	66	(*R*)
		(-)-52	(*S*)	4	27	55	(*S*)
3		**(+)-56**	(*R*)	5,5	100	50	(*R*)
		(-)-56	(*S*)	5,5	100	33	(*S*)
4		**(+)-54**	(*R*)	7	86	84	(*S*,*S*)
		(-)-54	(*S*)	7,5	83	76	(*R*,*R*)
5		**(+)-51**	(*R*)	7	24	72	(*S*,*S*)
		(-)-51	(*S*)	5,5	39	48	(*R*,*R*)
		(+)-51	(*R*)	3[b]	49	78	(*S*,*S*)
		(-)-51	(*S*)	3,5[b]	43	44	(*R*,*R*)
6		**(+)-55**	(*R*)	6,5	57	56	(*S*)
		(-)-55	(*S*)	6,5	84	51	(*R*)

a) mesuré par HPLC (colonne Chiralcel OD-H, OJ ou Chiralpak AS-H). b) 80°C.

Tableau 19

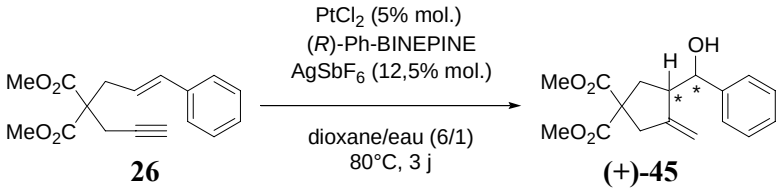
Le substrat **26** a fourni des résultats équivalents avec les ligands (*R*) et (*S*) (entrée 1, Tableau 19). Le substrat **27**, possédant des groupements méthyles géminés en position vinylique, conduit aux alcools secondaires **52** avec des excès énantiomériques corrects et des rendements variables (entrée 2, Tableau 19). Dans ce cas, l'hydroxycyclisation permet le contrôle d'un seul centre stéréogène. Les éthers **56** peuvent également être préparés dans le méthanol avec des rendements quantitatifs et des excès énantiomériques respectifs de 50% et 33% (entrée 3, Tableau 19).

Outre les énynes carbonés, nous avons également testé les substrats de type sulfonamide dans les conditions de catalyse asymétrique précédemment mises au point.

Le sulfonamide **33** est cyclisé lentement avec de bons rendements pour conduire aux alcools secondaires **54** avec des excès énantiomériques de l'ordre de 80% (entrée 4,

Tableau 19). Lorsque ce substrat est engagé dans une réaction de méthoxycyclisation les éthers **51** sont obtenus avec des excès énantiomériques respectifs de 78% avec le ligand de configuration (*R*) et de 44% avec le ligand (*S*) (entrée 5, Tableau 19). De manière surprenante, les rendements sont plus élevés dans ce cas lorsque la réaction est conduite à 80°C, la dégradation du substrat étant alors moins importante. Néanmoins, on retrouve une différence assez importante dans l'activité des deux énantiomères du ligand. Le substrat gem-diméthylé **34** fournit les alcools énantiomères **55** avec des excès de l'ordre de 50% et des rendements variables (entrée 6, Tableau 19).

Le système catalytique mis au point s'avère donc performant dans la cyclisation de différents substrats carbonés et azotés en version asymétrique. Il était toutefois surprenant d'observer des différences d'énantiosélectivité dans certains cas entre les deux ligands (*R*) et (*S*). Nous nous sommes alors penchés sur le mécanisme de cette réaction en présence de sels d'argent. Nous avons pour ce faire étudié la réaction d'hydroxycyclisation de l'ényne **26**. Afin de déterminer l'espèce catalytiquement active lorsque le système $PtCl_2$/(*R*)-Ph-BINEPINE est utilisé en présence d'$AgSbF_6$, nous avons fait varier la quantité de ligand introduite dans le milieu réactionnel.



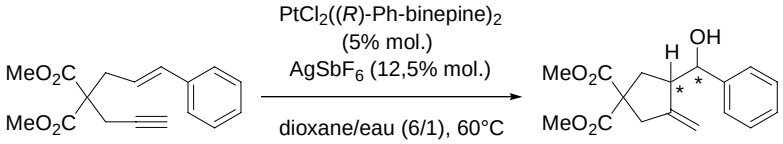
26 **(+)-45**

Entrée	L/Pt	Temps (j)	Rdt (%)	ee[a] (%)
1	1	4,5	75	63
2	2	4,5	65	78
3	3	3	95	82
4	5	3[b]	0[c]	/

a) mesuré par HPLC. b) 60°C. c) conversion, mesurée par RMN ^{1}H.

Tableau 20

L'utilisation de la phosphine dans un rapport 1/1 avec le platine conduit à l'alcool **45** avec un bon rendement et 63% d'excès énantiomérique (entrée 1, Tableau 20). Lorsque ce rapport est augmenté (entrées 2 et 3, Tableau 20), les excès obtenus sont plus élevés et atteignent 82% (entrée 3, Tableau 20). En revanche, l'utilisation de la phosphine en large excès par rapport au métal ne permet pas la conversion du substrat (entrée 4, Tableau 20), ce qui est probablement dû à la formation d'un complexe totalement saturé et inactif du platine.
Nous avons également testé ces conditions en présence du complexe $PtCl_2$((*R*)-Ph-binepine)$_2$, préparé par R. Taras de l'équipe du Pr. Gladiali.

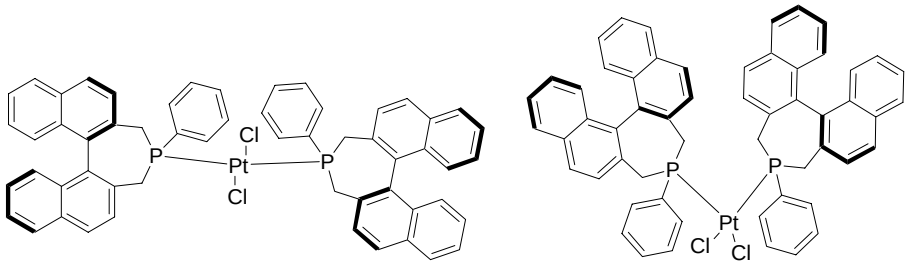


26 **(+)-45**

Entrée	Complexe	Rdt[a] (%)	ee[b] (%)
1	*cis*+*trans*	100	74
2	*cis*+*trans*	94[c]	70
3	*cis*	92	74

a) rendement brut. b) mesuré par HPLC. c) 5% mol. de (*R*)-Ph-BINEPINE ont été ajoutés au milieu réactionnel.

Tableau 21



complexe *trans* complexe *cis*

En présence du mélange des complexes *cis* et *trans* (entrées 1 et 2, Tableau 21), l'ényne **26** est cyclisé avec de très bons rendements et l'alcool **45** est obtenu avec des excès énantiomériques compris entre 70% et 74%, avec ou sans ligand (*R*)-Ph-BINEPINE ajouté dans le milieu réactionnel. L'addition de ligand phosphoré supplémentaire ne semble donc pas indispensable à l'obtention de bons résultats à la fois en terme de rendement et d'excès énantiomérique. Lorsque le complexe *cis* est utilisé, l'alcool **45** est isolé avec un très bon rendement et 74% d'excès énantiomérique.

Etant donné les résultats observés en utilisant le complexe $PtCl_2$(phosphine)$_2$ préformé, on peut envisager que l'espèce catalytiquement active en présence d'$AgSbF_6$ est de la forme Pt(phosphine)$_2^{2+}$. En considérant le mécanisme proposé en série racémique, on peut supposer que l'intermédiaire **A** évolue vers la formation d'une espèce carbénique **B** du platine. Etant donné que la réaction est totalement diastéréosélective, cet intermédiaire n'est vraisemblablement présent que sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Si L* est le ligand chiral (*R*)- ou (*S*)-Ph-BINEPINE, des associations de type paire assortie/désassortie pourraient alors expliquer que, dans certains cas, l'énantiomère (*S*) du ligand donne de moins bons excès énantiomériques que l'énantiomère (*R*). L'attaque nucléophile de l'eau ou du méthanol se ferait ensuite de manière diastéréosélective pour former à l'intermédiaire **C** qui, après hydrolyse, conduirait à l'alcool ou à l'éther et régénèrerait l'espèce catalytique.

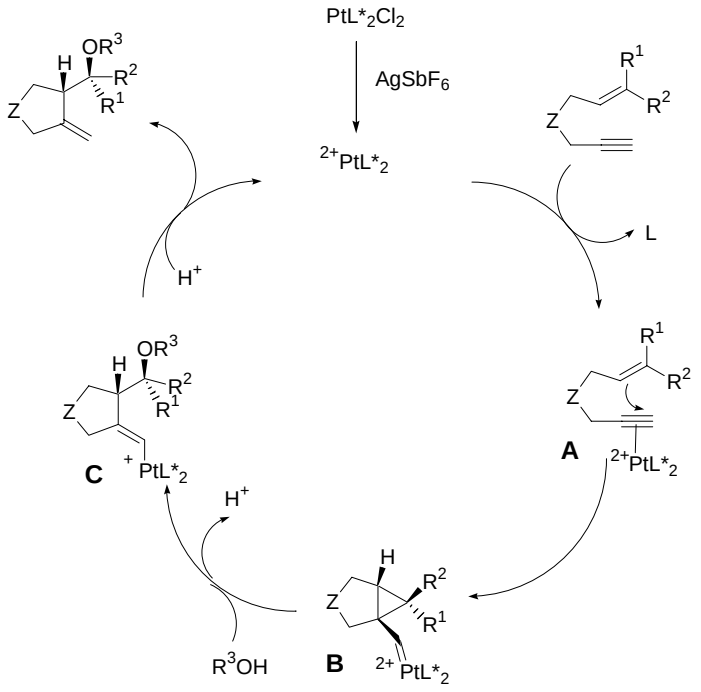


Schéma 86

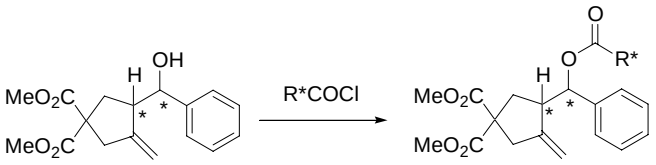
L'utilisation des ligands (*R*) et (*S*)-Ph-BINEPINE nous a donc permis d'une part de réaliser la première version asymétrique des réactions d'hydroxy- et de méthoxycyclisation, d'autre part de proposer un mécanisme qui peut expliquer, en présence de sels d'argent, la formation des alcools et des éthers. Il nous restait donc ensuite à déterminer le sens de l'énantiosélectivité induite par le ligand Ph-BINEPINE.

4. Sens de l'énantiosélectivité

Afin de déterminer la configuration absolue des produits obtenus, nous avons dans un premier temps envisagé de réaliser une estérification à partir d'un ester chiral afin d'obtenir un mélange de deux diastéréoisomères. La séparation de ces deux isomères puis la cristallisation de chacun de ces esters pouvait nous permettre ensuite d'obtenir un cliché de diffraction des rayons X et donc la configuration absolue des centres asymétriques présents dans la molécule.

a. Préparation d'esters chiraux

Nous avons testé différents auxiliaires chiraux classiques. La préparation de l'ester de l'acide (*S*)-camphanique **63** s'effectue en présence de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) (entrée 1, Tableau 22) mais le mélange de diastéréoisomères obtenu n'est pas séparable pas chromatographie sur gel de silice. Il ne nous a pas été possible non plus de séparer les composés **64** obtenus à partir du chlorure de l'acide de Mosher de configuration (*S*) (entrée 2, Tableau 22).



(±)-45

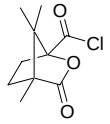
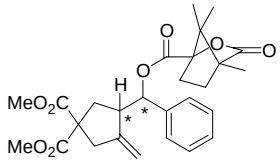
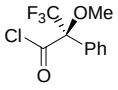
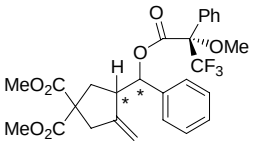
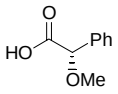
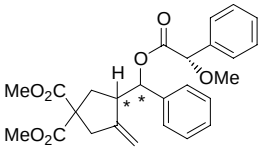
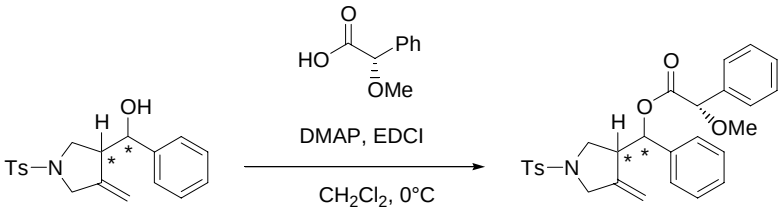
Entrée	R*COCl	Conditions	Produit		Rdt (%)
1		DMAP, CH_2Cl_2, t.a.		**63**	56
2		Pyridine, CCl_4, 0°C puis t.a.		**64**	20
3		DMAP, EDCI, CH_2Cl_2, 0°C		**65**	73

Tableau 22

L'acide (*S*)-α-méthoxy-phénylacétique a également été envisagé comme agent dérivatisant. En présence de DMAP et d'un agent activant, le 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), le mélange des deux esters **65** est obtenu avec 73 % de rendement (entrée 3, Tableau 22). Ce mélange n'est pas séparable par chromatographie sur gel de silice mais, les signaux de RMN de différents protons étant très différenciés, nous avons pensé qu'il pourrait être intéressant d'effectuer la formation de ce type d'ester sur un autre alcool secondaire.
La préparation des esters dérivés de l'acide (*S*)-α-méthoxy-phénylacétique à partir de l'alcool pyrrolidinique **54** s'est avérée déterminante. En effet, le mélange des esters est facilement séparable sur Florisil (Schéma 87).



54 **77%** **66**

Schéma 87

Malheureusement, aucun des esters **66** isolés n'ayant pu être cristallisé, l'obtention de clichés de diffraction des rayons X a été impossible et nous nous sommes tournés vers une méthode alternative utilisant l'analyse RMN ^{1}H.

b. Détermination de la configuration absolue par RMN ^{1}H

Nous nous sommes intéressés à une méthode dérivée de la méthode de Mosher-Dale.[92] Utilisée aussi bien avec les esters de Mosher[93] qu'avec les esters dérivés de l'acide *O*-méthylmandélique,[94] cette technique consiste à mesurer l'écart de déplacement chimique ($\Delta\delta$) d'un même proton dans deux esters diastéréoisomères. L'atome d'hydrogène porté par le carbone au pied de l'ester a lui le même déplacement chimique dans les deux diastéréoisomères. Le signe de l'écart $\Delta\delta$ et la position du proton permettent de déterminer la configuration absolue du centre en α de l'oxygène de la fonction ester (Schéma 88).

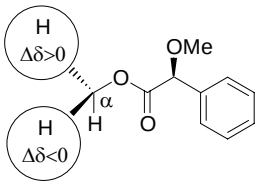
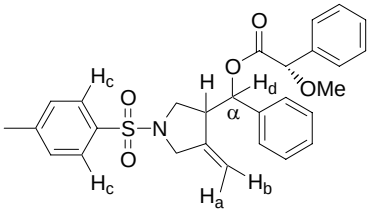


Schéma 88

Nous avons appliqué cette méthode aux deux esters **66**. En nommant **66a** le diastéréoisomère le moins polaire et **66b** le plus polaire, on définit l'écart de déplacement chimique pour un proton comme étant $\Delta\delta = \delta_{\mathbf{66a}} - \delta_{\mathbf{66b}}$. Le signe de $\Delta\delta$ de plusieurs protons permet de déduire la configuration absolue du centre en α de l'oxygène pour le diastéréoisomère **66a** (Schéma 89).

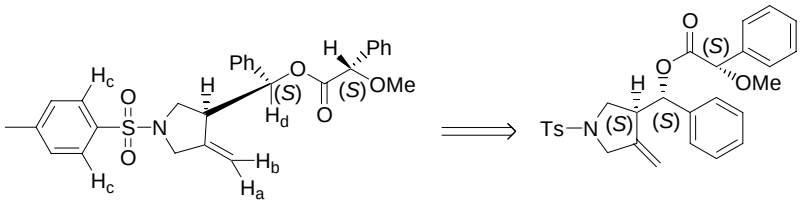


$\Delta\delta(H_a)$ = -0,23 (< 0)
$\Delta\delta(H_b)$ = -0,18 (< 0)
$\Delta\delta(H_c)$ = -0,09 (< 0)
$\Delta\delta(H_d)$ = 0

Schéma 89

Comme la réaction d'hydroxycyclisation est totalement diastéréosélective, la configuration absolue des centres du diastéréoisomère **66a** est déterminée comme suit.

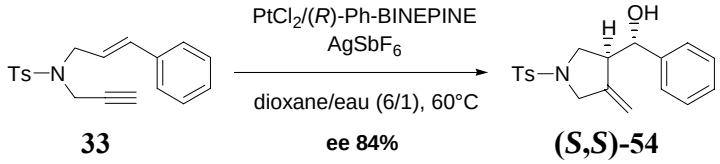
[92] a) Dale, J. A. ; Mosher, H. S. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512. b) Sullivan, G. R. ; Dale, J. A. ; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143.
[93] Ohtani, I. ; Kusumi, T. ; Kashman, Y. ; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
[94] Trost, B. M. ; Belletire, J. L. ; Godleski, S. ; McDougal, P. G. ; Balkovec, J. M. ; Baldwin, J. J. ; Christy, M. E. ; Ponticello, G. S. ; Varga, S. L. ; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.



66a

Schéma 90

D'autre part, l'alcool pyrrolidinique **(+)-54** a été obtenu en présence de (*R*)-Ph-BINEPINE avec un excès de 84%. Lorsque cet alcool enantiomériquement enrichi est engagé dans la réaction d'estérification avec l'acide (*S*)-α-méthoxyphénylacétique on obtient un mélange de deux diastéréoisomères dont l'un est très majoritaire. L'analyse de ce mélange enrichi permet de déterminer que le diastéréoisomère majoritaire est **66a**. L'alcool obtenu avec la (*R*)-Ph-BINEPINE est donc de configuration (*S*,*S*) (Schéma 91).



33 **ee 84%** **(*S*,*S*)-54**

Schéma 91

Nous avons appliqué la même méthode à l'alcool **45**. Certes la séparation des deux diastéréoisomères **65** formés à partir de l'acide (*S*)-α-méthoxy-phénylacétique n'a pas été possible, mais les signaux de certains protons sont suffisamment différenciés pour que l'on calcule les Δδ. A partir du mélange équimolaire des deux esters et d'un mélange enrichi (alcool à 85% d'excès obtenu avec la (*R*)-Ph-BINEPINE), nous avons obtenu les résultats suivants (Schéma 92).

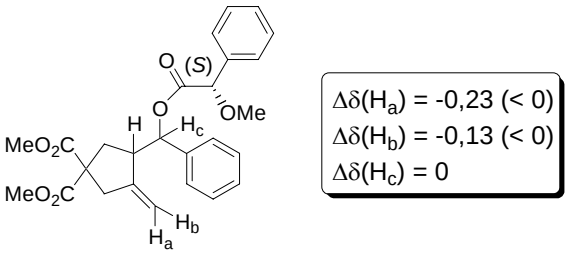
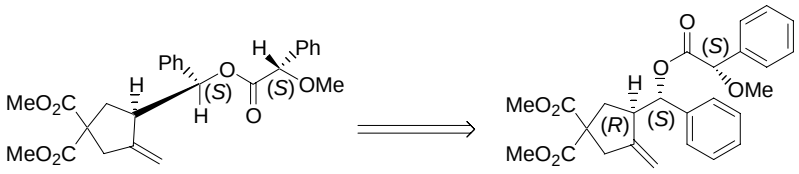


Schéma 92

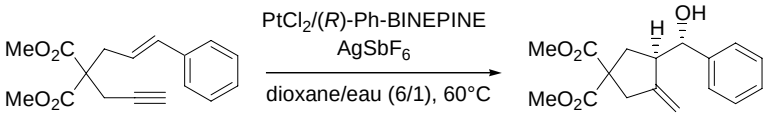
Le diastéréoisomère arbitrairement choisi comme étant **65a** est celui qui est majoritaire dans le mélange enrichi. Sa configuration absolue a également été déduite des signes de Δδ (Schéma 93).



65a

Schéma 93

L'alcool obtenu en utilisant le ligand (*R*)-Ph-BINEPINE est donc de configuration (*R*,*S*) (Schéma 94).



26 **(*R*,*S*)-45**

Schéma 94

c. Premiers éléments de rationnalisation

Après avoir déterminé les configurations absolues des centres asymétriques pour les deux alcools **45** et **54**, des études de modélisation moléculaire (logiciel CAChe, méthode MM2) nous ont permis de déterminer que le complexe *cis* $Pt(Ph\text{-binepine})_2Cl_2$ possédait un encombrement stérique de type quadrant autour du métal (Figure 1).

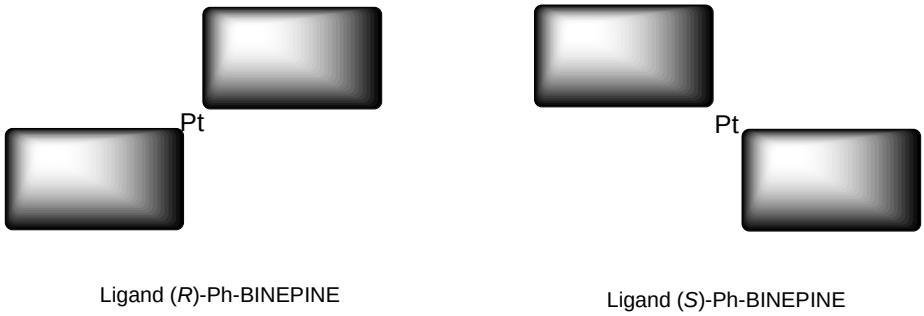


Figure 1

D'autre part, des calculs portant sur les intermédiaires carbéniques du platine conduisant aux alcools **45** et **54** ont également été effectués. Il semblerait que le substituant phényle en position vinylique de l'ényne soit responsable de la différence d'énergie entre les deux diastéréoisomères modélisés pour un même substrat et un ligand donné. Ainsi, dans le diastéréoisomère le moins stable, ce substituant pointe vers un quadrant encombré tandis que, dans le diastéréoisomère le plus stable, il pointe vers un quadrant libre. Enfin, c'est apparemment le diastéréoisomère le moins stable qui conduit à l'énantiomère majoritaire de l'alcool formé. Ces observations sont résumées très schématiquement dans la figure suivante en considérant l'utilisation du ligand de configuration (*R*) (Figure 2).

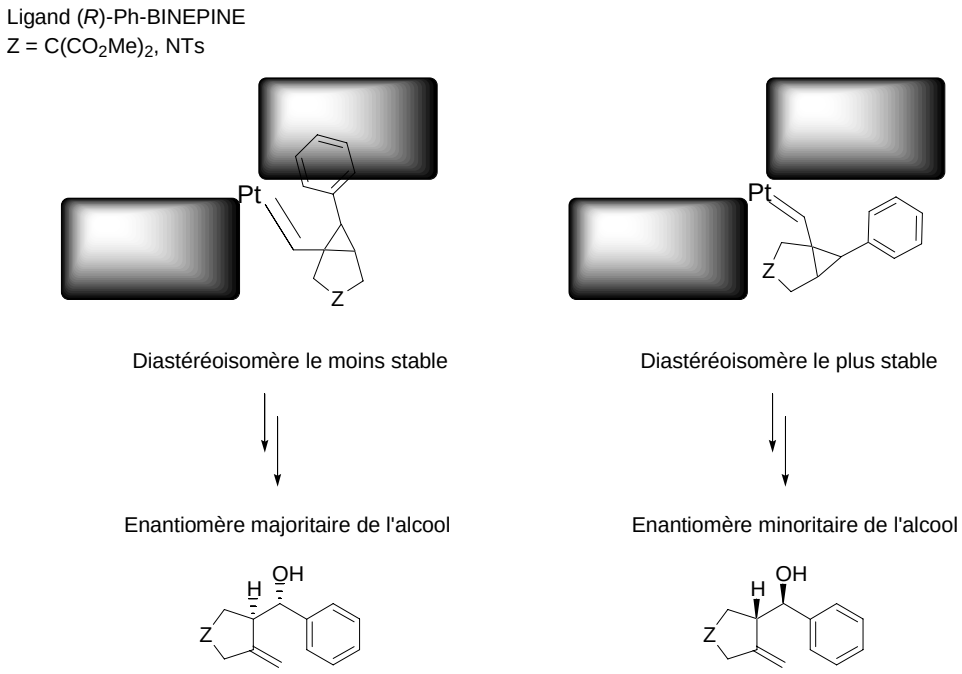


Figure 2

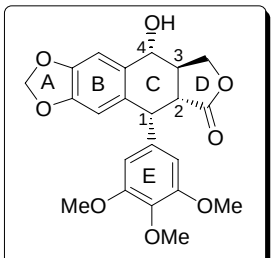
Ces résultats préliminaires encourageants devraient permettre dans l'avenir de rationnaliser le sens de l'énantiosélectivité observée pour ces réactions en présence du ligand Ph-BINEPINE.

E. Conclusion

L'étude effectuée sur les réactions de cyclisations d'énynes en milieu organoaqueux a mis en évidence une grande différence de sélectivité des systèmes $PdCl_2$/TPPTS et $PtCl_2$/TPPTS vis à vis des différents substrats. Le palladium est plus performant dans les réactions d'hydroxy- et de méthoxycyclisation d'énynes de type éther tandis que le platine réalise efficacement la cyclisation des dérivés carbonés et azotés. Les deux métaux réagissent touefois selon des mécanismes vraisemblablement similaires.
En outre, nous avons mis au point un système catalytique, associant le $PtCl_2$ et la monophosphine atropoisomère (*R*)-Ph-BINEPINE et des sels d'argent, qui a permis de réaliser la version asymétrique de ces réactions pour les énynes carbonés et azotés avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 85%. La préparation d'esters dérivés de l'acide (S)-α-méthoxy-phénylacétique à partir des alcools secondaires a permis de déterminer le sens de l'énantiosélectivité obtenue avec le ligand (*R*)-Ph-BINEPINE pour deux composés.

Partie IV. Nouvelle approche de la podophyllotoxine

I. Rappels bibliographiques



(-)-podophyllotoxine

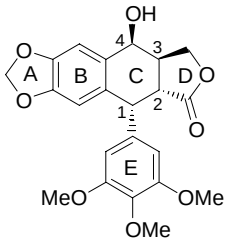
A. Structure et activité

1. Originalité de la structure

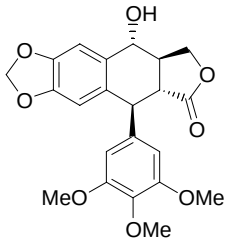
La podophyllotoxine est un lignane isolé des racines de deux plantes *Podophyllum peltatum* (Amérique du Nord) et *Podophyllum emodi* (Asie) dont les propriétés médicinales sont connues et utilisées depuis 1000 ans.[95] Malgré sa structure relativement simple, elle constitue pour les chimistes organiciens un défi assez difficile à relever. L'originalité de cette structure réside dans la position pseudo-axiale du cycle E et la présence de quatre centres stéréogènes contigus possédant la stéréochimie relative 1,2-*cis* et 2,3-*trans* alors que la stéréochimie 2,3-*cis* est thermodynamiquement beaucoup plus stable.

La modification de la stéréochimie de ces centres a conduit à l'identification de différents isomères. Les dérivés possédant les substituants en position 1 et 4 en *trans* et non en *cis* sont appelés épi. Ceux dont la relation 1,2-*cis* n'est pas préservée sont les dérivés iso. Lorsque la lactone D possède une jonction de cycle *cis*, plus stable mais inhibant l'activité de la molécule, le dérivé obtenu est la picropodophylline. Enfin, le composé de même stéréochimie que la podophyllotoxine sur les centres 1, 2, 3 et 4 mais possédant une lactone entre les centres 2 et 4 est la néopodophyllotoxine.

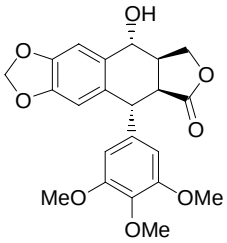
[95] Jardine, I. *Podophyllotoxins* in *Anticancer Agents Based on Natural Products Models* ; Cassidy, J. M. ; Douros, J. D. ; Eds. Academic Press : New York, **1980**, 319.



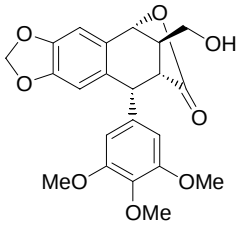
épipodophyllotoxine



isopodophyllotoxine



picropodophylline

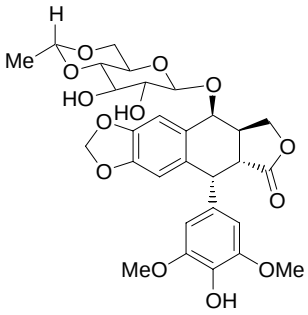


néopodophyllotoxine

Des études RMN ont montré qu'en solution la conformation préférentiellement adoptée par les composés actifs était celle dans laquelle le cycle E était perpendiculaire (quasi axial) au reste du squelette (cycles A, B, C, D). Au contraire la picropodophylline, composé presque biologiquement inactif, adopte en solution la conformation dans laquelle le cycle E est approximativement coplanaire avec le reste du système.

2. Activité biologique

Les études de King et Sullivan en 1946 ont établi que la podophyllotoxine possède une forte activité antimitotique.[96] La podophyllotoxine est un inhibiteur potentiel de la polymérisation de la tubuline et agit lors de la métaphase de la mitose. Cette découverte a conduit à la mise en œuvre d'essais cliniques. Cependant la forte toxicité gastro-intestinale de la podophyllotoxine et son manque d'activité en chimiothérapie anticancéreuse ont conduit à l'arrêt de ces essais. Les études se sont alors tournées vers des analogues et en particulier des dérivés glycosylés, composés habituellement moins toxiques et plus hydrosolubles. Parmi ceux-ci, l'étoposide (VP-16) est un composé de la famille des épipodophyllotoxines, préparé par hémisynthèse à partir de la podophyllotoxine.

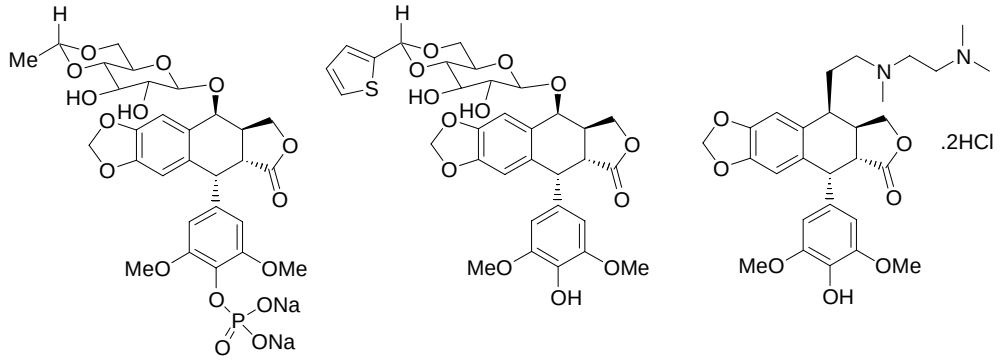


étoposide (VP-16)

Il est commercialisé par les firmes Sandoz et Bristol Myers Squibb et possède un large spectre d'activité. Ainsi, l'étoposide est utilisé dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules, de la vessie, des testicules ainsi que dans le traitement des lymphomes, des leucémies aiguës ou des sarcomes de Kaposi. Contrairement à la podophyllotoxine qui inhibe la polymérisation des microtubules, l'étoposide n'a aucune affinité pour la tubuline et n'entraîne pas de blocage du cycle cellulaire au moment de la mitose. Il possède un autre mécanisme d'action antitumorale. En effet, il est responsable de cassures de l'ADN en présence de la topoisomérase II et provoque ainsi l'arrêt de la

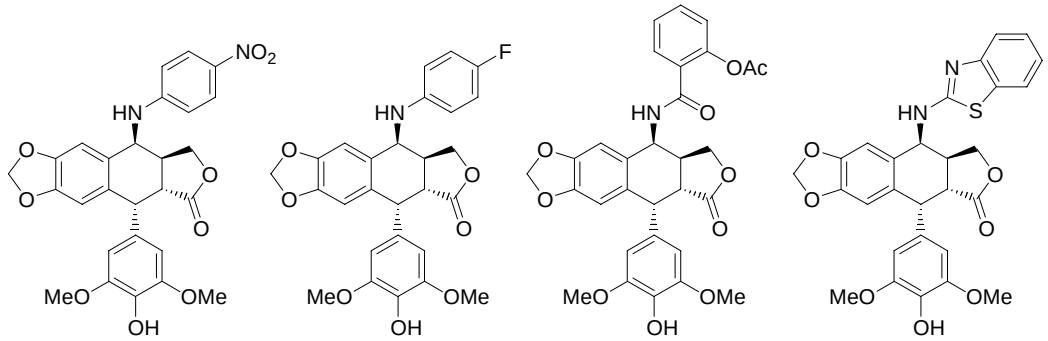
[96] King, L. ; Sullivan, M. *Science* **1946**, *104*, 244.

croissance de la cellule cancéreuse. La présence d'un groupement hydroxyle en *para* sur le cycle E est d'ailleurs nécessaire à cette activité. Malheureusement, l'activité clinique de ce composé est fortement altérée par le développement de résistances. L'étoposide rencontre en outre des problèmes de solubilité en milieu aqueux et de biodisponibilité. Tous ces facteurs ont motivé la synthèse d'autres analogues de la podophyllotoxine.[97] Parmi les quelques 200 dérivés semi-synthétiques de la podophyllotoxine décrits dans la littérature, on peut citer l'étopophos, le téniposide (VM-26) ou le TOP-53.[98]



étopophos téniposide (VM-26) TOP-53

Les dérivés azotés de la podophyllotoxine constituent une part importante des composés synthétisés. Les analogues 4β-aminés montrent ainsi des activités intéressantes. Le dérivé GL-331 est 40 fois plus cytotoxique que l'étoposide. Le NPF est, quant à lui, 10 fois plus efficace sur la topoisomérase II et 100 fois plus cytotoxique que l'étoposide.



GL-331 **NPF**

La grande utilité de tous ces dérivés dans le traitement d'un grand nombre de cancers a rendu très intéressant l'accès rapide au squelette des lignanes de la famille de la podophyllotoxine et la possibilité de fonctionnaliser ces dérivés. Des voies d'accès très diverses ont été envisagées et décrites dans la littérature.

[97] a) Meresse, P. ; Bertounesque, E. ; Imbert, T. ; Monneret, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 12805. b) Schmidt, F. ; Monneret, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2277. c) Meresse, P. ; Bertounesque, E. ; Magiatis, P. ; Monneret, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, sous presse.
[98] Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 75.

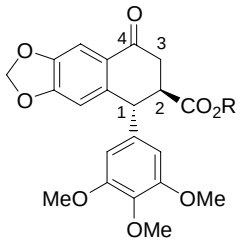
3. Approches synthétiques

La plupart des synthèses de la podophyllotoxine publiées jusqu'à maintenant, qu'elles soient énantiosélectives ou non, présentent quelques caractéristiques communes. Le cycle E est souvent introduit dès le début de la synthèse. La formation du cycle lactonique D constitue une des dernières étapes et conduit rarement directement à la jonction 2,3-*trans*. Une étape d'isomérisation au cours ou à la fin de la synthèse est souvent nécessaire.
Les différentes voies d'accès aux squelettes de type podophyllotoxine seront détaillées en relation avec les intermédiaires clés qu'elles font intervenir. Nous aborderons ainsi les voies oxo-ester et dihydroxy acide puis l'addition conjuguée en tandem. Nous nous intéresserons ensuite aux synthèses asymétriques puis à la préparation de quelques analogues de la podophyllotoxine.

B. Voies oxo-ester et dihydroxy acide

1. Voie oxo-ester

La première synthèse de la podophyllotoxine, publiée par Gensler[99] dans les années 60, est basée sur un intermédiaire de type oxo-ester.



Cet intermédiaire a été utilisé dans de nombreuses synthèses. Plusieurs étapes sont nécessaires pour la formation de la lactone. Bien souvent, celle-ci est obtenue avec une jonction de cycle *cis* et une étape d'isomérisation est nécessaire. La stéréochimie relative des centres 1 et 2 est *trans*, une isomérisation est donc là aussi nécessaire pour obtenir le squelette de la podophyllotoxine.[100] Enfin, la fonction hydroxyle en position 4 reste à introduire de manière diastéréosélective. Différentes approches ont été envisagées, soit par réduction diastéréoselective de la fonction cétone,[100a] soit par réaction d'acide acétique sur un dérivé de type dihydronaphtalène.[99]

Une approche originale a été développée par Vyas (Schéma 95).[100b] Après obtention de l'oxo-ester par la méthode décrite par Murphy,[101] la fonction hydroxyle est introduite en position 4 en *trans* du groupement arylique par une cycloaddition [3+2]. Cette étape

[99] a) Gensler, W. J. ; Samour, C. M. ; Wang, S. Y. ; Johnson, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1714. b) Gensler, W. J. ; Gatsonis, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1748. c) Gensler, W. J. ; Gatsonis, C. D. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3224. d) Gensler, W. J. ; Gatsonis, C. D. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4004.
[100] a) Kaneko, T. ; Wong, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 517. b) Vyas, D. M. ; Skonezny, P. M. ; Jenks, T. A. ; Doyle, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3099.
[101] a) Murphy, W. S. ; Wattanasin, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 262. b) Murphy, W. S. ; Wattanasin, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1982**, 271.

permet d'installer la stéréochimie *cis* entre les positions 3 et 4 et de conduire ainsi à la (±)-épipodophyllotoxine (11 étapes, 24% de rendement).

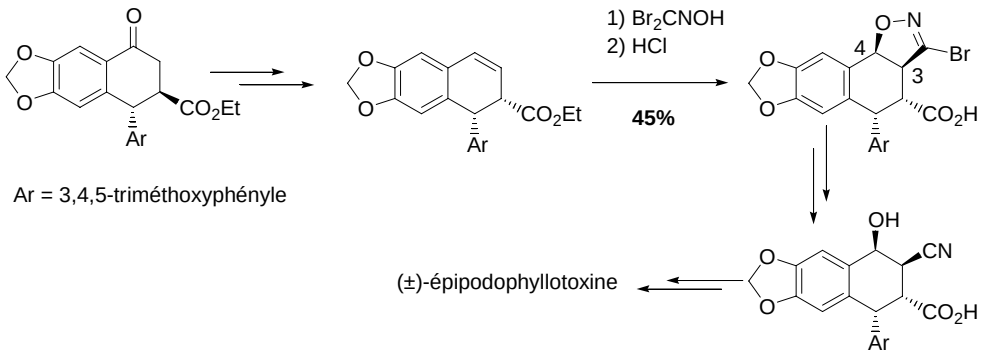


Schéma 95

L'approche décrite par Kende présente la particularité d'être assez proche de la biosynthèse supposée pour les lignanes de ce type.[102] L'oxo-diester est obtenu par une étape d'insertion-cyclisation. Après une réaction de décarboxylation qui conduit à un cétoacide, la lactone est formée en deux étapes. La fonction hydroxyle est finalement introduite diastéréosélectivement par réduction de la cétone pour conduire à la (±)-picropodophylline (10 étapes, 5% de rendement) (Schéma 96).[103]

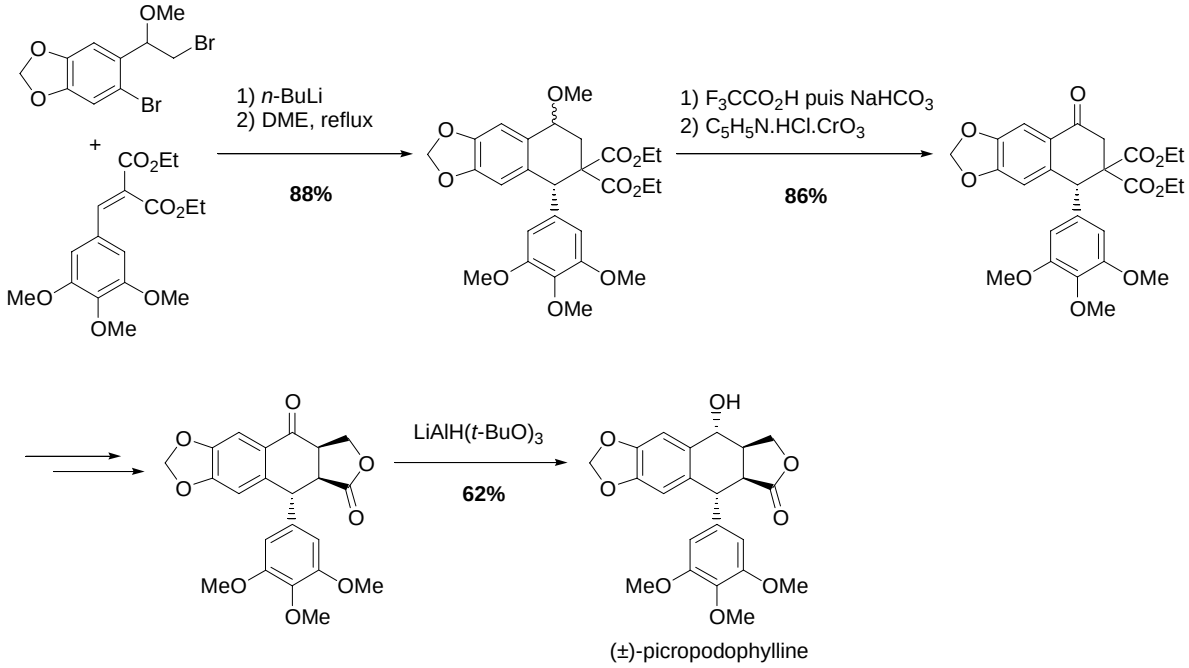
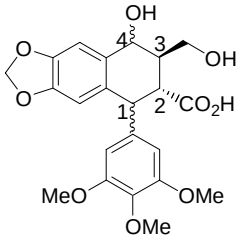


Schéma 96

[102] Kutney, J. P. *Synlett* **1991**, 11.
[103] a) Kende, A. S. ; Liebeskind, L. S. ; Mills, J. E. ; Rutledge, P. S. ; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7082. b) Kende, A. S. ; King, M. L. ; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2828.

2. Voies dihydroxy acide

Parallèlement à ces synthèses basées sur l'oxo-ester, d'autres approches très voisines ont été développées. Elles s'appuient sur un intermédiaire dihydroxy acide, qui peut être obtenu à partir de l'oxo-ester précédent. Elles sont très similaires aux voies décrites ci-dessus, le cycle lactonique étant formé dans les dernières étapes de synthèse.



Dans l'approche utilisée par Vandewalle,[104] le dérivé dihydroxylé est présent sous forme d'un diéther silylé obtenu après une condensation aldolique. En présence de chlorure de mésyle, le système est cyclisé (Schéma 97). Après coupure du pont silylé, l'hydroxy acide réagit en présence de DCC pour former la lactone D et conduire ainsi à la (±)-épipodophyllotoxine (10 étapes, 5% de rendement).

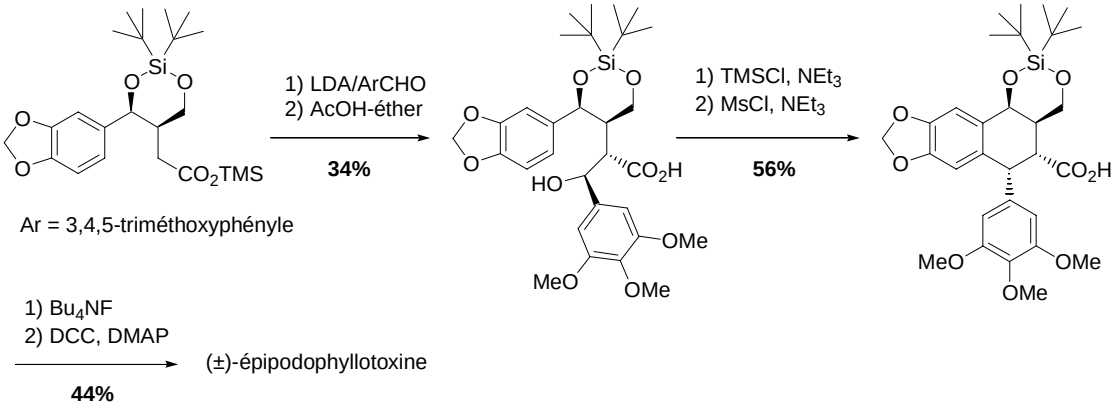


Schéma 97

Toutefois, c'est véritablement l'utilisation de la réaction de Diels-Alder qui a permis d'accéder aisément aux intermédiaires de type dihydroxy acide. Différents précurseurs sont préparés et mis en présence de dérivés de type maléate ou fumarate de diméthyle. La fonction hydroxyle est également introduite lors de cette étape.
Le diène peut être un isobenzofurane[105] généré *in situ*. L'adduit formé lors de la réaction avec le DMAD (diméthylacétylènedicarboxylate) permet de conduire aussi bien à la (±)-podophyllotoxine qu'à la (±)-épipodophyllotoxine (12 étapes, 6% de rendement). Une étape d'épimérisation régiosélective en position 3 est nécessaire pour obtenir la lactone *trans* (Schéma 98).

[104] a) Van der Eycken, J. ; De Clercq, P. ; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3871. b) Van der Eycken, J. ; De Clercq, P. ; Vandewalle, M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4285. c) Van der Eycken, J. ; De Clercq, P. ; Vandewalle, M. *Ibid.* **1986**, *42*, 4297.
[105] a) Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4538. b) Rajapaksa, D. ; Rodrigo, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6208. c) Forsey, S. P. ; Rajapaksa, D. ; Taylor, N. J. ; Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4280.

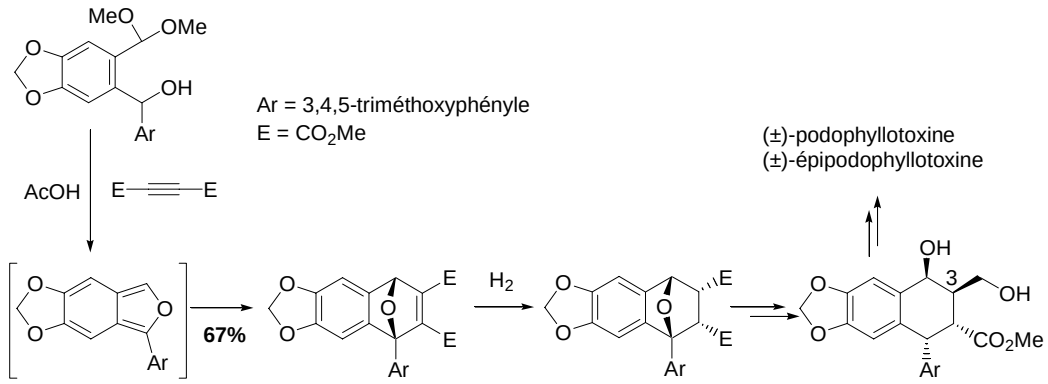


Schéma 98

En générant un ortho-quinodiméthane par une variante de la réaction de Peterson puis en le piégeant *in situ* par l'anhydride maléique, la (±)-désoxypodophyllotoxine peut être obtenue après épimérisation en position 3, réduction régiosélective et formation de la lactone (7 étapes, 36% de rendement) (Schéma 99).[106]

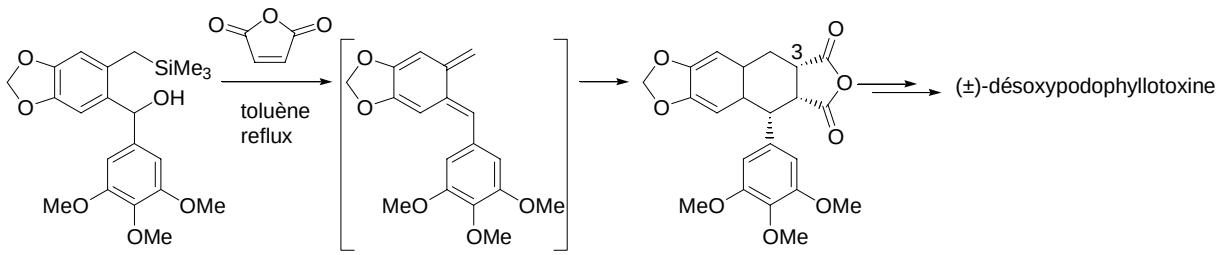


Schéma 99

Lorsqu'un fumarate est mis en présence d'un diène, l'adduit formé possède la stéréochimie relative 2,3-*trans* souhaitée. Deux approches ont utilisé ce diénophile, l'une basée sur un éther d'énol permet de préparer la (±)-épiisopodophyllotoxine (15% de rendement sur 8 étapes),[107] l'autre à partir d'une benzopyranone permet d'accéder aussi bien à la (±)-épipodophyllotoxine (5 étapes, 12% de rendement) qu'à la (±)-podophyllotoxine elle-même (6 étapes, 7% de rendement).[108] Dans cette dernière synthèse, la coupure du pont ester en présence de Pd/C sous dihydrogène est accompagnée d'une épimérisation en position 1 générant la stéréochimie 1,2-*cis* (Schéma 100).

[106] Takano, S. ; Otaki, S. ; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 485.
[107] Glinski, M. B. ; Durst, T. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 573.
[108] a) Jones, D. W. ; Thompson, A. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1797. b) Jones, D. W. ; Thompson, A. M. *Ibid.* **1988**, 1095. c) Jones, D. W. ; Thompson, A. M. *Ibid.* **1989**, 1370.

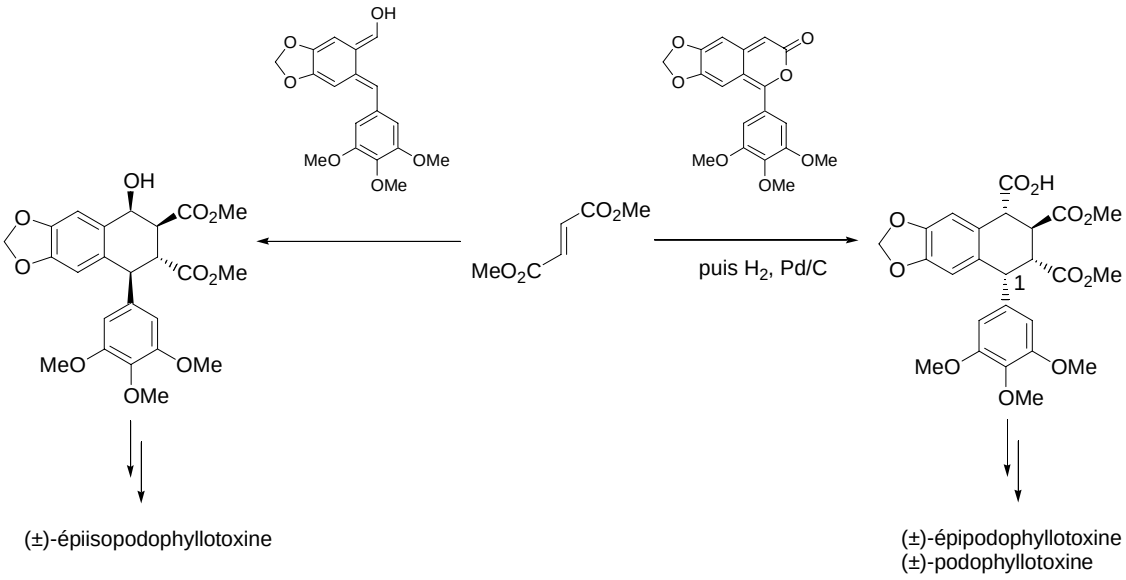


Schéma 100

Enfin, une stratégie très originale repose sur une réaction de Diels-Alder intramoléculaire.[109] Le précurseur de cette réaction est un cyclobutane qui, après ouverture thermique pour former un ortho-quinodiméthane, est piégé de façon intramoléculaire. Cette approche courte et efficace permet d'accéder à la (±)-podophyllotoxine en 6 étapes (11% de rendement) à partir de l'acétate de *trans*-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-4,5-(méthylènedioxy)-benzocyclobutyle (Schéma 101).

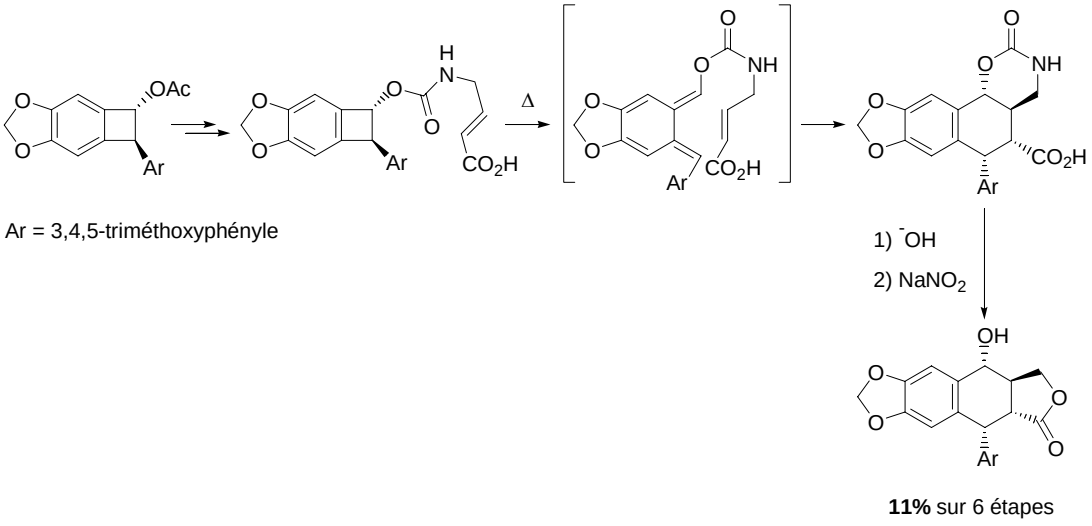
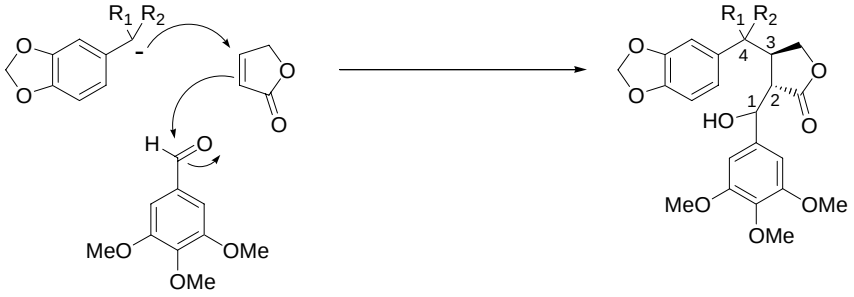


Schéma 101

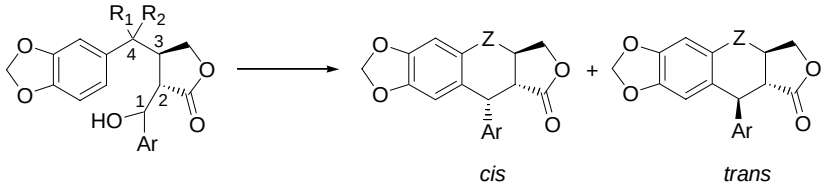
[109] a) Macdonald, D. I. ; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4749. b) Macdonald, D. I. ; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3663.

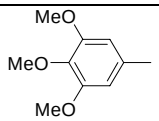
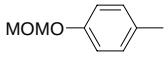
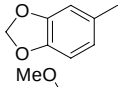
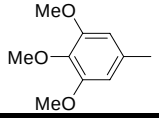
C. Addition conjuguée en tandem

L'addition conjuguée en tandem, permettant aussi d'obtenir la jonction *trans* du cycle lactonique, a été également largement utilisée. En effet l'addition 1,4 d'un anion benzylique sur la butyrolactone α,β-insaturée suivie par la réaction de l'éther d'énol obtenu sur un aldéhyde benzylique fournit une *trans*-dibenzylbutyrolactone. Les dernières étapes de la synthèse sont alors tournées vers la formation du cycle C et l'obtention diastéréosélective de la fonction hydroxyle en position 4.



Les anions condensés sur la lactone sont en général des thioéthers ou des dithianes. L'utilisation de sels de mercure permet d'obtenir en position 4 une cétone qui pourra ensuite être réduite pour conduire à l'alcool secondaire. En utilisant du nickel de Raney, cette méthode constitue une voie d'accès aux composés désoxygénés.
La plupart des synthèses décrites utilisent une réaction de type Friedel-Crafts intramoléculaire pour générer le cycle C. La principale difficulté réside alors dans le contrôle de la stéréochimie du centre C_1. Quelques exemples sont regroupés dans le tableau ci-dessous.



R_1, R_2	Ar	Conditions	Z	*cis*	*trans*	ref
		a) $SnCl_4$, b) NIS	C=O	0	100	110
		a) TFA, b) $HgO/BF_3.Et_2O$	C=O	40	60	111
SPh, SPh		a) Ni Raney, b) TFA	CH_2	0	100	112a
S*t*-Bu, H		$HClO_4$	CHS*t*-Bu	0	100	112b

[110] Ziegler, F. E. ; Schwartz, J. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 985.
[111] a) Gonzalez, A. G. ; Perez, J. P. ; Trujillo, J. M. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1011. b) Gonzalez, A. G. ; de la Rosa, R. ; Trujillo, J. M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3899.
[112] a) Pelter, A. ; Ward, R. S. ; Pritchard, M. C. ; Kay, I. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 1603. b) Pelter, A. ; Ward, R. S. ; Pritchard, M. C. ; Kay, I. T. *Ibid.* **1988**, 1615.

Les premiers travaux effectués sur cette cyclisation ont été réalisés simultanément par les équipes de Ziegler et de Gonzalez. En présence d'un groupement triméthoxyaryle et en milieu acide seule la configuration 1,2-*trans* est obtenue tandis qu'un mélange des deux isomères est observé lorsque le cycle aromatique n'est substitué qu'en position *para*. Les études ultérieures de Pelter et Ward semblent indiquer que la configuration 1,2-*trans* est obtenue dans la majorité des cas, une étape d'épimérisation est alors nécessaire.[113]
Ce problème majeur peut être contourné en envisageant de former le cycle C par une réaction radicalaire ou une réaction de Heck intramoléculaire (Schéma 102).[114]

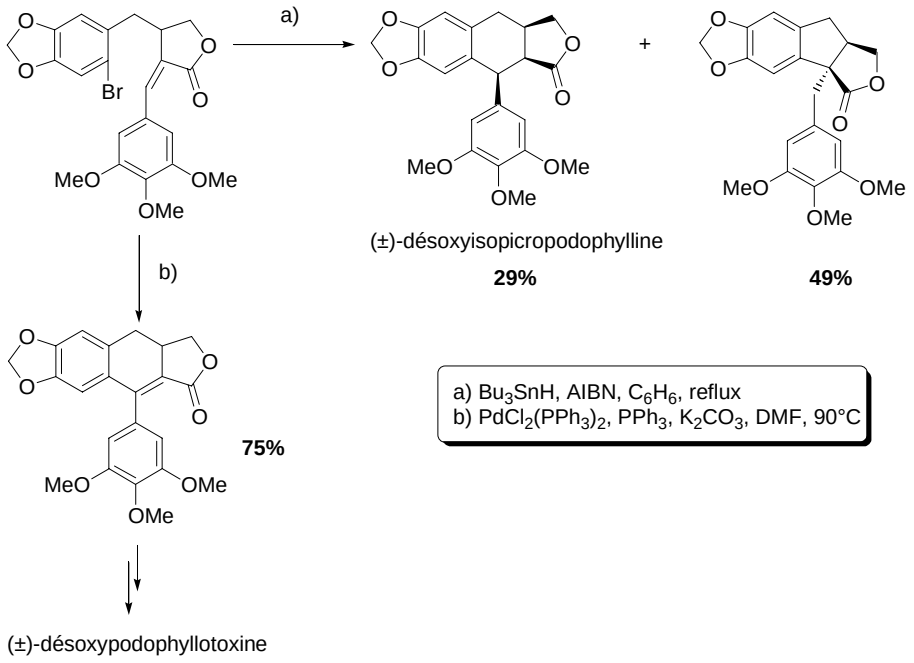


Schéma 102

Lorsque l'α-benzylidène-γ-lactone de stéréochimie *Z* est soumise à des conditions de cyclisation radicalaire, le produit de cyclisation 5-*exo*-*trig* est obtenu en mélange avec le produit 6-*endo*-*trig*. La (±)-désoxyisopicropodophylline n'est donc pas préparée sélectivement (10 étapes, 7% de rendement). En revanche, lorsque ce même précurseur est engagé dans une réaction de Heck intramoléculaire, seul le produit résultant de la formation d'un cycle à 6 chaînons, précurseur de la désoxypodophyllotoxine, est obtenu avec 75% de rendement (10 étapes, 18% de rendement).

[113] Medarde, M. ; Ramos, A. C. ; Caballero, E. ; López, J. L. ; Peláez-Lamamié de Clairac, R. ; San Feliciano, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2663.
[114] Ishibashi, H. ; Ito, K. ; Hirano, T. ; Tabuchi, M. ; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4173.

D. Synthèses asymétriques

La première synthèse asymétrique de la (-)-podophyllotoxine a été décrite par Meyers (24 étapes, 5% de rendement).[115] Elle repose sur une addition diastéréosélective d'un aryllithien sur un naphtalène possédant une copule chirale de type oxazoline (Schéma 103). La suite de la synthèse rejoint celle décrite par Kende en série racémique.

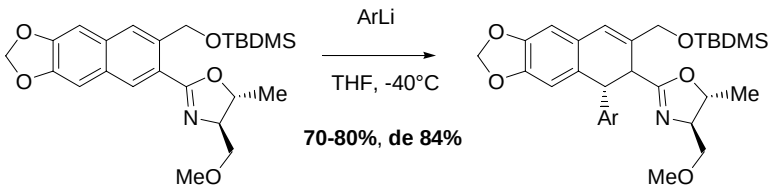


Schéma 103

Cette addition diastéréosélective très performante a été utilisée très récemment dans deux synthèses. La (-)-épipodophyllotoxine a ainsi été préparée grâce à une étape d'addition similaire (12 étapes, 30% de rendement). Après formation d'un époxyde et ouverture diastéréosélective de celui-ci, un groupement hydroxyméthylène est introduit régio- et stéréosélectivement en position 3 par une réaction radicalaire. La coupure oxydante de la liaison C-Si, suivie par une étape de lactonisation catalysée par $ZnCl_2$, conduit à la (-)-épipodophyllotoxine (Schéma 104).[116]

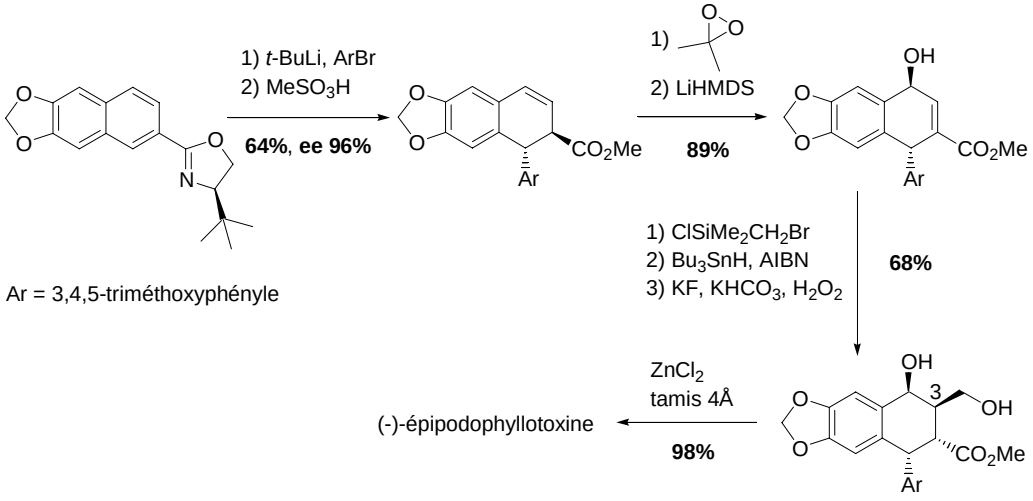


Schéma 104

La méthode développée par Meyers a également été utilisée comme première étape d'une approche originale de la (-)-isopicropodophyllone (Schéma 105).[117] La suite de la synthèse repose sur une réaction de carboxyarylation radicalaire qui conduit à la formation de la lactone D et à l'addition du cycle triméthoxyaryle sur le cycle C. Après

[115] a) Teague, S. J. ; Roth, G. P. *Synthesis* **1986**, 427. b) Andrews, R. C. ; Teague, S. J. ; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7854.
[116] Engelhardt, U. ; Sarkar, A. ; Linker, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2487.
[117] Reynolds, A. J. ; Scott, A. J. ; Turner, C. I. ; Sherburn, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12108.

coupure oxydante de la liaison C-Si et décarboxylation, la (-)-isopicropodophyllone est obtenue (12 étapes, 11% de rendement). Ce composé peut être transformé en (-)-podophyllotoxine par réduction de la cétone et épimérisation de la lactone.[118]

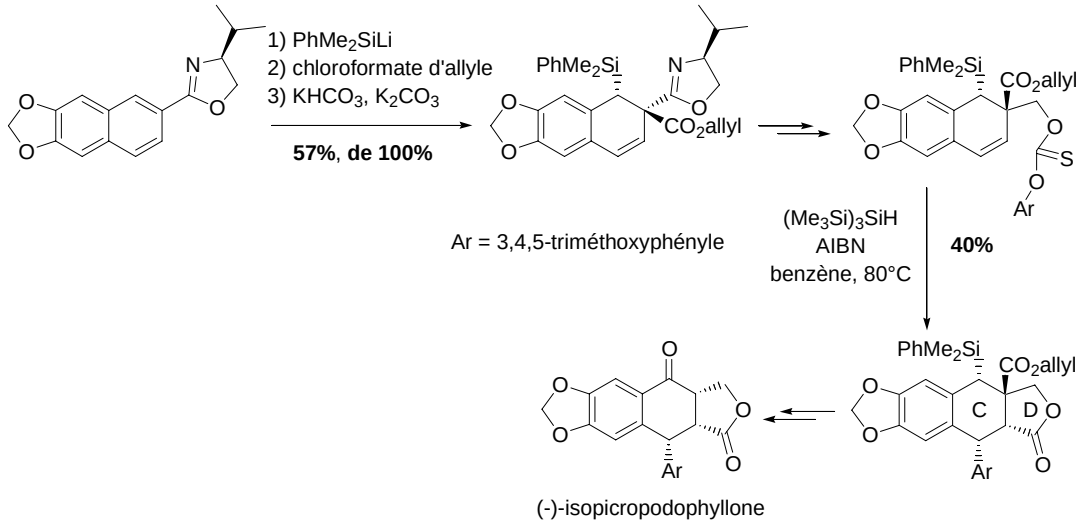


Schéma 105

En remplaçant l'étape d'addition 1,4 décrite par Meyers par une aldolisation asymétrique d'Evans suivie d'une réaction de métathèse intramoléculaire, la (+)-podophyllotoxine a pu être préparée (11 étapes, 14% de rendement), *via* la (+)-isopicropodophyllone (Schéma 106).[117,118]

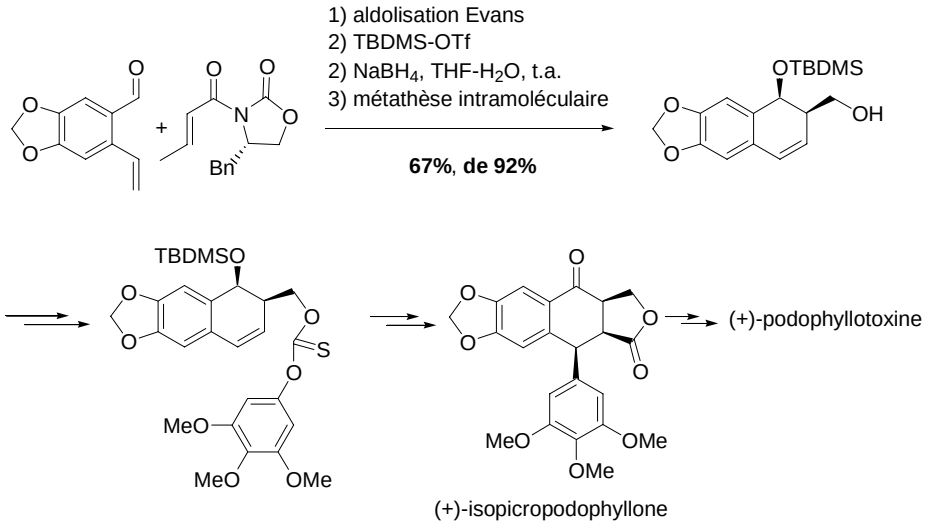


Schéma 106

La (-)-désoxypodophyllotoxine a été synthétisée par Achiwa[119] en utilisant une étape d'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe chiral du rhodium. La lactone

[118] Bush, E. J. ; Jones, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 151.
[119] a) Morimoto, T. ; Chiba, M. ; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 261. b) Morimoto, T. ; Chiba, M. ; Achiwa, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1793.

est formée après réduction de la fonction ester. L'introduction du cycle triméthoxyaryle est réalisée par addition 1,2 et la cétone obtenue permet d'accéder à la (-)-désoxypodophyllotoxine (6 étapes, 10% de rendement) (Schéma 107).

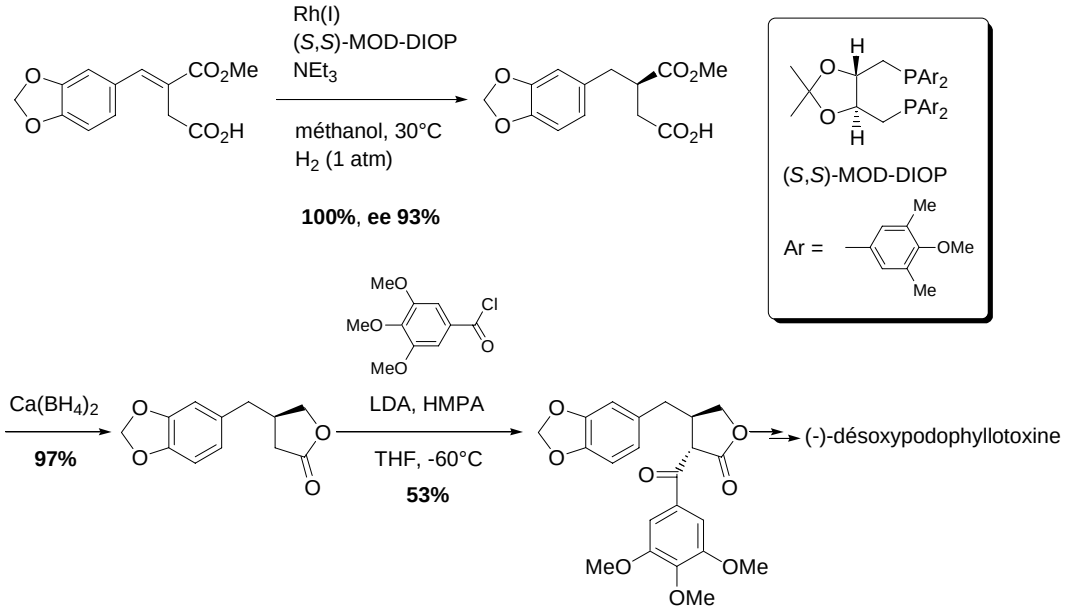
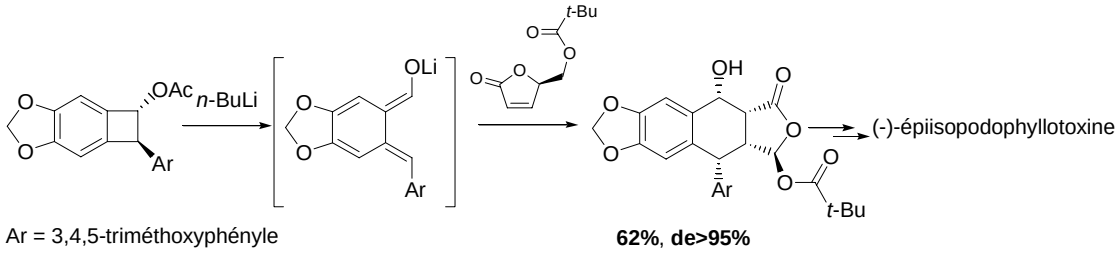
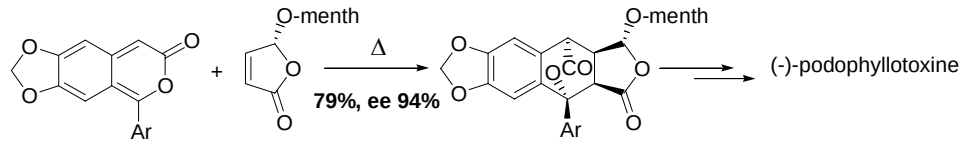


Schéma 107

Les deux stratégies de type Diels-Alder et addition en tandem ont été les deux principales voies explorées dans les synthèses asymétriques de dérivés de la podophyllotoxine. Dans la plupart des cas, la chiralité est apportée par une copule présente sur l'un des réactifs. En effectuant ainsi la réaction de Diels-Alder sur un buténolide chiral, la (-)-épiisopodophyllotoxine (7 étapes à partir de l'acétate de cyclobutyle, 20% de rendement)[120] et la (-)-podophyllotoxine(8 étapes, 15% de rendement) ont pu être préparées en série non-racémique (Schéma 108).



[120] Choy, W. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2281.



Ar = 3,4,5-triméthoxyphényle

Schéma 108

L'utilisation de fumarates chiraux permet, comme en série racémique, d'obtenir la stéréochimie relative 2,3-*trans*. La préparation de la (-)-néopodophyllotoxine constitue une synthèse asymétrique formelle de la podophyllotoxine (5 étapes, 18% de rendement) (Schéma 109).[121] D'autre part, une stratégie tout à fait similaire a permis de préparer la (-)-désoxypodophyllotoxine (14 étapes, 6% de rendement) (Schéma 109).[122]

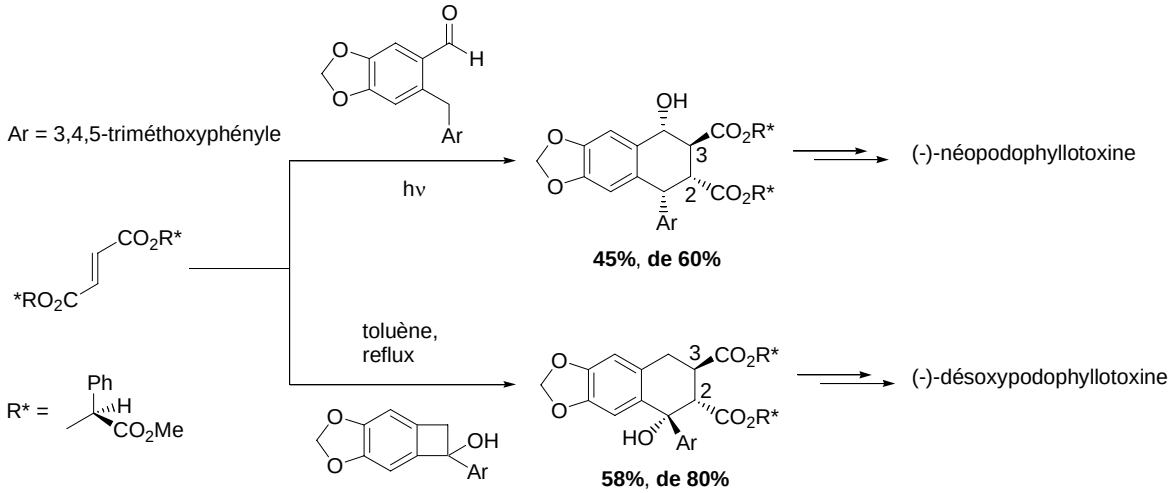


Schéma 109

La synthèse énantiosélective de lignanes de type podophyllotoxine par la stratégie d'addition conjuguée en tandem a été envisagée, soit en introduisant un groupement chiral sur le buténolide, soit en réalisant l'addition d'un sulfoxyde chiral sur l'accepteur de Michael. Ainsi la dibenzylbutyrolactone est obtenue sous forme d'un unique diastéréoisomère.

La synthèse de la (-)-épipodophyllotoxine par Vandewalle[123] est une illustration de cette méthode. La succession d'une addition 1,4 et d'une condensation aldolique en présence de titane sur un buténolide chiral permet de contrôler la stéréochimie relative et absolue des centres en position 1, 2 et 3. La suite de la synthèse est ensuite identique à celle décrite par les mêmes auteurs en série racémique et conduit à la (-)-épipodophyllotoxine (11 étapes, 20% de rendement) (Schéma 110).

[121] a) Charlton, J. L. ; Koh, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1514. b) Von Renz, J ; Kuhn, M. ; Von Wartburg, A. *Liebig Ann. Chem.* **1965**, *681*, 207.
[122] Bogucki, D. E. ; Charlton, J. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 588.
[123] Van Speybroeck, R. ; Guo, H. ; Van der Eycken, J. ; Vandewalle, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4675.

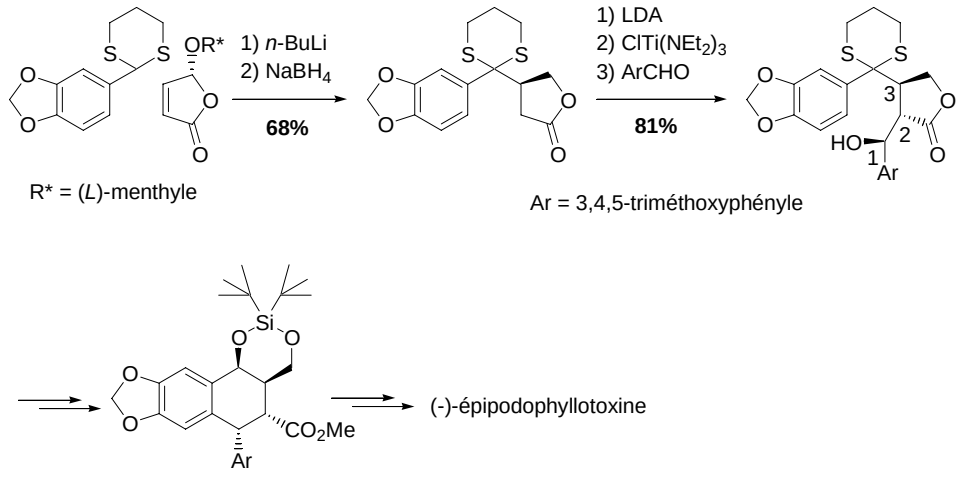


Schéma 110

Pelter et Ward ont développé une voie de synthèse très similaire permettant d'obtenir la (-)-désoxyisopodophyllotoxine (4 étapes à partir du dithiane, 29% de rendement) (Schéma 111).[124]

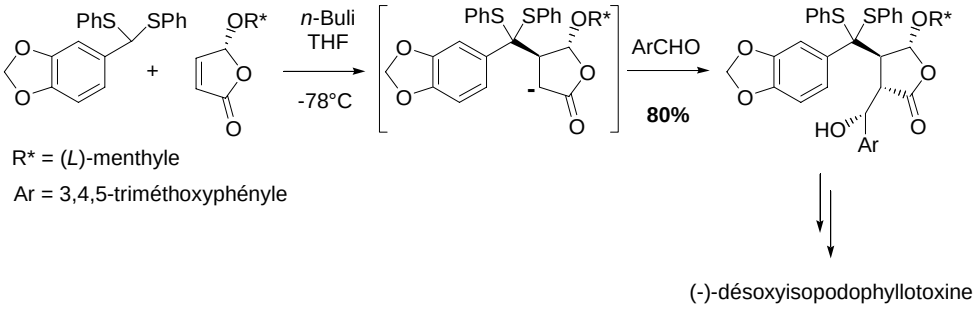


Schéma 111

La préparation de la (-)-picropodophyllone (7 étapes, 37% de rendement) par addition 1,4 hautement diastéréosélective d'une cyanhydrine sur un propènoate de méthyle chiral constitue également une synthèse formelle de la (-)-podophyllotoxine (Schéma 112).[125]

[124] Pelter, A. ; Ward, R. S. ; Jones, D. M. ; Maddocks, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 2621.
[125] Yoshida, S.-I. ; Yamanaka, T. ; Miyake, T. ; Moritani, Y. ; Ohmizu, H. ; Iwasaki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9585.

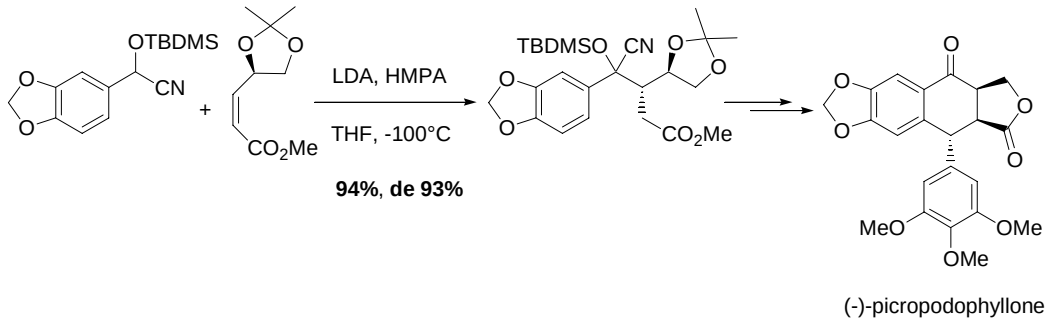


Schéma 112

La chiralité peut également être introduite par l'addition d'un sulfoxyde chiral sur le buténolide. Après cyclisation en présence d'acide trifluoroacétique et coupure du sulfoxyde, la (-)-podophyllotoxine est obtenue (3 étapes à partir du sulfoxide chiral, 15% de rendement) (Schéma 113).[126]

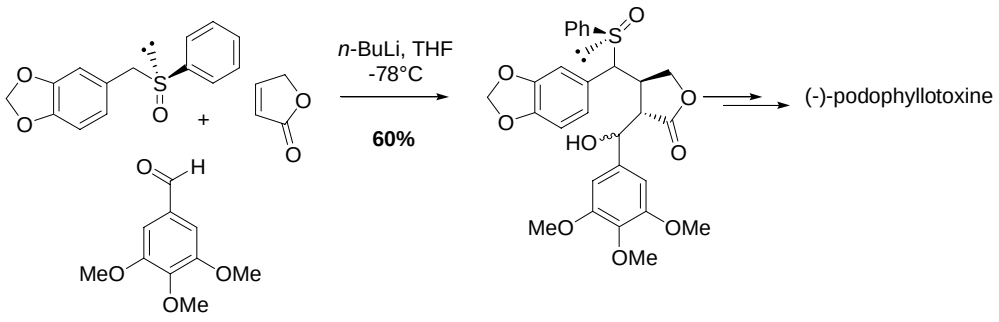


Schéma 113

Une approche originale repose sur la formation énantiosélective d'une β–benzyl-γ-butyrolactone par insertion intramoléculaire dans une liaison C-H prochirale en présence d'un carboxamidate de dirhodium. La lactone est ensuite alkylée diastéréosélectivement et une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire conduit à la (+)-isodésoxypodophyllotoxine (5 étapes, 36% de rendement) (Schéma 114).[127]

[126] Hadimani, S. B. ; Tanpure, R. P. ; Bhat, S. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4791.
[127] Bode, J. W. ; Doyle, M. P. ; Protopopova, M. N. ; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9146.

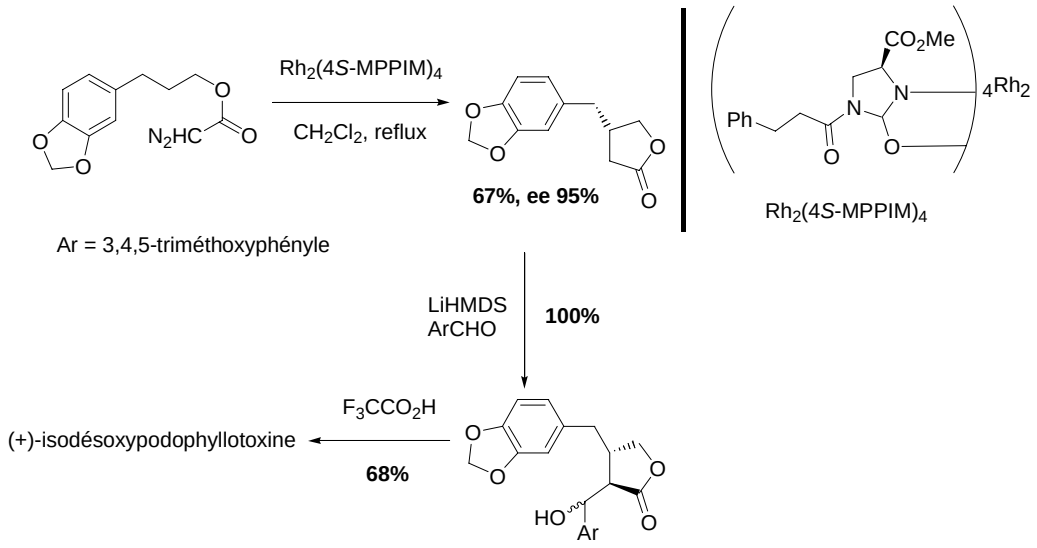


Schéma 114

L'induction asymétrique par catalyse enzymatique a également été envisagée. Le précurseur du lignane est obtenu par une réaction d'addition conjuguée en tandem. Une étape énantiosélective impliquant un couplage oxydant en présence d'une enzyme extraite de *Catharanthus roseus* (AC3 CFE) conduit, après fonctionnalisation, à la (-)-4'-déméthyl-épipodophyllotoxine, précurseur de l'étoposide (Schéma 115).

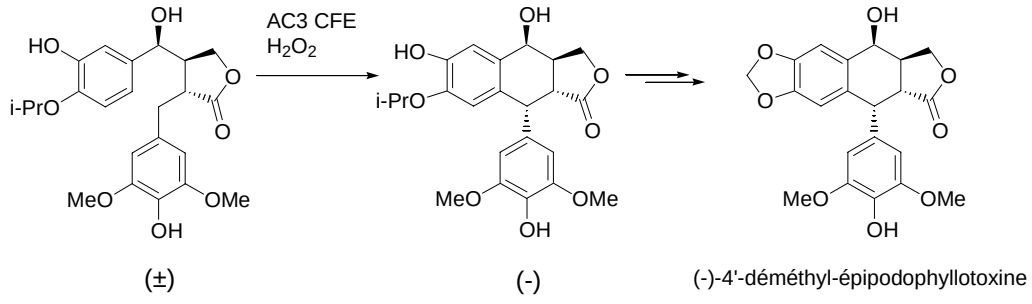


Schéma 115

L'utilisation d'une lipase a permis, *via* l'obtention d'un 4-hydroxy-butyronitrile β substitué énantiomériquement pur, de préparer la (-)-isodésoxypodophyllotoxine. L'enzyme réagit avec le diol prochiral au niveau du site hydroxylé le plus accessible pour conduire au monoacétate avec un excès énantiomérique supérieur à 98%. La lactone, formée après hydrolyse du nitrile, est ensuite condensée sur le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde. Enfin, une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire conduit à la (-)-isodésoxypodophyllotoxine (7 étapes, 65% de rendement) (Schéma 116).[128]

[128] Itoh, T. ; Chika, J.-I. ; Takagi, Y. ; Nishiyama, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5717.

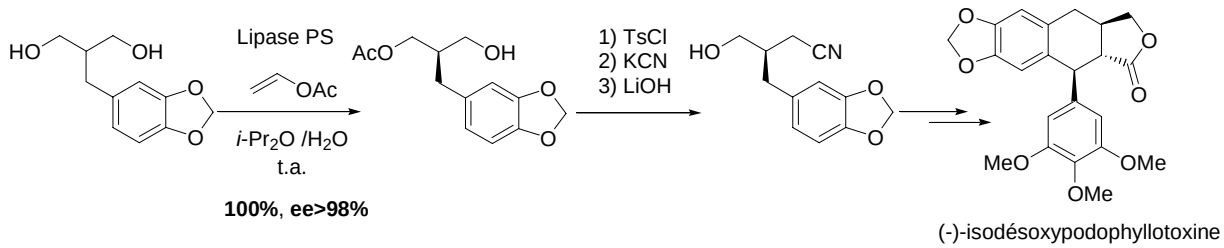


Schéma 116

Plus récemment, en se basant sur une réaction de Diels-Alder pour former un diester, l'équipe de Berkowitz a décrit une synthèse asymétrique de la (-)-podophyllotoxine utilisant une étape de désymétrisation enzymatique très performante (18 étapes, 9% de rendement) (Schéma 117).[129]

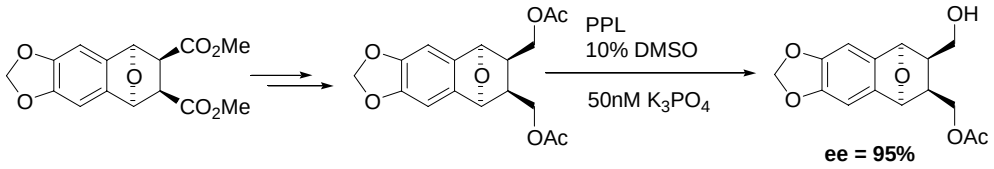


Schéma 117

Ensuite une réaction de rétro-Michael permet d'obtenir la stéréochimie relative et absolue des centres 3 et 4 de la (-)-podophyllotoxine. L'originalité de cette approche réside dans le fait que le cycle E est introduit en toute fin de synthèse, juste avant la formation de la lactone. Cette démarche autorise de nombreuses variations de structures. Différentes stratégies ont été envisagées pour l'introduction de ce cycle (réaction intramoléculaire radicalaire, réaction de Heck, réarrangement de Claisen). Seule l'addition 1,4 sur une oxazolidinone insaturée permet d'obtenir le squelette attendu. L'action du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) permet simultanément de déprotéger le groupement TIPS et d'accéder à la lactone *cis*. Après une étape d'épimérisation en position 2, l'éther silylé SEM est déprotégé pour conduire à la (-)-podophyllotoxine (Schéma 118).

[129] a) Berkowitz, D. B. ; Maeng, J.-H. ; Dantzig, A. H. ; Shepard, R. L. ; Norman, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9426. b) Berkowitz, D. B. ; Choi, S. ; Maeng, J.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 847.

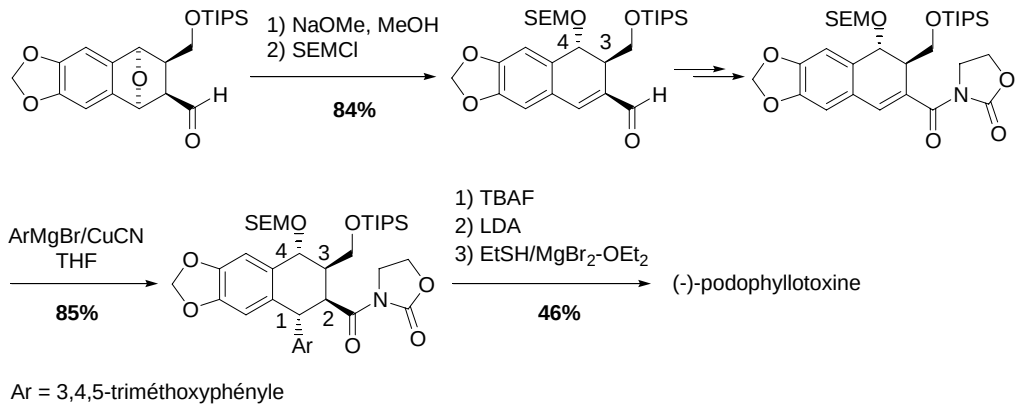


Schéma 118

E. Analogues de la podophyllotoxine

Compte tenu de la forte toxicité de la podophyllotoxine, la préparation de divers analogues a suscité l'intérêt croissant des chimistes. Ainsi, l'équipe de Berkowitz a décrit la synthèse de dérivés glycosylés obtenus à partir du même précurseur que la (-)-podophyllotoxine. En effet, lorsque que la coupure du groupement SEM est réalisée en présence de $BF_3.Et_2O$/EtSH, le 4β-thioéther est isolé avec 83% de rendement. Ce dérivé peut être engagé sous sa forme sulfoxyde dans une réaction de glycosylation conduisant à des dérivés de type étoposide (Schéma 119). [130]

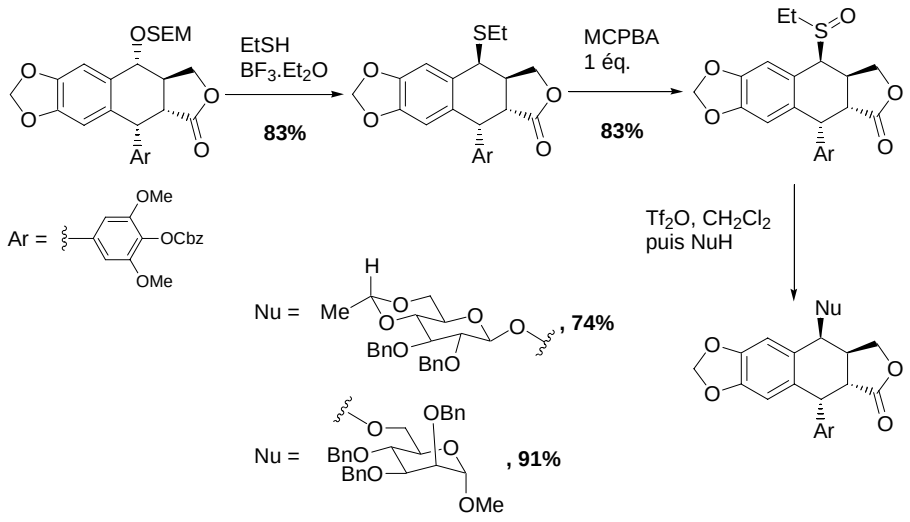


Schéma 119

Des modifications structurales ont également été effectuées sur le squelette même de la podophyllotoxine. Les cycles A et B ont ainsi été remplacés par des groupements de type furane ou thiophène.[131] L'équipe de Monneret a également réalisé l'homologation

[130] Berkowitz, D. B. ; Choi, S. ; Bhuniya, D. ; Shoemaker, R. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1149.
[131] Ramos, A. C. ; Peláez, R. ; López, J. L. ; Caballero, E. ; Medarde, M. ; San Feliciano, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3963.

de la lactone D en cycle à 6 chaînons.[132] D'autre part, divers groupements fonctionnels ont été introduits en position 4 à partir de la (-)-podophyllotoxine.[133]

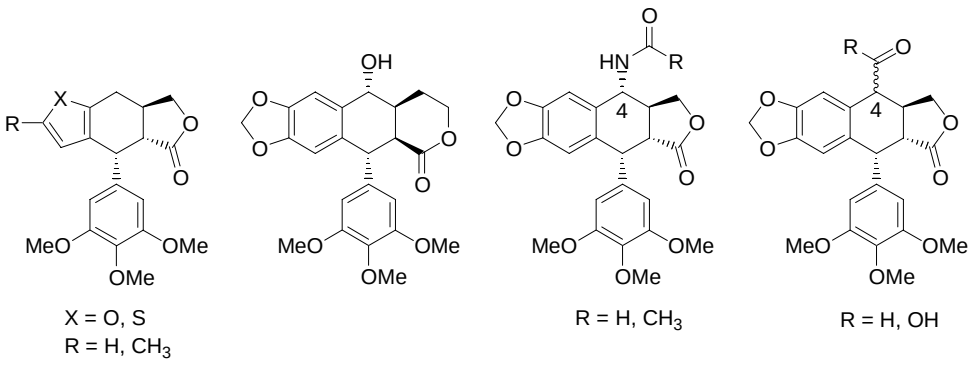


Schéma 120

Des variations au niveau du cycle aromatique B ont été réalisées. Des dérivés de type naphtalène ont ainsi été synthétisés en utilisant la stratégie d'addition conjuguée en tandem (Schéma 121).[134] Leur activité antitumorale n'a cependant pas encore été étudiée.

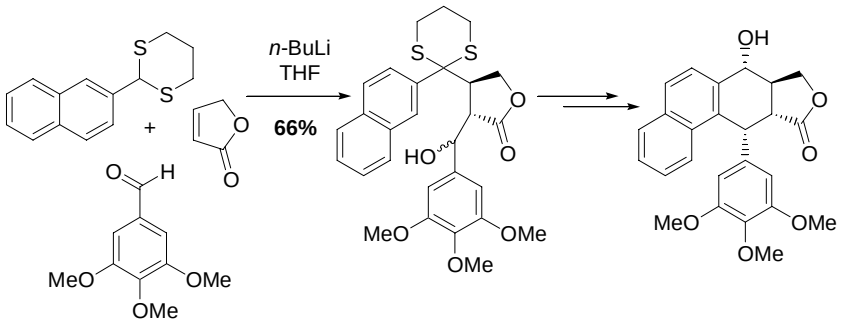


Schéma 121

Etant donné que l'une des principales causes de la désactivation de la podophyllotoxine est l'isomérisation de la lactone *trans* en lactone *cis*, le remplacement de l'atome d'hydrogène en position 2 par un autre groupement a aussi fait l'objet de plusieurs études. La 2-chloropodophyllotoxine semble avoir une activité intéressante et une toxicité plus faible que la podophyllotoxine.[135] Une réaction efficace de fluoration a également permis la préparation de la 2-fluoropodophyllotoxine (Schéma 122).[136]

[132] Roulland, E. ; Bertounesque, E. ; Huel, C. ; Monneret, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6769.
[133] Roulland, E. ; Magiatis, P. ; Arimondo, P. ; Bertounesque, E. ; Monneret, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3463.
[134] Madrigal, B. ; Puebla, P. ; Peláez, R. ; Caballero, E. ; Medarde, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 854.
[135] Glinski, M. B. ; Freed, J. C. ; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2749.
[136] Van Vliet, D. S. ; Lee, K.-H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2259.

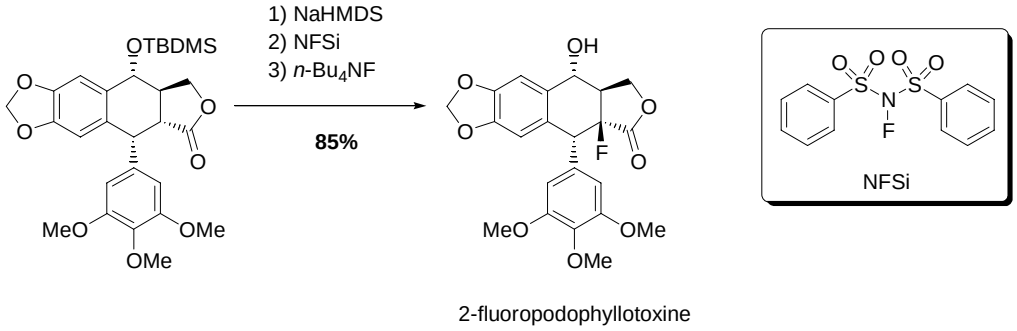


Schéma 122

La préparation d'analogues azotés de la podophyllotoxine constitue également un axe de recherche important et de nombreuses synthèses ou hémisynthèses de tels dérivés azotés ont été décrites dans la littérature. On peut citer les dérivés possédant un atome d'azote en position 2,[137] des composés dans lesquels la lactone est remplacée par un lactame,[138] ou encore des analogues de type benzoquinolizidine (Schéma 123).[139]

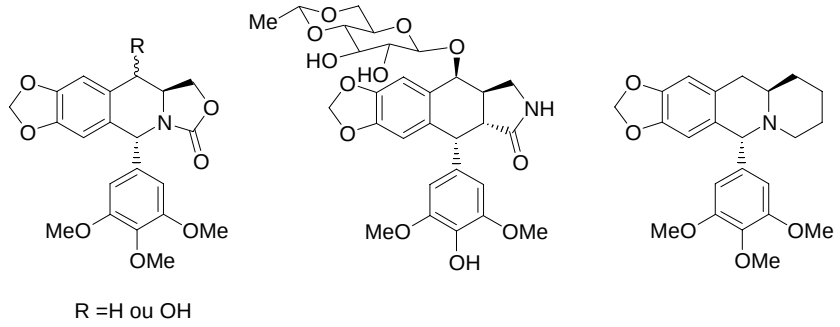


Schéma 123

Plus récemment, d'autres types d'analogues ont été préparés. Par exemple, le NPF a été synthétisé en une seule étape à partir de la (-)-podophyllotoxine (Schéma 124).[140] L'utilisation d'un mélange $BF_3.Et_2O$/NaI à la place de TMSI permet d'accéder également aux dérivés 4β-arylamino et méthoxylés en position 4 du cycle E. [141]

[137] a) Tomioka, K. ; Kubota, Y. ; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2953. b) Van der Eycken, J. ; Bosmans, J.-P. ; Van Haven, D. ; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3873. c) Bosmans, J.-P. ; Van der Eycken, J. ; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3877.
[138] Kadow, J. F. ; Vyas, D. M. ; Doyle, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3299.
[139] Lienard, P. ; Royer, J. ; Quirion, J.-C. ; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2489.
[140] Daley, L. ; Meresse, P. ; Bertounesque, E. ; Monneret, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2673.
[141] Kamal, A. ; Ashwini Kumar, B. ; Arifuddin, M. *Tetrahedron Lett.***2003**, *44*, 8457.

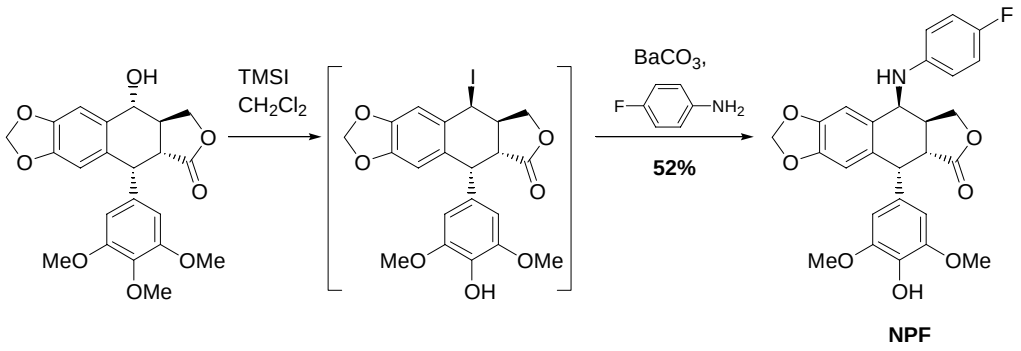


Schéma 124

La 4-β-aminopodophyllotoxine a également été préparée par une réduction stéréo- et chimiosélective d'un dérivé 4-azido à l'aide de la levure de boulanger.[142]

Grâce à une réaction d'alkylation allylique 5-*exo* intramoléculaire suivie par une réaction de Heck intramoléculaire 6-*exo*-trig, un analogue azoté de l'épiisopicropodophylline a pu être préparé en 10 étapes (Schéma 125).[143]

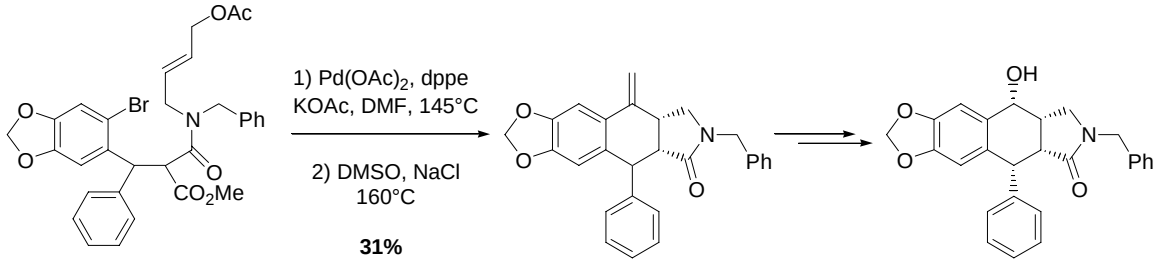


Schéma 125

Des dérivés 4-aza-2,3-didéhydropodophyllotoxine peuvent être obtenus en une seule étape grâce à une réaction d'addtion en tandem entre une aniline, un acide tétronique et un aldéhyde benzylique dans des conditions douces (Schéma 126).[144]

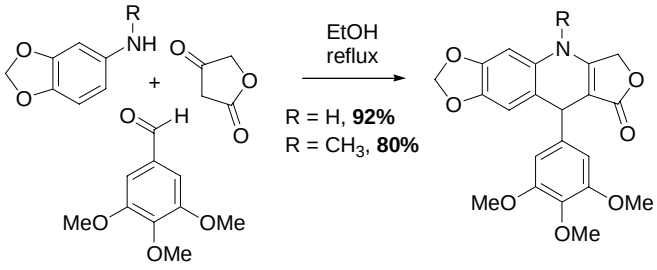


Schéma 126

[142] Kamal, A. ; Laxminarayana, B. ; Gayatri, N. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6871.
[143] a) Poli, G. ; Giambastiani, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9456. b) Lemaire, S. ; Prestat, G. ; Giambastiani, G. ; Madec, D. ; Pacini, B. ; Poli, G. *J. Organomet. Chem.* **2003**, sous presse.
[144] Tratat, C. ; Giorgi-Renault, S. ; Husson, H.-P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3187.

F. Conclusion

De multiples voies d'accès à la podophyllotoxine et à ses dérivés ont été envisagées dans la littérature. Trois stratégies se détachent principalement de cet ensemble. Les premières synthèses décrites utilisent un intermédiaire de type oxo-ester et nécessitent bien souvent une ou plusieurs étapes d'isomérisation sur l'un ou l'autre des quatre centres stéréogènes. Des approches légèrement différentes reposent sur un intermédiaire dihydroxy acide et ont surtout été valorisées grâce à une réaction de Diels-Alder. Enfin, l'utilisation de l'addition conjuguée en tandem constitue l'une des stratégies les plus courantes. La principale limitation de cette voie d'accès réside dans l'étape d'isomérisation souvent nécessaire pour obtenir la stéréochimie relative 1,2-*cis*.
Le développement de synthèses énantiosélectives de lignanes de ce type est assez récent mais une grande variété de techniques a été mise au point pour introduire la chiralité comme l'utilisation de copules chirales, l'hydrogénation asymétrique ou le dédoublement enzymatique, entre autres exemples.

La nécessité croissante de développer des analogues de la podophyllotoxine se traduit par le nombre important de synthèses de composés en particuliers azotés possédant un squelette voisin de celui de la podophyllotoxine.

L'une des principales caractéristiques de la majorité des approches décrites dans la littérature est que le cycle triméthoxyaryle est introduit en début de synthèse tandis que les dernières étapes sont consacrées à la formation des cycles C et D avec la stéréochimie souhaitée. Or la préparation de divers analogues par une même stratégie privilégie les approches autorisant de nombreuses variations structurales. C'est pourquoi nous avons envisagé de développer une synthèse dans laquelle le squelette aryltétraline serait préparé avant l'incorporation du cycle aromatique E.

II. Approche basée sur la réaction de carbohydroxypalladation

A. Rétrosynthèses

1. Approche initiale

Compte tenu de la structure de la podophyllotoxine, une approche originale avait été envisagée, utilisant comme réaction clé la carbohydroxypalladation étudiée précédemment (Schéma 127).

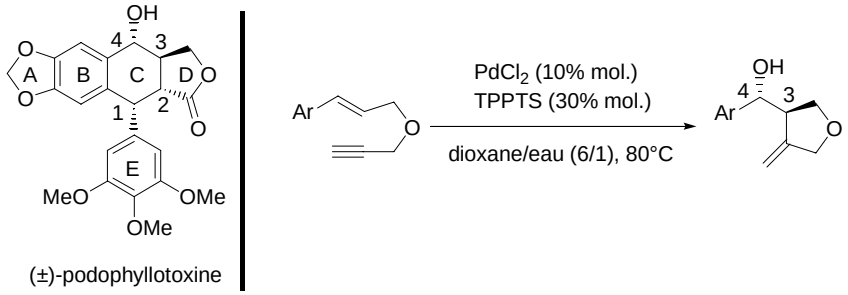


Schéma 127

En effet, l'introduction de l'alcool benzylique en position 4 et la formation du cycle D pouvaient être réalisées en une seule étape en contrôlant la stéréochimie *trans* entre les deux hydrogènes en position 3 et 4. Dans cette approche, la podophyllotoxine serait obtenue grâce à une réaction de type Friedel-Crafts intramoléculaire sur l'alcool secondaire, suivie par une oxydation du cycle tétrahydrofurane par une réaction de Mukaiyama (Schéma 128).

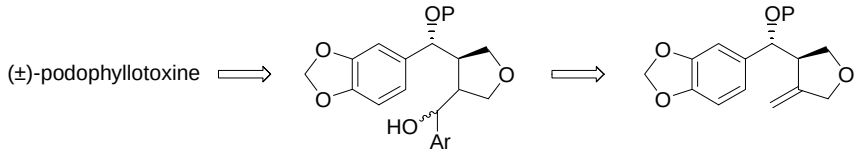


Schéma 128

Après hydroboration de la double liaison, l'alcool primaire a été oxydé en aldéhyde par action du PCC. Le mélange des deux diastéréoisomères est traité par une base pour conduire à un mélange 84/16 des deux aldéhydes avec un rendement global de 75%. Le précurseur de la réaction de Friedel-Crafts a ensuite été préparé par addition 1,2 du 3,4,5-triméthoxyphényllithium (Schéma 129).

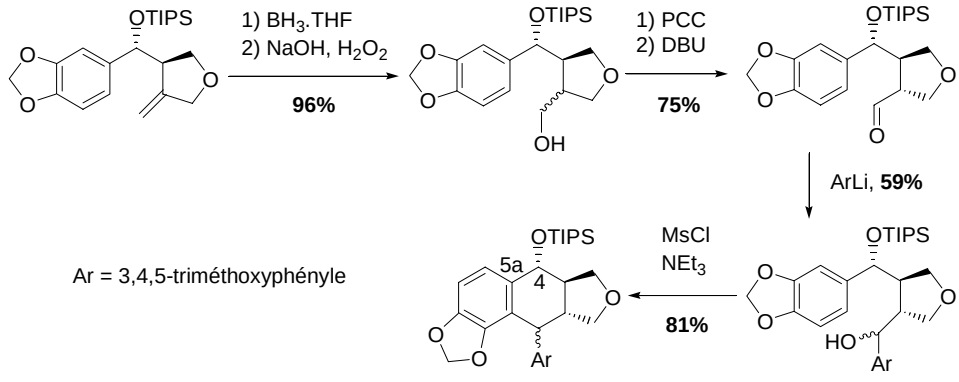


Schéma 129

Parmi les différents protocoles testés pour la réaction de Friedel-Crafts, seules les conditions basiques décrites par Vandewalle ont conduit à la disparition de l'alcool.

Toutefois, le produit isolé ne correspond pas à la structure attendue mais à un isomère issu de la rotation de la liaison C_4-C_{5a} avant la formation du cycle C.[145]

Considérant les difficultés à réaliser la réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire, nous nous sommes tournés vers une autre voie de synthèse.

2. Nouvelle rétrosynthèse

Nous avons choisi une approche dans laquelle le cycle E serait introduit en toute fin de synthèse.

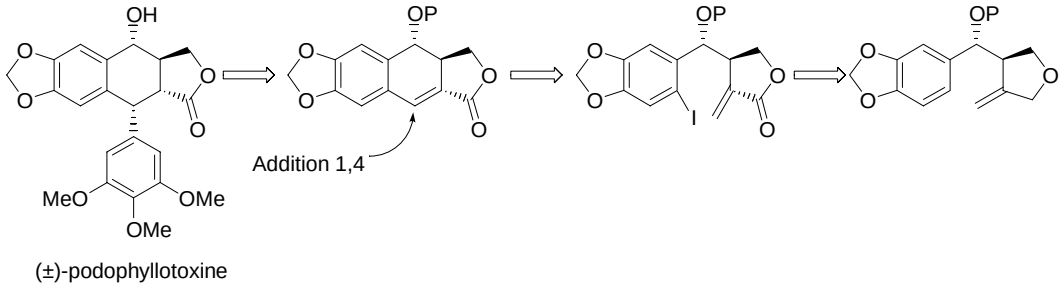


Schéma 130

La (±)-podophyllotoxine serait en effet obtenue par une addition 1,4 sur le tétracycle alors que la formation du cycle C serait assurée par une réaction de Heck intramoléculaire. Le précurseur de cette réaction serait préparé à partir du produit de carbohydroxypalladation par oxydation du cycle tétrahydrofurane et iodation régiosélective du cycle aromatique (Schéma 130).

B. Approche synthétique de la podophyllotoxine

1. Premières étapes de la synthèse

a. Préparation du précurseur de la réaction de carbohydroxypalladation

Le pipéronal commercial est engagé dans une réaction de Wittig pour conduire à l'ester cinnamique **67** de configuration (*E*). L'utilisation d'un excès de DIBAL-H à basse température permet de réduire totalement cet ester. L'alcool allylique **68** est alkylé par le bromure de propargyle lors d'une réaction de Williamson en transfert de phase pour conduire au précurseur de la réaction de carbohydroxypalladation **21** (Schéma 131).

[145] Galland, J.C.; Dias, S.; Savignac, M.; Genêt, J.P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5137.

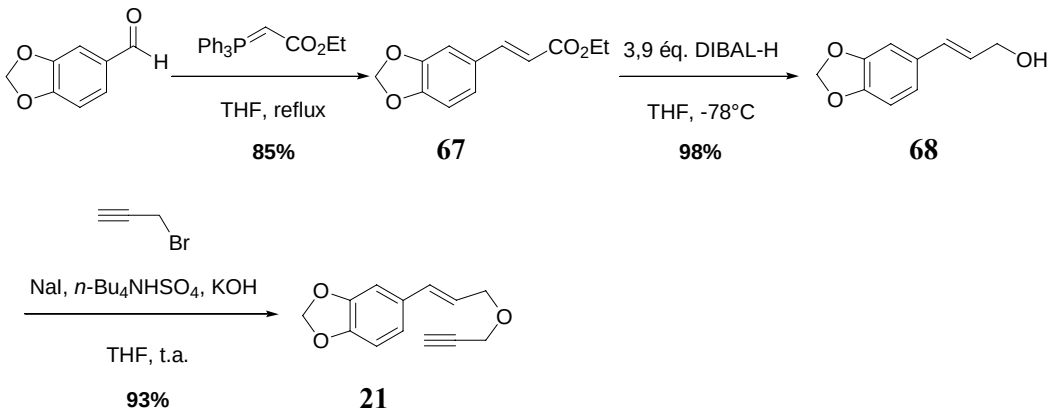


Schéma 131

b. Carbohydroxypalladation et protection de l'alcool obtenu

La réaction de carbohydroxypalladation est conduite dans les conditions précédemment mises au point au laboratoire. Le traitement se fait par simple filtration sur gel de Florisil, les problèmes inhérents à l'extraction (formation d'une émulsion) sont ainsi évités. L'alcool secondaire **40** est obtenu sous forme d'un unique diastéréoisomère avec un excellent rendement de 88% (Schéma 132).

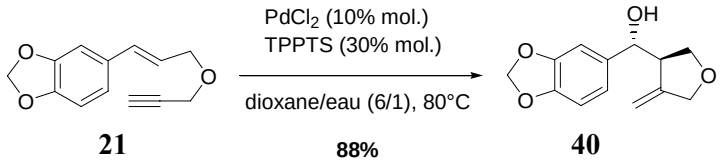
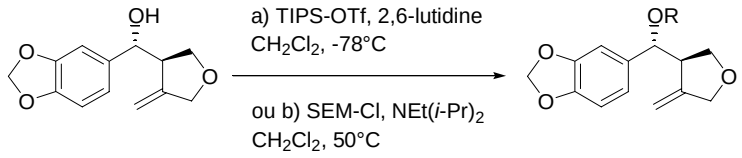


Schéma 132

Il est immédiatement protégé sous forme d'un éther silylé. Deux protections ont été envisagées. La protection sous forme d'un éther de triisopropylsilyle (TIPS) supporte un grand nombre de conditions réactionnelles mais présente l'inconvénient de générer un fort encombrement stérique autour de l'oxygène. En préparant un éther de 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM), l'encombrement stérique est repoussé plus loin du squelette de la molécule. Ce groupement présente en outre l'avantage d'être également compatible avec de nombreuses conditions réactionnelles.
L'éther de triisopropylsilyle **69** est préparé par réaction du dérivé triflique sur l'alcool secondaire en présence de 2,6-lutidine et à basse température.[146] L'éther silylé de type SEM **70** est obtenu par action du dérivé chloré sur l'alcool en présence de diisopropyléthylamine (Schéma 133).[147]

[146] Tanaka, K. ; Yoda, H. ; Isobe, Y. ; Kaji, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1856.
[147] Lipschutz, B. H. ; Pegram, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3343.



40

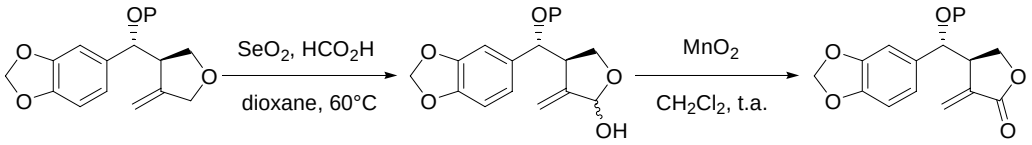
69 (R = Si(*i*-Pr)$_3$), **73%**
70 (R = $CH_2O(CH_2)_2SiMe_3$), **63%**

Schéma 133

c. Oxydation du méthylène tétrahydrofurane

La présence de la double liaison exométhylène sur le noyau tétrahydrofurane permet de résoudre les problèmes de réactivité et de régiosélectivité liés à l'oxydation de ce cycle. Deux méthodes ont été envisagées pou accéder à la lactone.

La première méthode repose sur deux étapes. Le cycle tétrahydrofurane des composés **69** et **70** peut tout d'abord subir une oxydation allylique en présence de dioxyde de sélénium à 60°C pour conduire aux lactols avec de faibles rendements de 24% et 30%. Cette réaction s'accompagne de la dégradation du produit de départ. L'action du dioxyde de manganèse à température ambiante permet l'oxydation douce de ces lactols en lactones. Cette étape nécessite toutefois de réengager plusieurs fois l'alcool allylique pour que la conversion soit totale (Tableau 23).



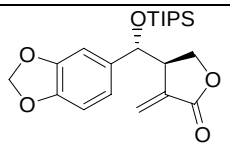
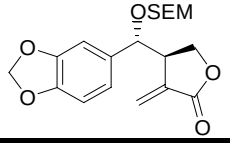
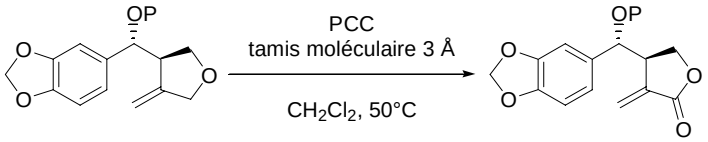
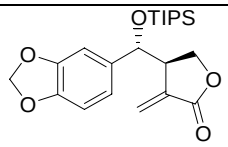
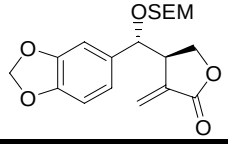
Substrat	Rdt lactol (%)	Rdt lactone (%)	Rdt global (%)	Produit	
69	24	88	21		**71**
70	30	65	20		**72**

Tableau 23

Les lactones **71** et **72** sont respectivement préparées avec 21% et 20% de rendement sur deux étapes. Ces faibles rendements nous ont conduit à utiliser le PCC comme agent oxydant.[148] Les lactones **71** et **72** sont obtenues en une seule étape avec des rendements de 34% et 23% et les tétrahydrofuranes de départ n'ayant pas réagi sont récupérés lors de la purification.

[148] a) Bonadies, F. ; Di Fabio, R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1647-1649. b) Shing, T. K. M. ; Jiang, Q. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7059.



Substrat	Produit		Rdt (%)	Départ (%)
69		**71**	34[a]	52
70		**72**	23[b]	25

a) +52% du produit de départ. b) +25% du produit de départ.

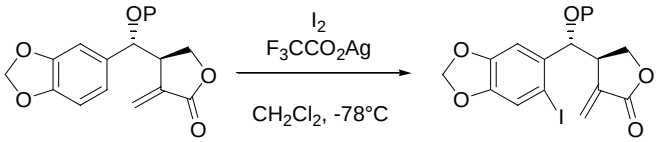
Tableau 24

Les rendements en lactone ne sont que légèrement améliorés mais cette oxydation se fait en une seule étape au lieu de deux et les produits de départ récupérés peuvent de nouveau être engagés dans une réaction d'oxydation.

d. Iodation régiosélective

Afin de préparer le précurseur de la réaction de Heck intramoléculaire, il nous restait à introduire régiosélectivement un groupement susceptible de réaliser efficacement l'addition oxydante sur le palladium pour initier la réaction de Heck. Nous avons choisi d'introduire un atome d'iode, les dérivés iodés étant plus réactifs que les dérivés bromés dans la réaction de Heck.
La méthode choisie, initialement décrite pour la préparation du 4-iodovératrole[149] et utilisée avec succès par l'équipe d'Overman,[150] consiste à faire réagir le substrat en présence de diiode et de trifluoroacétate d'argent à basse température (Tableau 25). Cette étape doit nécessairement survenir après l'oxydation du tétrahydrofurane. Les composés **69** et **70** ne réagissent pas comme souhaité dans les conditions de l'iodation.[151] La présence du groupement carbonyle provoque vraisemblablement la désactivation de la double liaison exométhylènique et par conséquent empêche sa réaction avec le diiode.

[149] Wilson, C. V. ; Jansen, D. E. *Org. Synth.* ; Wiley : New York, **1963**, *collect. vol. IV*, 547.
[150] Abelman, M. M. ; Overman, L. E. ; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.***1990**, *112*, 6959.
[151] Prigent, N. *DEA de l'Ecole Polytechnique* **1999**.



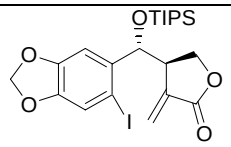
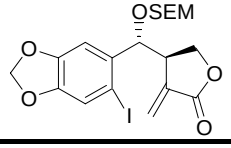
Substrat	Produit		Rdt (%)
71		**73**	100
72		**74**	81

Tableau 25

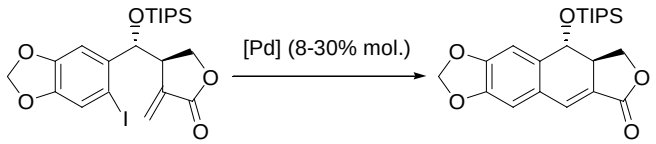
Les dérivés iodés **73** et **74** ont été isolés avec de très bons rendements. Leur instabilité en solution et leur décomposition lors de la purification sur gel de Florisil, ajoutées à la pureté satisfaisante des bruts réactionnels font que les composés **73** et **74** sont engagés directement dans la réaction de Heck intramoléculaire.

2. Réaction de Heck intramoléculaire

Le dérivé iodé **73**, préparé en plus grande quantité, a servi à la mise au point de cette réaction.

a. Conditions classiques de couplage de Heck

Notre étude a débuté par la mise en œuvre de conditions fréquemment utilisées et particulièrement performantes pour les couplages de Heck inter- et intramoléculaires dans la littérature. Quelques résultats significatifs sont consignés dans le tableau suivant (Tableau 26).



73 **75**

Entrée	Catalyseur	Conditions	Conv (%)
1	$PdCl_2$/TPPTS (1/3)	NEt(*i*-Pr)$_2$, CH_3CN/H_2O (6 :1) 80°C, 48h	0
2	$Pd(OAc)_2$ / PPh_3 (1/2)	K_2CO_3, *n*-Bu_4NHSO_4 CH_3CN/H_2O (10 :1) 80°C, 4 jours	0
3	$Pd_2(\mu\text{-}OAc)_2$[o-(P(*o*-tol)$_2$)CH_2-C_6H_4]$_2$	*n*-Bu_4NOAc, $CH_3CN/DMF/H_2O$ (5 :5 :1) 120°C, 48h	100[a]
4	$PdCl_2(PPh_3)_2/PPh_3$ (1/3)	K_2CO_3, DMF, 90°C, 48h	50
5	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ (1/3)	TMG, CH_3CN, 80°C, 48h	100[a]
6	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ (1/3)	NEt_3, CH_3CN, 80°C, 48h	<100
7	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ (1/3)	NEt(*i*-Pr)$_2$, CH_3CN, 80°C, 48h	100

a) dégradation.

Tableau 26

Nous avons tout d'abord utilisé les conditions de Heck en milieu organoaqueux développées au laboratoire[152] (entrée 1, Tableau 26). Après 48h à 80°C, aucune conversion du substrat n'a été observée. Les conditions de Jeffery (entrée 2, Tableau 26),[153] performantes dans le cas des réactions de Heck intermoléculaire entre un dérivé iodé et un acrylate, ne permettent pas de cycliser le substrat. Le catalyseur de Herrmann et Beller (entrée 3, Tableau 26), utilisé efficacement pour la cyclisation de la (-)-céphalotaxine,[154] n'a conduit qu'à des produits de dégradation. Les conditions décrites par Ishibashi et Ikeda (entrée 4, Tableau 26) pour la synthèse de la désoxypodophyllotoxine ont conduit à un mélange de produit difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice. Une analyse GC/MS ayant permis de détecter le produit cyclisé, nous avons alors étudié l'influence de la base en utilisant un système catalytique $Pd(OAc)_2/PPh_3$ (1/3). L'essai en présence de la tétraméthylguanidine (TMG) n'a conduit qu'à des produits de dégradation (entrée 5, Tableau 26). Le dérivé iodé a pu être cyclisé partiellement en présence de triéthylamine (entrée 6, Tableau 26) et totalement en présence de diisopropyléthylamine (entrée 7, Tableau 26). L'analyse du composé obtenu en RMN du proton montre toutefois qu'il ne s'agit pas du produit de cyclisation 6-*endo*-trig attendu mais le composé **76**, résultant d'une réaction de type 5-*exo* (Schéma 134).

[152] a) Genêt, J.-P. ; Blart, E. ; Savignac, M. *Synlett* **1992**, 715. b) Lemaire-Audoire, S. *Thèse de Doctorat de l'Université Paris VI* **1996**.
[153] Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3051.
[154] Tietze, L. F. ; Schirock, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10264.

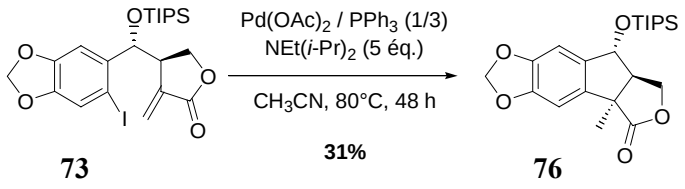
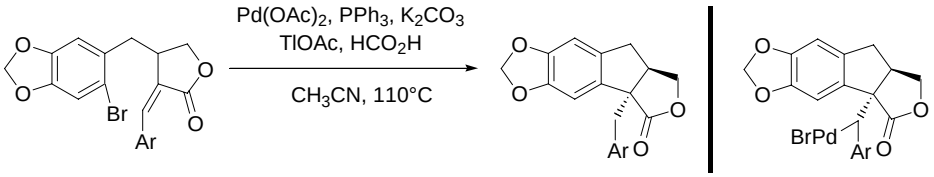


Schéma 134

Un composé de ce type avait également été obtenu par l'équipe d'Ikeda en présence d'acide formique et d'acétate de thallium. D'après les auteurs, l'espèce alkylpalladium réagit avec l'acide formique pour former un hydrure de palladium qui, après élimination réductrice fournit le tétracycle à 5 chaînons (Schéma 135).



Ar = 3,4,5-triméthoxyphényle

Schéma 135

Dans notre cas, la diisopropyléthylamine peut jouer ce rôle. En effet, après l'addition oxydante et l'étape d'insertion, la formation de l'intermédiaire R-Pd-H serait favorisée par l'élimination d'un hydrure au niveau d'un groupement isopropyle de l'amine. L'élimination réductrice conduirait ensuite au dérivé **76** (Schéma 136).[155]

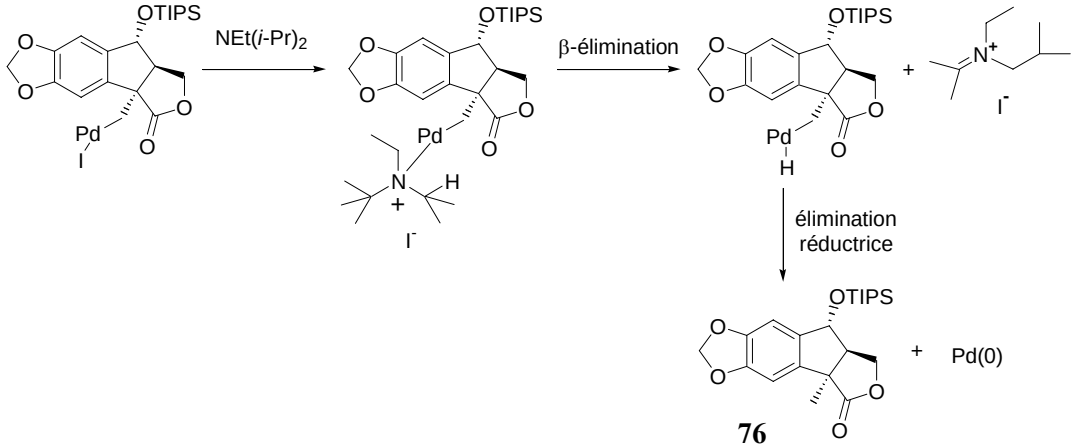


Schéma 136

Les conditions réactionnelles décrites ci-dessus ont été testées sur le dérivé iodé **73**, précurseur de la podophyllotoxine. De manière tout à fait surprenante, le composé **76** n'a pas été le seul produit isolé de la réaction. Après une étape délicate de séparation sur gel de silice des deux composés de rapports frontaux proches, le dérivé **75**, produit de la réaction 6-*endo*, a également été obtenu avec 10% de rendement (Schéma 137).

[155] a) Murahashi, S.-I. ; Hirano, T. ; Yano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 348. b) Guram, A. S. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348.

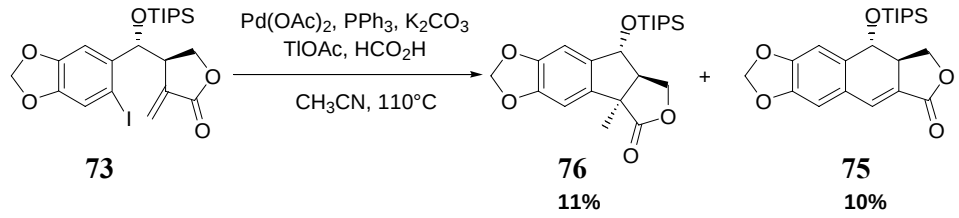


Schéma 137

Ce résultat mettait l'accent sur l'importance de l'acétate de thallium dans cette réaction. Ce sel, tout comme les sels d'argent, permet vraisemblablement de former des espèces organométalliques cationiques dans le milieu réactionnel.[156] Il semble que la formation de telles espèces favorise la voie 6-*endo*, alors que la présence d'un donneur d'hydrure dans le milieu permet au système d'évoluer selon le mécanisme 5-*exo*. Nous nous sommes demandés si l'utilisation de sels de thallium en l'absence de donneur d'hydrure ne pouvait pas s'avérer performante.

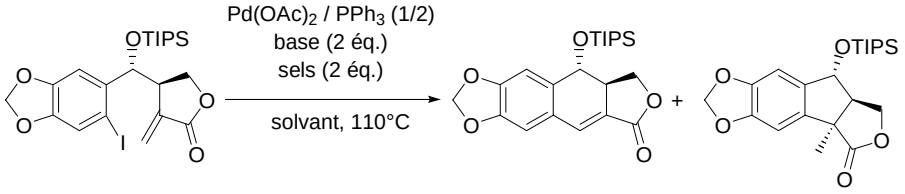
b. Optimisation des conditions de cyclisation de type 6-*endo*

Nous avons étudié un système catalytique $Pd(OAc)_2$/TlOAc en présence de différentes bases et de divers ligands. Les quantités de catalyseur ont été ajustées afin d'obtenir des conversions totales dans des temps raisonnables.

Influence de la base

Nous avons tout d'abord testé le système catalytique $Pd(OAc)_2/PPh_3$ en présence de différentes bases. Une fois la réaction terminée et après filtration sur gel de Florisil, l'analyse du brut réactionnel en RMN ^1H permet de déterminer le rapport **75**/**76** (Tableau 27).

[156] a) Grigg, R. ; Loganathan, V. ; Sukirthalingam, S. ; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6573. b) Grigg, R. ; Loganathan, V. ; Santhakumar, V. ; Sridharan, V. ; Teasdale, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 687. c) Chida, N. ; Ohtsuka, M. ; Ogawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4525. d) Grigg, R. ; Fretwell, P. ; Meerholtz, C. ; Sridharan, V. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 359. e) Tietze, L. F ; Schimpf, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 1089.



73 **75** **76**

Entrée	Cat. (% mol.)	Base	Sel	Solvant	Temps (h)	Rdt[a] (conv) (%)	75/76
1	30	K_2CO_3	TlOAc	CH_3CN	26	25 (100)	50/50
2	20	K_2CO_3	TlOAc	dioxane	23	57 (100)	25/75
3	40	PMP	TlOAc	CH_3CN	28	70(100)	90/10
4	35	-	Ag_2CO_3	dioxane	26	50(100)	50/50

a) rendement brut.

Tableau 27

En présence de carbonate de potassium dans l'acétonitrile la réaction n'est pas sélective puisque les deux isomères sont obtenus dans un rapport 50/50 (entrée 1, Tableau 27). Employé comme solvant de réaction, le dioxane permet d'abaisser le taux catalytique employé mais la sélectivité de la réaction est alors en faveur du cycle à 5 chaînons **76** (entrée 2, Tableau 27). L'utilisation d'une base organique qui ne possède pas d'hydrogène labile, la *N*,2,2,5,5-pentaméthylpipéridine (PMP), permet d'augmenter considérablement la sélectivité en faveur du composé **75** (entrée 3, Tableau 27). Le carbonate d'argent, en l'absence d'une base supplémentaire, conduit à une perte de sélectivité (entrée 4, Tableau 27).

L'utilisation d'acétate de thallium et de PMP permet d'obtenir les meilleurs résultats en terme de rendement et de sélectivité. Nous nous sommes alors tournés vers la recherche d'une phosphine et d'un solvant appropriés.

Utilisation d'une diphosphine et influence du solvant

Etant donné que l'utilisation de la triphénylphosphine ne conduit pas à une sélectivité totale en faveur du précurseur de la podophyllotoxine, nous avons choisi de tester deux diphosphines qui se sont avérées performantes dans les réactions de Heck intramoléculaires (Schéma 138).[157] Nous avons également testé l'efficacité de ces phosphines dans différents solvants (Tableau 28).

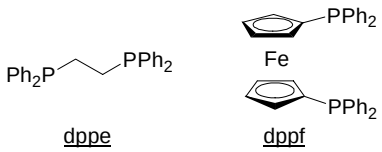
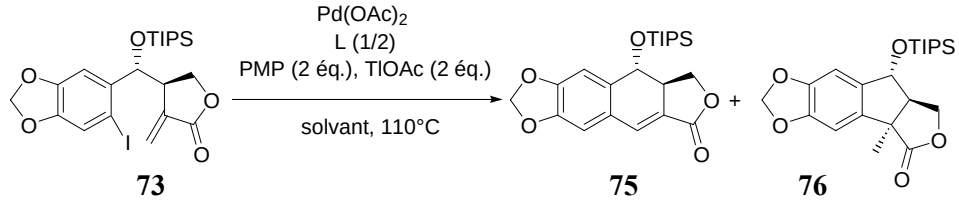


Schéma 138

[157] a) Gras, E. ; Guillou, C. ; Thal, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9243. b) Boyes, A. L. ; Butler, I. R. ; Quayle, S. C. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7763.



73 **75** **76**

Entrée	Cat. (% mol.)	Solvant	L	Temps (h)	Rdt[a] (conv) (%)	75/76
1	30	CH_3CN	dppe	22	/(50)	100/0
2	20	CH_3CN	dppf	17	/(50)	100/0
3	20	toluène	dppe	25	44 (100)	80/20
4	30	toluène	dppf	21	49 (100)	80/20
5	20	DMA[b]	dppe	4	/(70)	50/50
6	20	DMF	dppe	19	32 (100)	60/40[c]
7	20	dioxane	dppf	23	85 (100)	100/0
8	20	dioxane[d]	dppf	23	/(60)	100/0

a) rendement brut. b) 130°C. c) présence de produits de dégradation. d) essai sans PMP.

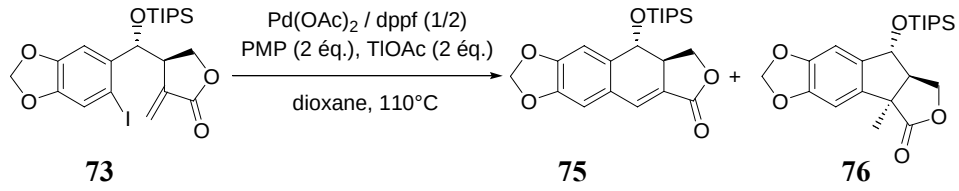
Tableau 28

Dans l'acétonitrile, la sélectivité est totale en faveur du composé **75** en présence des diphosphines dppe et dppf, mais les conversions restent modestes (entrées 1 et 2, Tableau 28). L'utilisation d'un autre précurseur du palladium ($Pd(dba)_2$) conduit en présence du ligand dppf aux mêmes résultats et ne permet pas d'augmenter la conversion. Dans le toluène à 110°C, en présence de 20 à 30% molaire de catalyseur, la conversion est totale avec les ligands dppe et dppf mais le rapport **75**/**76** diminue (entrées 3 et 4, Tableau 28). L'utilisation de solvants polaires comme le DMA ou le DMF avec le ligand dppe se traduit par une perte de sélectivité importante (entrées 5 et 6, Tableau 28). Les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant le ligand dppf dans le dioxane à 110°C (entrée 7, Tableau 28). Le cycle à 6 chaînons est isolé avec un très bon rendement. Lorsque le TlOAc est utilisé à la fois comme base et comme additif la conversion n'atteint que 60 % (entrée 8, Tableau 28).

L'utilisation du système catalytique $Pd(OAc)_2$/dppf en présence de thallium permet donc d'obtenir sélectivement et avec un bon rendement le dérivé tétracyclique **75**. Toutefois, le taux catalytique nécessaire à l'accomplissement de cette réaction restant élevé, des études sur la concentration du milieu réactionnel ont également été menées.

Influence de la concentration

Toutes les conditions réactionnelles décrites jusqu'ici correspondaient à une concentration de 0,1M en substrat au début de la réaction. En augmentant la concentration du milieu réactionnel, le taux de catalyseur nécessaire à la réaction pourrait être diminué. Les résultats obtenus en faisant varier la concentration sont consignés dans le tableau ci-après (Tableau 29).



73 **75** **76**

Entrée	Cat. (% mol.)	Concentration	Temps (h)	Conv (%)	75/76
1	20	0,1M	23	100	100/0
2	10	0,2M	26	85	50/50
3	10	0,3M	25	100	50/50
4	10	0,4M	39	75	50/50
5	15	0,4M	45	100	50/50

Tableau 29

Comme nous l'avions prévu, en concentrant le milieu réactionnel, le taux catalytique nécessaire à l'obtention d'une conversion totale diminue (entrées 1-5, Tableau 29). Néanmoins, la formation du composé **76** devient compétitive puisqu'un rapport de 1/1 est obtenu à des concentrations de 0,2 à 0,4M (entrées 2-5, Tableau 29).
Cette influence si importante de la concentration sur la sélectivité peut être rapprochée des observations de l'équipe de Keay (Schéma 139).[158] En effet, les auteurs ont montré que la PMP pouvait intervenir dans une réaction de Heck en cascade en entrant en jeu dans un mécanisme de transfert d'hydrure.

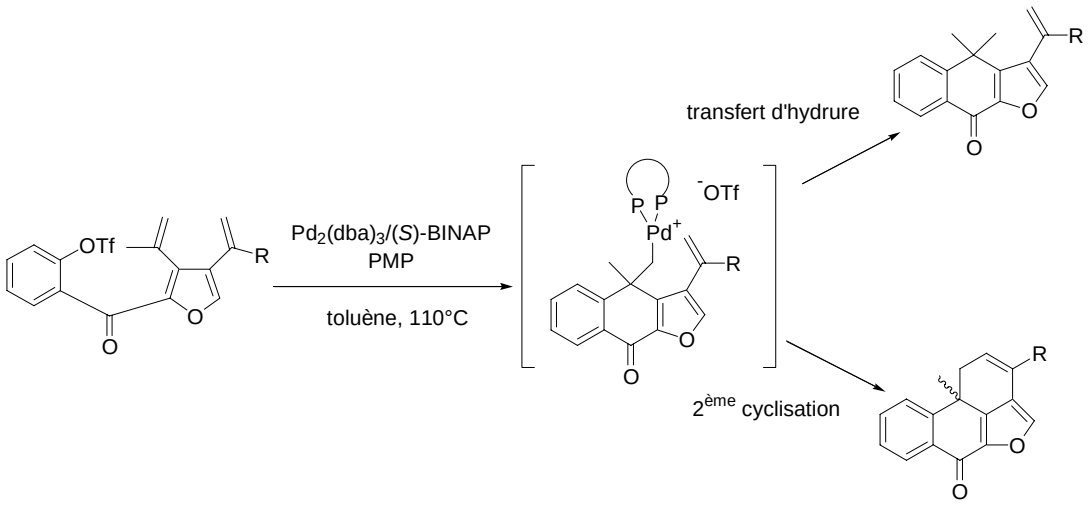


Schéma 139

Dans notre cas, augmenter la concentration en dérivé iodé revient à augmenter également la concentration en amine. Plus la concentration en PMP est élevée, plus celle-ci est susceptible de transférer un hydrure à l'alkylpalladate intermédiaire : le cycle à 5 chaînons peut alors être formé.

[158] Lau, S. ; Andersen, N. ; Keay, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 181.

Finalement les conditions de cyclisation donnant les résultats les plus satisfaisants sont les suivantes : $Pd(OAc)_2$ (20% mol.), dppf (40% mol.), PMP (2 éq.), TlOAc (2 éq.), dioxane, 110°C et [substrat] = 0,1 M.[159]
Ayant mis au point des conditions performantes pour la formation du cycle à 6 chaînons, l'éther silylé **74** a également été engagé dans la réaction de Heck. L'utilisation des conditions décrites ci-dessus a permis d'obtenir le dérivé tétracyclique **77** attendu sélectivement avec un rendement plus modeste de 45% (Schéma 140).

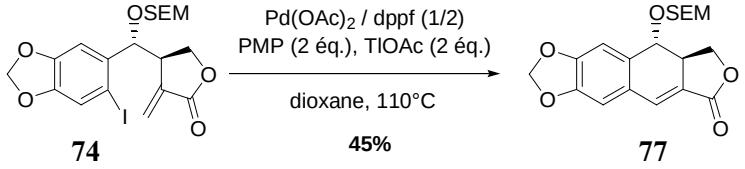


Schéma 140

c. Hypothèses mécanistiques

Considérant les problèmes de régiosélectivité que nous avons observés dans la réaction de Heck et l'influence importante des sels de thallium, nous pouvons envisager les deux mécanismes suivants : l'un en l'absence de thallium (Schéma 141), l'autre en présence d'acétate de thallium (Schéma 143).

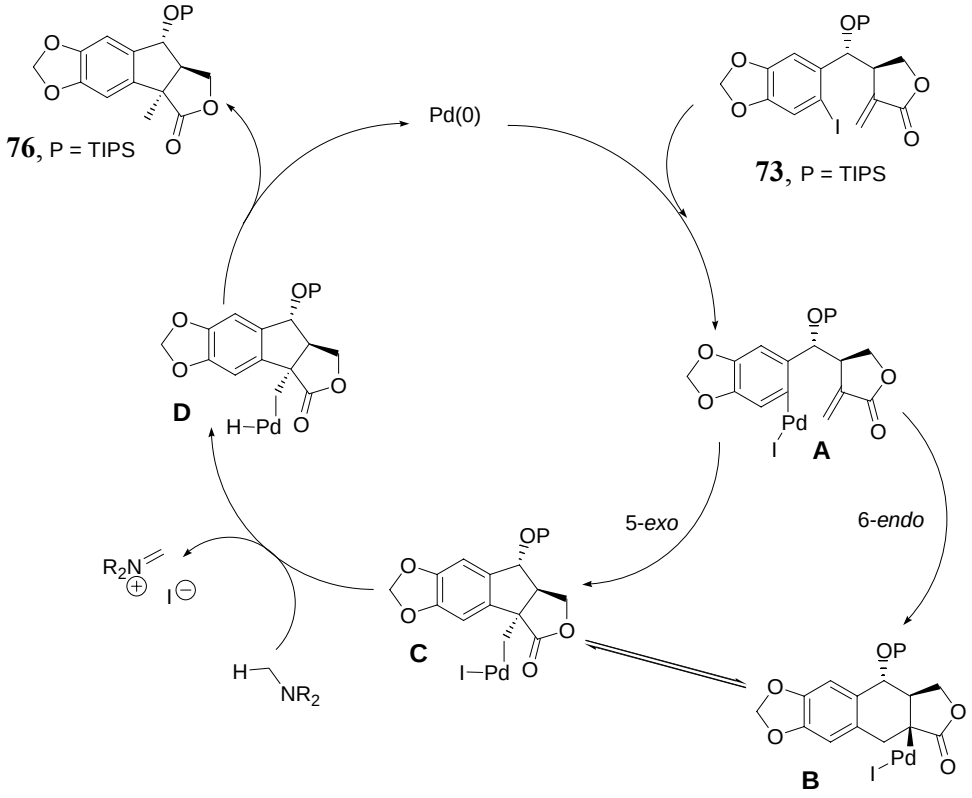


Schéma 141

[159] Charruault, L.; Michelet, V.; Genêt, J.P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4757.

Le dérivé iodé subit l'addition oxydante du palladium pour conduire à l'arylpalladate **A**. La réaction peut alors suivre deux voies : la cyclisation 6-*endo* conduit à l'intermédiaire **B** tandis que le mécanisme 5-*exo* fournit l'intermédiaire **C**. Ces deux espèces organométalliques sont en équilibre.
Des études de modélisation moléculaire (logiciel CAChe, méthode MM2)[160] sur l'intermédiaire **B** protégé sous forme d'éther silylé TIPS semblent indiquer qu'aucun des deux hydrogènes portés par le carbone en β du palladium n'est en position favorable pour l'élimination. La figure suivante comporte deux vues de l'intermédiaire **B** modélisé dans lesquelles les deux atomes d'hydrogène susceptibles d'être éliminés sont représentés en jaune (Schéma 142). La première vue montre le squelette aryltétraline quasiment de face tandis que la deuxième est placée dans l'axe de la liaison C_1-C_2. Les groupements phényles de la triphénylphosphine, ainsi que les hydrogènes qui ne sont pas susceptibles d'intervenir dans la β-élimination, ont été omis pour plus de clarté.

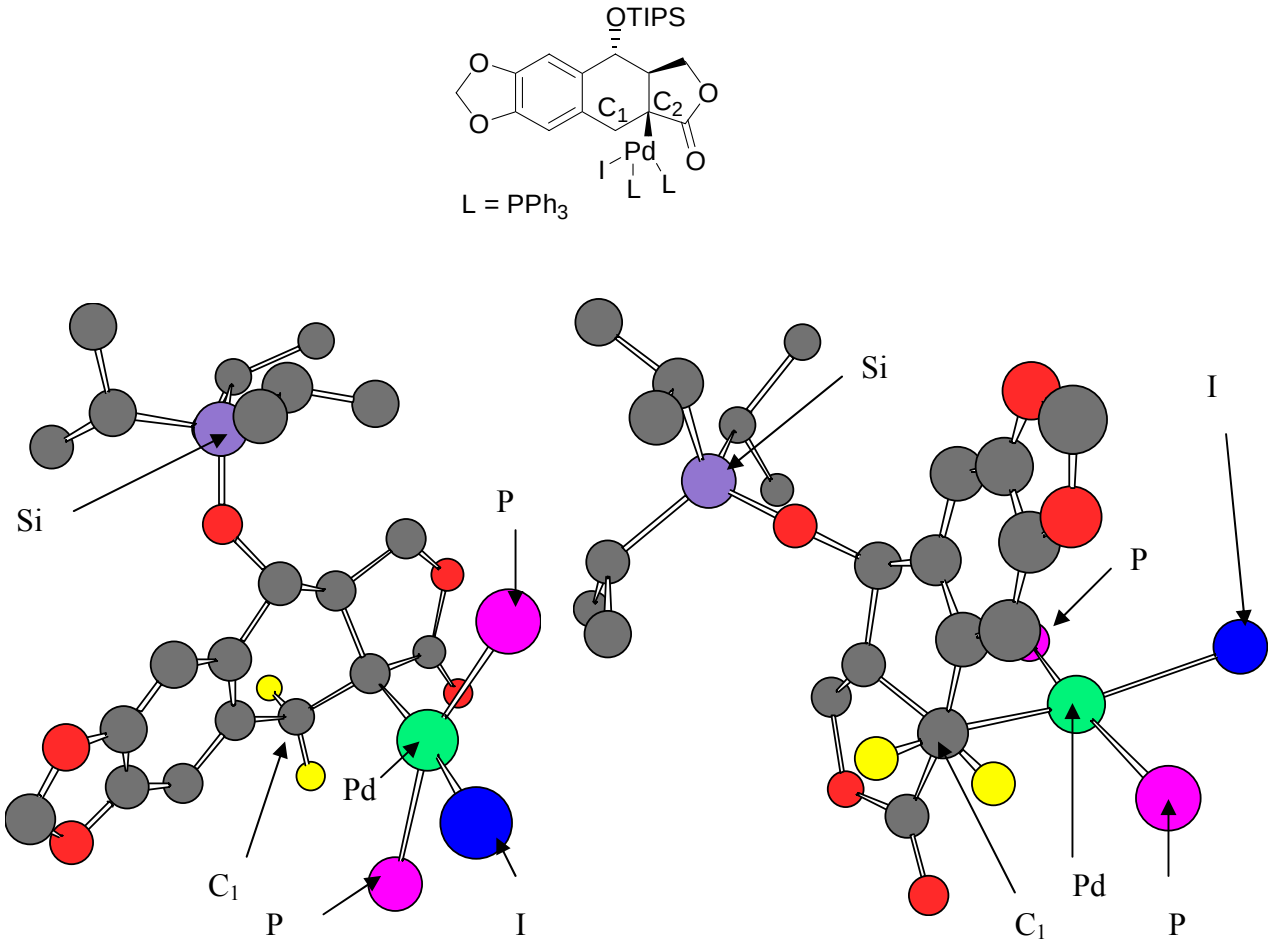


Schéma 142

Si la base organique présente dans le milieu posséde des atomes d'hydrogène en β de l'azote, l'intermédiaire **C** peut évoluer vers un hydrure de palladium **D** et conduire, après élimination réductrice, au dérivé résultant de la formation du cycle à 5 chaînons.

[160] Les études de modélisation moléculaire ont été effectuées dans le Laboratoire de Stéréochimie Organométallique dirigé par Mme Arlette Solladié-Cavallo.

En présence de sels de thallium (Schéma 143), le mécanisme proposé est très légèrement différent. L'arylpalladate **A** évolue vers l'espèce cationique **E**. Cet intermédiaire peut réagir selon les voies 6-*endo* (**B'**) ou 5-*exo* (**C'**). Contrairement à son analogue neutre **B**, l'espèce **B'** semble pouvoir réaliser une β-élimination pour conduire à l'aryltétraline désirée. Cet intermédiaire est en équilibre avec l'espèce **C'**. Si le milieu est concentré, la PMP est alors susceptible de participer à la formation d'un hydrure de palladium **D**. Les deux isomères à 6 et à 5 chaînons peuvent alors être isolés.

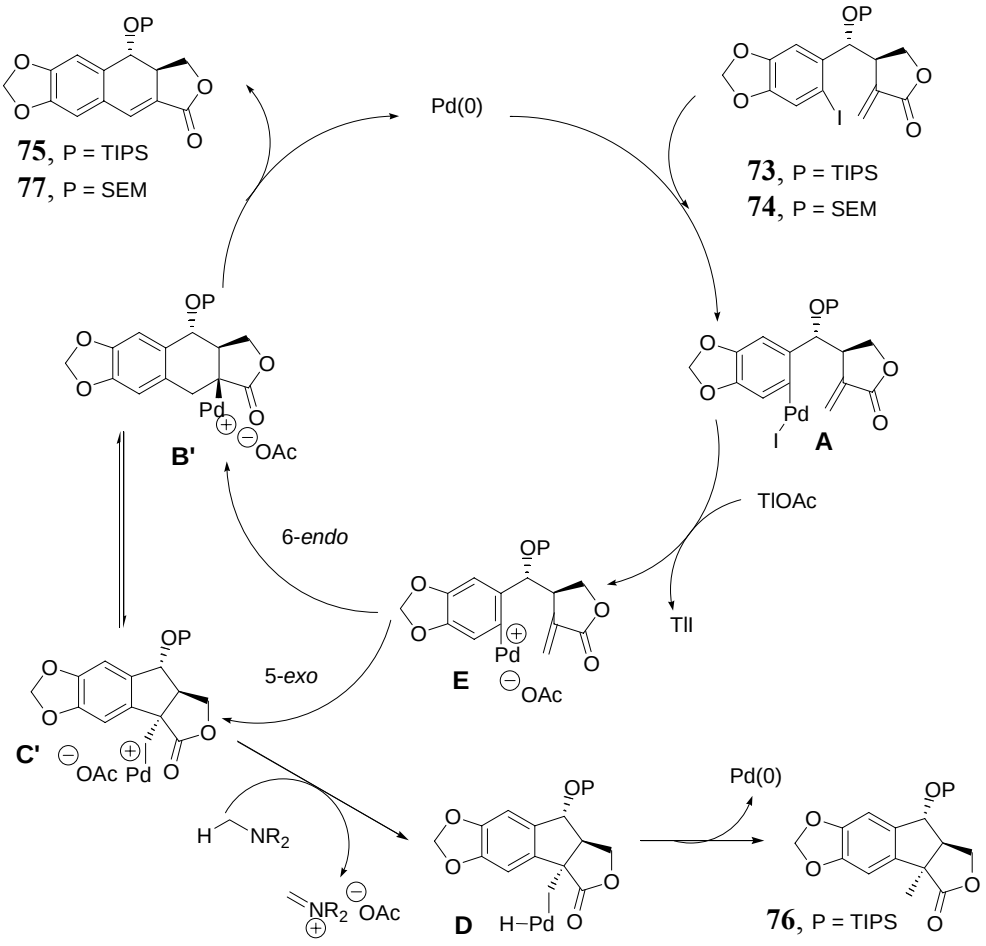


Schéma 143

3. Introduction du cycle E

Ayant obtenu le squelette aryltétraline de la podophyllotoxine, il nous restait encore à introduire le groupement 3,4,5-triméthoxyaryle. Nous avons envisagé différentes stratégies. Dans un premier temps, nous avons testé la possibilté d'introduire le cycle E sur les dérivés cyclisés **75** et **77** par des réactions d'addition 1,4, de Heck intermoléculaire ou encore des conditions radicalaires.

Introduction du cycle E sur le substrat cyclisé

Les deux dérivés tétracycliques **75** et **77** ont été engagés dans quelques réactions dont les conditions explicitées dans le tableau ci-dessous.

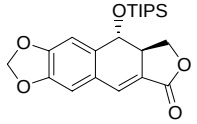
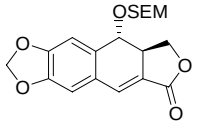
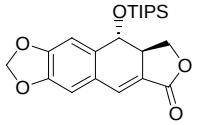
Entrée	Substrat		Conditions
1		**75**	3,4,5-triméthoxyphényllithium, $CuBr.Me_2S$
2	"	**75**	$PhB(OH)_2$, $Rh(acac)(C_2H_4)_2$, (*R*)-BINAP
3		**77**	$PhB(OH)_2$, $Rh(acac)(C_2H_4)_2$ (*R*)-BINAP
4		**75**	1-iodo-3,4,5-triméthoxybenzène, $PdCl_2$/TPPTS
5	"	**75**	1-iodo-3,4,5-triméthoxybenzène, $Pd(OAc)_2$/dppf
6	"	**75**	4-bromoacétophénone, $PdCl_2$/TPPTS
7	"	**75**	1-iodo-3,4,5-triméthoxybenzène, Bu_3SnH, AIBN

Tableau 30

Les cuprates sont parmi les réactifs les plus employés pour réaliser des additions 1,4.[161,162] Malheureusement, le cuprate préparé, dérivé du 3,4,5-triméthoxyphényllithium, n'a pas permis d'obtenir le produit d'addition 1,4 attendu (entrée 1, Tableau 30). Nous avons également engagé les deux tétracycles silylés, **75** et **77**, en présence du système catalytique $Rh(acac)(C_2H_4)_2$/(*R*)-BINAP et d'acide phénylboronique selon le protocole expérimental décrit par Hayashi.[163] Aucune conversion n'a été observée dans les deux cas (entrées 2 et 3, Tableau 30). Face à ces échecs, l'introduction du cycle E par une réaction de Heck intermoléculaire a été tentée. Que ce soit en milieu organoaqueux (entrée 4, Tableau 30) ou dans les conditions utilisées pour la réaction de Heck intramoléculaire (entrée 5, Tableau 30), aucune conversion du substrat n'est observée. Considérant que le dérivé iodé est particulièrement désactivé par la présence des groupements méthoxy, la 4-bromoacétophénone a également été utilisée comme réactif, dans le but de faciliter l'addition oxydante du palladium (entrée 6, Tableau 30), sans succès.[164] Enfin un essai d'introduction du cycle E dans des conditions radicalaires classiques a été mené.[165] Malheureusement, aucune conversion n'a été observée (entrée 7, Tableau 30).

[161] a) Abarbri, M. ; Dehmel, F. ; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7449. b) Abarbri, M. ; Thibonnet, J. ; Bérillon, L. ; Dehmel, F. ; Rottländer, M. ; Knochel, P. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4618. c) Varchi, G. ; Ricci, A. ; Cahiez, G. ; Knochel, P. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2727.
[162] Taber, D. ; Neubert, T. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 143.
[163] a) Takaya, Y. ; Ogasawara, M. ; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5579. b) Takaya, Y. ; Senda, T. ; Kurushima, H. ; Ogasawara, M. ; Hayashi, T. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1999**, *40*, 4047.
[164] Supposant que le groupement protecteur silylé génère un encombrement préjudiciable à la réaction, un essai a été conduit sur le substrat déprotégé sans succès. Seuls des produits de dégradation sont formés.
[165] Ward, D. E. ; Gai, Y. G. ; Lai, Y. *Synlett* **1996**, 261.

Parallèlement, une autre voie d'approche consistant à réaliser le couplage de Heck intermoléculaire avant la cyclisation a été initiée.

Introduction du cycle E sur le substrat non cyclisé

Nous avons tout d'abord tenté d'introduire le cycle aromatique sur les dérivés iodés **73** et **74**. Que ce soit en milieu organoaqueux ou en présence du système $Pd(OAc)_2/PPh_3$, le produit attendu n'a pas pu être obtenu.

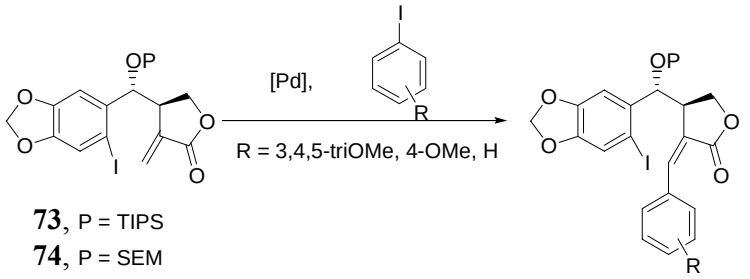


Schéma 144

En revanche, l'introduction d'un groupement *para*-anisyle sur les lactones **71** et **72** est possible en utilisant les conditions de réaction en milieu organoaqueux. Les produits attendus sont isolés avec des rendements modestes (Schéma 145).

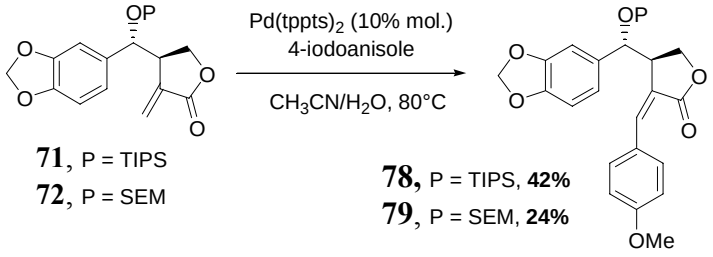
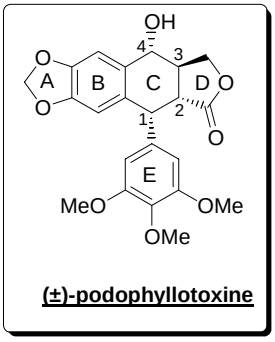


Schéma 145

Quelques essais de iodation du cycle aromatique méthylènedioxy ont alors été conduits mais n'ont malheureusement pas conduit au produit désiré.

C. Conclusion-perspectives

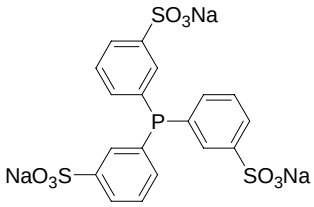


(±)-podophyllotoxine

Lors de notre étude sur la synthèse de la podophyllotoxine, nous avons donc mis au point une nouvelle voie performante d'accès au squelette aryltétraline. En effet l'utilisation de la réaction de carbohydroxypalladation permet d'accéder en une seule étape à un précurseur avancé possédant les trois cycles A, B et D et la fonction hydroxyle en position 4. La diastéréosélectivité totale de cette réaction permet d'introduire la stéréochimie relative 3,4-*trans*.
Nous avons également mis au point des conditions de réaction de Heck intramoléculaire efficaces pour former le cycle C. L'aryltétraline, précurseur de la podophyllotoxine est ainsi obtenue en 8 étapes à partir du pipéronal (14% de rendement global pour l'éther silylé TIPS). La stratégie basée sur l'introduction du cycle E en toute fin de synthèse n'a pour l'instant pas abouti et des conditions performantes d'addition sur une double liaison peu réactive restent à établir. L'introduction du cycle E sur le substrat non cyclisé pourrait s'avérer plus accessible.
Le développement d'une version asymétrique de l'hydroxycyclisation, sur les dérivés sulfonamides par exemple, ouvre la voie vers la synthèse de différents lignanes de la famille de la podophyllotoxine et en particulier à des analogues azotés en série chirale.

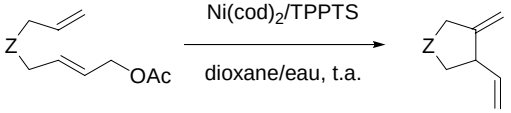
Partie V. Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés au développement des réactions de métallo-ène et de cyclisation d'énynes en milieu organoaqueux Pour cette étude, nous avons utilisé une monophosphine dont l'efficacité en catalyse homogène a été maintes fois démontrée : le ligand triphénylphosphinotrimétasulfonate de sodium (TPPTS), dérivé sulfoné de la triphénylphosphine.



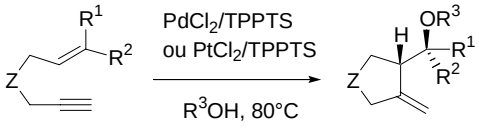
TPPTS

Nous avons ainsi montré que des réactions de métallo-ène pouvaient être effectuées dans des conditions très douces avec une grande efficacité grâce au système catalytique $Ni(cod)_2$/TPPTS.



Z = $C(CO_2Me)_2$, $C(SO_2Ph)_2$, $C(CN)_2$, NTs

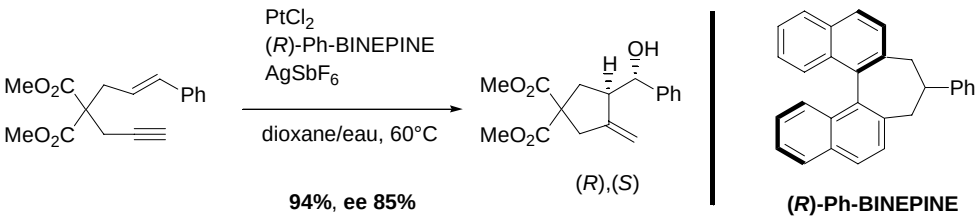
D'autre part, nous nous sommes intéressés à la réaction de carbohydroxypalladation découverte au laboratoire qui permet de réaliser simultanément la cyclisation et l'introduction diastéréosélective d'un groupement hydroxyle. Cette réaction a été étendue à divers substrats et, à l'aide du système $PdCl_2$/TPPTS, l'introduction d'un groupement méthoxy a été réalisée. Nous avons établi que des énynes carbonés et azotés pouvaient subir les mêmes transformations. En effet, les alcools et les éthers diversement fonctionnalisés sont obtenus diastéréosélectivement en présence du système catalytique $PtCl_2$/TPPTS.



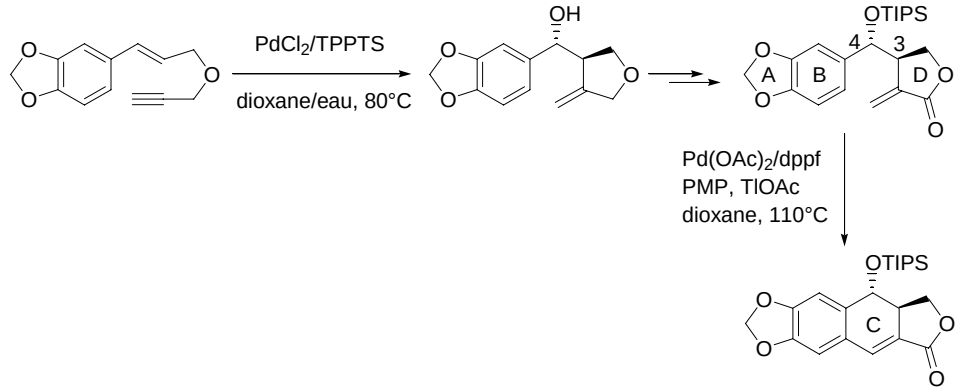
Z = O, $C(CO_2Me)_2$, NTs

R^3 = H, Me

La version asymétrique de cette réaction a été réalisée en associant le platine et différents ligands chiraux en présence de sels d'argent. L'utilisation d'une monophosphine atropoisomère, la Ph-BINEPINE, nous a permis d'obtenir jusqu'à 85% d'excès énantiomérique.



Enfin la réaction de carbohydroxypalladation a été utilisée avec profit dans une nouvelle approche synthétique de la podophyllotoxine. Cette réaction permet d'obtenir en une seule étape un précurseur avancé de ce lignane avec la stéréochimie relative correcte entre les centres 3 et 4. Le cycle C a été formé avec succès grâce à une réaction de Heck intramoléculaire. Jusqu'à présent, nous n'avons cependant pas pu introduire le cycle triméthoxyaryle sur le précurseur tétracyclique synthétisé.



Partie VI. Experimental section

Solvent purification

Ethers (tetrahydrofuran, diethylether) were distilled from sodium/benzophenone under argon atmosphere.
Dichloromethane (CH_2Cl_2), toluene and dimethylformamide (DMF) were distilled from calcium hydride under argon atmosphere.
Acetone was distilled from K_2CO_3.
Amines were distilled from KOH.
Solvents used in silica gel chromatographies were "analytical grade" and those used for extractions were "synthesis grade".

Reagent purification

Reagents were purchased from Acros, Aldrich and Avocado and used without purification unless otherwise stated.
If necessary, reagents were purified according to the methods described in the literature.[166]

Reactions

Reactions containing organometallic, air-sensible or water-sensible species were carried out in dried glassware under argon atmosphere, with degassed solvents.

Chromatography

Thin-layer Chromatographies (T.L.C.) were carried out on ready-for-use silica plates silica gel 60 F254 art. 5554 (Merck). Products were eluted with mixture of solvents (volume/volume) and were visualized with U.V. light (254nm) and developed with $KMnO_4$ (solution of potassium permanganate (6g), potassium carbonate (40g) and acetic acid (0.5 mL) in water (600 mL)).

Flash chromatography separations were made according to the method described by Still[167] on silica gel 0,040-0,063mm Art. 11567 (Merck) or Florisil gel 100-200 mesh (Avocado).

[166] Perrin, D. D.; Armarego, W.L.F. *Purification of laboratory chemicals*, 3rd Ed. pergamon press. **1988**.
[167] Still, W. C.; Khan, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

Analysis

Proton Nuclear Magnetic Resonance spectra (^{1}H NMR) were recorded at 200MHz, 300 MHz or 400MHz on a Brüker AC 200, Avance 300 or Avance 400 instrument. Chemical shifts (δ) were expressed in ppm with trimethylsilane (TMS) as external standard and the signal multiplicity was as follows : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, br. = broad, app. = apparent.

Carbon Nuclear Magnetic Resonance spectra (^{13}C NMR) were recorded at 50MHz, 75 MHz or 100MHz on a Brüker AC 200, Avance 300 or Avance 400 instrument. Chemical shifts (δ) were expressed in ppm with trimethylsilane (TMS) as external standard.

Mass spectra were accomplished by the ENSCP Mass Spectroscopy Service, on a Hewlett Packard HP 5989 A spectrometer *via* either direct introduction or GC/MS coupling with a Hewlett Packard HP 5890 class II fit with a Chrompack CPSi 15CB capillary column. Ionization was obtained either by electronic impact (EI) chemical ionization with ammonia (DCI/NH_3).

Infrared spectra (IR) were obtained on a Brüker FT IFS 48 instrument using either NaCl salt plates (thin films) or KBr pastilles.

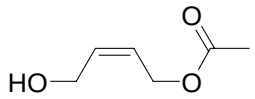
Elemental analyses were performed by the Regional Microanalyses Service, Pierre et Marie Curie University.
High resolution Mass Spectroscopy (HRMS) analyses were performed at the Ecole Normale Supérieure.
Melting points (m.p.) were determined in open capillary tubes with a Büchi apparatus.

Optical-rotation measurements were conducted on a Perkin-Elmer 241 polarimeter at 589 nm.

Determination of enantiomeric excesses

High Pressure Liquid Chromatography analyses (HPLC) were performed on Waters instruments (Waters 486 detector, 717 autosampler equipped with Daicel Chiralcel OA, OB, OD, OD-H, OJ and Chiralpak AD and AS-H).

(*Z*)-4-Acetoxybut-2-en-1-ol (5)



$C_6H_{10}O_3$
M = 130.14
Pale yellow oil

Under inert atmosphere (Ar) a solution (2.4M) of 9.8 g (0.12 mol, 1.1 eq., M = 78.5, d = 1.104) of acetyl chloride in anhydrous THF was slowly added at –10°C to a solution (1.2M) of 10g (0.11 mol, 1 eq.) of (*Z*)-but-2-ène-1,4-diol and 13.7 ml (0.17 mol, 1.5 eq., M = 79.10 ; d = 0.978) of pyridine in anhydrous THF. The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred overnight, quenched with 100 ml of 10% aqueous hydrochloric acid and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution then with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90 :10 to 80 :20) to give **5** as a pale yellow oil (6.14g, 41%). 3.43g of diacetate compound were also isolated (17%).

R_f = 0.36 (cyclohexane/EtOAc, 50 :50, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.90 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.66 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.06 (s, 3H).

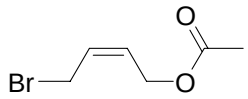
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

171.1 (C), 133.3 (CH), 125.3 (CH), 60.0 (CH_2), 58.2 (CH_2), 20.8 (CH_3).

IR (neat, cm^{-1}) : 3426 (ν OH), 1734 (ν C=O), 1605 (ν C=C), 1235,1028 (ν C-O).

EI-MS (m/z) : 131 $(M+H)^+$, 112 $(M-H_2O)^{+\cdot}$, 70 $(M-OAc)^+$.

(*Z*)-1-Acetoxy-4-bromo-but-2-ene (6)



$C_6H_9BrO_2$
M = 193.04
Pale yellow oil

Under inert atmosphere (Ar) 7.2 g (27.5 mmol, 1.2 eq., M = 262.3) of triphenylphosphane and 4.48 g (25.2 mmol, 1.1 eq., M = 178) of *N*-bromosuccinimide were quickly added at –30°C to a solution (0.46M) of 2.98 g (22.9 mmol, 1 eq.) of the acetate in anhydrous CH_2Cl_2. The mixture was stirred at –30°C for 4h, then allowed to warm to room temperature, quenched with saturated aqueous Na_2CO_3 solution and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous Na_2CO_3 solution then with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was diluted with Et_2O, filtered to eliminate Ph_3PO, concentrated under reduced pressure and then purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 80 :20) to give **6** as a pale yellow oil (2.45 g, 55%).

R_f = 0.6 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.92 (m, 1H), 5.69 (dt, J = 10.8, 6.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.8, 1.3 Hz, 2H), 4.02 (d, 2H ; J = 8.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.6 (C), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 59.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 20.8 (CH_3).

IR (neat, cm^{-1}) : 1740 (ν C=O), 1231 (ν C-O).

EI-MS (m/z) : 193 ($M^{+\cdot}$), 133 $(M\text{-OAc-H})^+$, 113 $(M\text{-Br})^+$.

General procedure for alkylation reactions (1)

Under inert atmosphere (Ar) NaH (1.1 eq., M = 24, 60 wt% in mineral oil) was added portionwise at 0°C to a solution of substrate (1 eq.) in anhydrous THF or DMF. The mixture was allowed to warm to room temperature, then the bromide (1.1 eq.) was slowly added. The mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction then quenched with water and extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 80 :20 to 95 :5) if necessary.

General procedure for alkylation reactions with palladium (2)

NaH (1 eq., M = 24, 60 wt% in mineral oil) was added portionwise at 0°C to a solution of allyl derivative (1 eq.) in anhydrous THF. The mixture was stirred at 0°C for 1h, then $Pd(dba)_2$ (0.05 eq., M = 567.9), triphenylphosphane (0.2 eq., M = 262.3) and a solution of bromide (1 eq.) in anhydrous THF were added. The mixture was stirred overnight at room temperature, then quenched with water and extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 80 :20).

General procedures for the ene reaction in organoaqueous medium (3)

$Ni(tppts)_3$ catalyst's preparation

Solvents were degassed prior to use. Under inert atmosphere (Ar) a solution of sodium borohydride (3 eq. / Ni, M = 37.8) in a mixture EtOH / H_2O (1 :1) (0.3M) was added very slowly at –10°C to a solution of $NiCl_2.6H_2O$ (10 mol%, M = 237.6) and TPPTS (50 mol%, M = 568, 33.3 wt% aqueous solution) in a mixture EtOH / H_2O (5 :3) (0.04M). The dark red solution was allowed to warm to room temperature for 3h. EtOH was removed or not under vacuo.

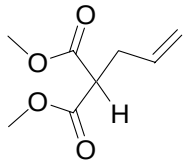
$Ni(cod)_2$-based catalyst's preparation

Solvents were degassed prior to use. Under inert atmosphere (Ar) a solution of $Ni(cod)_2$ (10 mol%, M = 275.07, weight under argon) and TPPTS (20 to 40 mol%, M = 568, 33.3 wt% aqueous solution) in water was stirred at 80°C for 30 minutes. The bloody red solution was allowed to cool to room temperature.

Ene reaction

The solution of diene (1 eq.) in 1,4-dioxane was added to the catalyst solution. The mixture was stirred at room temperature overnight, then filtered through a short pad of Florisil gel (EtOAc) and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90 :10 to 80 :20) if necessary.

Dimethyl 2-[prop-2-enyl] propanedioate (1)



$C_8H_{12}O_4$
M = 172.18
Pale yellow oil

Starting from 2.5 ml of dimethyl malonate (M = 132.12, d = 1.156), 962 mg of NaH and 1.9 ml of allyl bromide in 100 ml of anhydrous THF and following the general procedure for alkylation reactions (1), allylic compound **1** was obtained as a yellow oil (1.73 g, 46%).

R_f = 0.6 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)
5.77 (ddt, J = 17.1, 10.1, 6.8 Hz, 1H), 5.12 (dq, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (dq, J = 10.1, 1.2 Hz), 3.74 (s, 6H), 3.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.65 (ddt, J = 7.6, 6.8, 1.2 Hz, 2H).

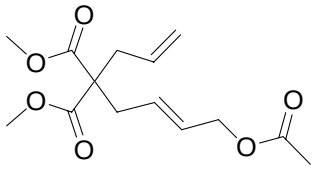
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)
169.1 (C), 133.7 (CH), 117.4 (CH_2), 52.3 (CH_3), 51.2 (C), 32.6 (CH_2).

IR (neat, cm^{-1}) : 1739 (ν C=O), 1644 (ν C=C), 1158 (ν C-O).

EI-MS (m/z) : 173 $(M+H)^+$,132 $(M\text{-allyl}+H)^+$, 113 $(M\text{-}CO_2Me)^+$.

Elementary analysis : Calcd : C (55.81%), H (7.02%).
Found : C (55.66%), H (7.11%).

Dimethyl 2-[(*E*)-4-acetoxy-but-2-enyl]-2-allyl-malonate (3)



$C_{14}H_{20}O_6$
M = 284.31
Yellow oil

Starting from 1.7 g of allyl derivative **1**, 434 mg of NaH, 280 mg de $Pd(dba)_2$, 518 mg de triphenylphosphane and 1.9 g of (*Z*)-1-acetoxy-4-bromo-but-2-ene in 65 ml of anhydrous THF and following the general procedure for alkylation reactions with palladium (2), diene **3** was obtained as a yellow oil (2.3 g, 82%).

R_f = 0.27 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.74-5.53 (m, 3H), 5.14 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.66-2.62 (m, 4H), 2.05 (s, 3H).

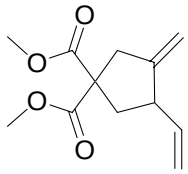
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.9 (C), 170.7 (C), 132.0 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 119.3 (CH_2), 60.0 (CH_2), 57.3 (C), 52.4 (CH_3), 37.0 (CH_2), 30.5 (CH_2), 20.8 (CH_3).

IR (neat, cm^{-1}) : 1737 (ν C=O), 1227 (ν C-O).

EI-MS (m/z) : 285 $(M+H)^+$, 225 $(M-OAc)^+$.

3-Exomethylene-1,1 bis(methoxycarbonyl)-4-vinylcyclopentane (12)



$C_{12}H_{16}O_4$
M = 224.25
Colorless oil

Starting from 210 mg of diene **3** in 1ml of 1,4-dioxane and 0.2 ml of an aqueous solution ([Ni] = 0.45M) of catalyst (TPPTS/[Ni] : 3/1) and following the general procedure for ene-reaction in organoaqueous medium with $Ni(cod)_2$-based catalyst (3), compound **12** was obtained as a colorless oil (151 mg, 92%).

R_f = 0.39 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.63 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.95 (dm, J = 17.1 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 13.0, 7.7 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 13.0, 11.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

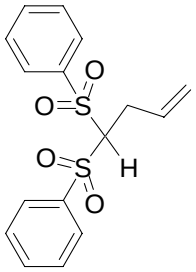
171.9 (C), 171.7 (C), 150.0 (C), 138.7 (CH), 115.8 (CH_2), 107.8 (CH_2), 58.2 (C), 52.5 (CH_3), 47.3 (CH), 40.0 (CH_2).

IR (neat, cm^{-1}) : 1736 (ν C=O),1658, 1640 (ν C=C), 1260, 1201, 1167 (ν C-O).

EI-MS (m/z) : 224 ($M^{+\cdot}$).

Elementary analysis : Calcd : C (64.27%), H (7.19%).
Found : C (64.14%), H (7.21%).

4,4-Bis(phenylsulfonyl)but-1-ene (2)



$C_{16}H_{16}O_4S_2$
M = 336.43
White solid

Starting from 1.47g of bis(phenylsulfonyl)methane (M = 296.37), 208 mg of NaH and 0.47 ml of allyl bromide in 20 ml of anhydrous DMF and following the general procedure for alkylation reactions (1), allylic compound **2** was obtained as a white solid (980 mg, 59%).

R_f = 0.35 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).
m.p. = 118°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

8.10-7.90 (m, 4H), 7.80-7.50 (m, 6H), 5.81 (ddt, J = 17.0, 10.3, 6.8 Hz, 1H), 5.06 (dq, J = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 5.03 (dq, J = 17.0, 1.3 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.93 (ddt, J = 6.8, 6.0, 1.3 Hz, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

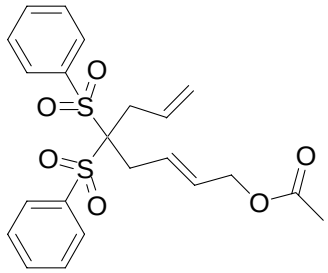
137.8 (C), 134.7 (CH), 132.3 (CH), 129.1 (CH), 126.9 (CH), 119.0 (CH_2), 83.5 (CH), 29.8 (CH_2).

IR (KBr, cm^{-1}) : 1643,1583 (ν C=C) ; 1311,1157 (ν SO_2).

EI-MS (m/z) : 337 $(M+H)^+$, 195 $(M-SO_2Ph)^+$.

Elementary analysis : Calcd : C (57.12%), H (4.79%).
Found : C (57.05%), H (4.85%).

(*E*)-1-Acetoxy-5,5-bis(phenylsulfonyl)octa-2,7-diene (4)



$C_{22}H_{24}O_6S_2$
M = 448.56
Orange oil

Starting from 637 mg of allyl sulfone **2**, 83.3 mg of NaH, 54.6 mg de $Pd(dba)_2$, 99.3 mg de triphenylphosphane and 366 mg of (*Z*)-1-acetoxy-4-bromo-but-2-ene in 25 ml of anhydrous THF and following the general procedure for alkylation reactions with palladium (2), diene **4** was obtained as a yellow oil (697 mg, 82%).

R_f = 0.37 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

8.06 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 7.77-7.56 (m, 6H), 6.03-5.90 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 5.31-5.15 (m, 2H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.05-2.99 (m, 4H), 2.08 (s, 3H).

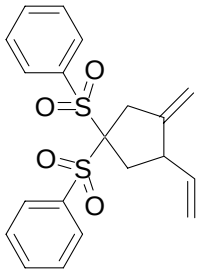
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.5 (C), 136.6 (C), 134.6 (CH), 131.4 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 126.3 (CH), 120.7 (CH_2), 89.9 (C), 64.2 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 20.8 (CH_3).

IR (neat, cm^{-1}) : 1739 (ν C=O), 1638,1588 (ν C=C), 1331,1311,1148 (ν SO_2).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 466 $(M+NH_4)^+$.

3-Exomethylene-1,1 bis(phenylsulfonyl)-4-vinylcyclopentane (13)



$C_{20}H_{20}O_4S_2$
M = 388.51
Yellow oil

Starting from 110 mg of diene **4** in 0.4ml of 1,4-dioxane, 0.24 ml of an aqueous solution ([Ni] = 0.1M) of catalyst (TPPTS/[Ni] : 3/1) and adding additionnal 0.2 ml of water and following the general procedure for ene-reaction in organoaqueous medium with $Ni(cod)_2$-based catalyst (3), compound **13** was obtained as a yellow oil (62 mg, 65%).

R_f = 0.54 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

8.06 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 7.78-7.56 (m, 6H), 5.55 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 2H), 4.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.38-3.30 (m, 3H), 2.77 (dd, J = 15.0, 8.6 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 15.0, 10.6 Hz, 1H).

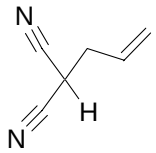
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

148.1 (C), 137.5 (CH), 136.5 (C), 136.1 (C), 134.7 (CH), 131.2 (CH), 128.8 (CH), 117.7 (CH_2), 108.7 (CH_2), 91.3 (C), 48.0 (CH), 38.0 (CH_2), 37.6 (CH_2).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 406 $(M+NH_4)^+$.

DCI/NH_3-HRMS : Calcd for $C_{20}H_{24}NO_4S_2$: 406.1147. Found : 406.1137.

2-Cyano-pent-4-enenitrile (7)



$C_6H_6N_2$
M = 106.13
Yellow oil

Under inert atmosphere (Ar) into a three-necked round bottom flask with a reflux condenser were introduced 5g (75.7 mmol, 2 eq., M = 66.06) of malononitrile, 3.3 ml (37.8 mmol, 1 eq., M = 120.98, d = 1.398) of allyl bromide and 976 mg (3 mmol, 0.04 eq., M = 322.38) of tetrabutyl ammonium bromide. The mixture was vigorously stirred at room temperature for 30 minutes then cooled to 0°C. 5.23 g (37.8 mmol, 1 eq. ; M = 138.21) of K_2CO_3 were added. The resulting mixture was vigorously stirred at room temperature for 15h then diluted with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95 :5 to 80 :20) to give **7** as a yellow oil (2.27 g, 56%).

R_f = 0.47 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.87 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 3.83 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

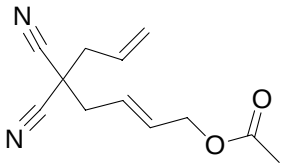
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

129.1 (CH), 122.3 (CH_2), 112.2 (C), 34.5 (CH_2), 22.8 (C).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 124 $(M+NH_4)^+$, 107 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_6H_7N_2$: 107.0609. Found : 107.0605.

(*E*)-1-Acetoxy-5,5-dicyano-octa-2,7-diene (8)



$C_{12}H_{14}N_2O_2$
M = 284.31
Yellow oil

Starting from 1.38 g of allyl nitrile **7**, 572 mg of NaH, 369 mg de $Pd(dba)_2$, 682 mg de triphenylphosphane and 2.51 g of (*Z*)-1-acetoxy-4-bromo-but-2-ene in 85 ml of anhydrous THF and following the general procedure for alkylation reactions with palladium (2), diene **8** was obtained as a yellow oil (1.96 g, 69%).

R_f = 0.4 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

6.02-5.71 (m, 3H), 5.48-5.38 (m, 2H), 4.66 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 7.2Hz, 2H), 2.07 (s, 3H).

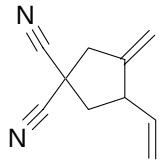
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.5 (C), 131.0 (CH), 128.2 (CH), 124.3 (CH), 123.3 (CH_2), 114.6 (C), 59.3 (CH_2), 40.8 (CH_2), 37.1 (C), 34.7 (CH_2), 20.7 (CH_3).

EI-MS (m/z) : 219 $(M+H)^+$, 159 $(M-OAc)^+$.

Elementary analysis : Calcd : C (66.04%), H (6.46%), N (12.83%).
Found : C (66.59%), H (6.52%), N (12.60%).

3-Exomethylene-1,1-dicyano-4-vinylcyclopentane (14)



$C_{10}H_{10}N_2$
M = 158.20
Yellow oil

Starting from 150 mg of diene **8** in 1 ml of 1,4-dioxane, 1 ml of an aqueous solution ([Ni] = 0.2M) of catalyst (TPPTS/[Ni] : 3/1) and following the general procedure for ene-reaction in organoaqueous medium with $Ni(cod)_2$-based catalyst (3), compound **14** was obtained as a yellow oil (55 mg, 51%).

R_f = 0.5 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

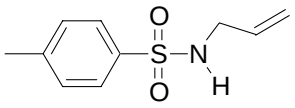
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.69 (m, 1H), 5.20-5.09 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.26 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.10 (dq, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.22 (dd, J = 13.0, 10.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)
155.4 (C), 139.9 (CH), 119.2 (C), 119.1 (C), 115.0 (CH_2), 109.1 (CH_2), 45.8 (CH), 42.1 (CH_2), 36.5 (CH_2), 27.9 (C).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 176 $(M+NH_4)^+$, 159 $(M+H)^+$.

***N*-(Prop-2-enyl)-*p*-toluenesulfonamide (9)**



$C_{10}H_{13}NO_2S$
M = 211,28
White solid

Under inert atmosphere (Ar) a solution (0.15M) of 28 g (0.15 mol, 1 eq., M = 190.6) of TsCl in CH_2Cl_2 was slowly added at 0°C to a (5M) solution of 11.2 ml (0.15 mol, 1 eq., M = 57.09, d = 0.763) of allylamine and 23 ml (0.165 mol, 1.1 eq., M = 101.19, d = 0.720) of triethylamine in CH_2Cl_2. The mixture was allowed to slowly warm to room temperature and, after completion of the reaction, filtered to eliminate solids. After washing solids with CH_2Cl_2, the combined organic layers were evaporated under reduced pressure to give **9** as a white solid (27.8 g, 88%).

R_f = 0.35 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).
m.p. = 62-64°C

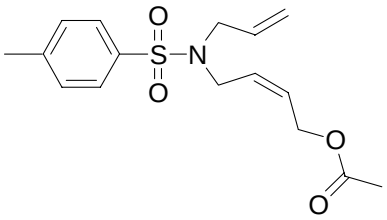
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz ; δ ppm)

7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.72 (ddt, J = 17.1, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 5.16 (dq, J = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (dq, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 4.95 (br. s, 1H), 3.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz ; DEPT ; δ ppm)

143.5 (C), 137.0 (C), 133.0 (CH), 129.7 (CH), 127.1 (CH), 117.6 (CH_2), 45.7 (CH_2), 21.5 (CH_3).

(*N*,*N*)-[Prop-2-enyl]-[(*Z*)-4-acetoxy-but-2-enyl]-*p*-toluenesulfonamide (10)



$C_{16}H_{21}NO_4S$
M = 323.41
Yellow oil

Starting from 1 g of allyl sulfonamide **9**, 379 mg of NaH and 1.09 g of (*Z*)-1-acetoxy-4-bromo-but-2-ene in 20 ml of anhydrous THF and following the general procedure for alkylation reactions (1), diene **10** was obtained as a yellow oil (717 mg, 47%).

R_f = 0.4 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

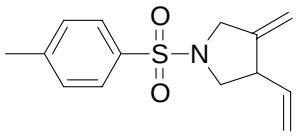
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz ; δ ppm)

7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.65-5.54 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 17.1, 1.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 10.1, 1.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.7 HZ, 2H), 3.85 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.6 (C), 143.4 (C), 137.1 (C), 132.8 (CH), 129.7 (CH), 129.1 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 119.0 (CH_2), 59.6 (CH_2), 49.9 (CH_2),43.6 (CH_2), 21.5 (CH_3), 20.8 (CH_3).

3-Exomethylene-4-vinyl-*N*-tosyl-pyrrolidine (15)



$C_{14}H_{17}NO_2S$
M = 263.36
Yellow oil

Starting from 130 mg of diene **10** in 0.4ml of 1,4-dioxane, 0.4 ml of an aqueous solution ([Ni] = 0.1M) of catalyst (TPPTS/[Ni] : 3/1) and following the general procedure for ene-reaction in organoaqueous medium with $Ni(cod)_2$-based catalyst (3), compound **15** was obtained as a yellow oil (47 mg, 45%). 45 mg (35%) of starting material was also recovered.

Rf = 0.5 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

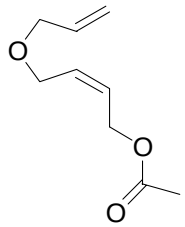
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz ; δ ppm)

7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.50 (ddd, J = 16.2, 10.8, 8.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.10 (d, 16.2 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 4.86 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 3.98 (dm, J = 14.1 Hz, 1H), 3.71 (dq, J = 14.1, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 9.1, 7.8 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.86 (app. t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz ; DEPT ; δ ppm)

146.6 (C), 143.7 (C), 135.6 (CH), 132.8 (C), 129.7 (CH), 127.8 (CH), 118.0 (CH_2), 108.2 (CH_2), 53.1 (CH_2), 51.9 (CH_2), 47.7 (CH_2), 21.5 (CH_3).

(*Z*)-1-Acetoxy-4-[propenyloxy]but-2-ene (11)



$C_9H_{14}O_3$
M = 170,21
Yellow oil

Starting from 2.53 g of (*Z*)-4-acetoxybut-2-en-1-ol, 856 mg of NaH and 1.68 ml of allyl bromide in 80 ml of anhydrous THF and following the general procedure for alkylation reactions (1), diene **11** was obtained as a yellow oil (833 mg, 28%).

Rf = 0.46 (cyclohexane/EtOAc, 85 :15, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

6.01-5.62 (m, 3H), 5.33-5.14 (m, 2H), 5.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.7 (C), 134.4 (CH), 130.7 (CH), 128.4 (CH), 117.2 (CH_2), 71.2 (CH_2), 65.4 (CH_2), 60.2 (CH_2), 20.8 (CH_3).

General procedure for the Williamson reaction (4)

Under inert atmosphere a solution of alcohol (1 eq.), NaI (0.1 eq., M = 149.89), *n*-Bu_4NHSO_4 (0.4 eq., M = 339.53) and propargyl bromide (1.1 eq., M = 118.96, d = 1.335 ; 80 wt% solution in toluene) in anhydrous THF was vigorously strirred at room temperature. Freshly powdered KOH (M = 56.106) was added regularly until completion of the reaction. The reaction mixture was then quenched with water and extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 80 :20 to 90 :10) if necessary.

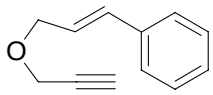
General procedure for the palladium or platinum-catalyzed methoxy- and hydroxycyclization of enynes with TPPTS (5)

A mixture of enyne (1 eq.), $PdCl_2$ (M = 177.3) or $PtCl_2$ (M = 266.0) (5 or 10 mol%) and TPPTS (M = 568, 3 eq./metal) was degassed and stirred at 60-80°C in MeOH (screw-capped tube at 80°C) or 14% aqueous dioxane (1.75 ml solvent/ mmol starting material). After being cooled to room temperature the mixture was filtered through a short pad of Florisil gel (cyclohexane/EtOAc, 70 :30) and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified if necessary by Florisil gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90 :10).

General procedure for the enantioselective platinum-catalyzed methoxy- and hydroxycyclization of enynes with Ph-BINEPINE (6)

A mixture of enyne (1 eq.), $PtCl_2$ (M = 266.0) (5 or 10 mol%), (*R*)- or (*S*)-Ph-BINEPINE (M = 388.44, 3 eq./Pt) and $AgSbF_6$ (M = 343.61, 2.5 eq./Pt), was degassed and stirred at 60-80°C in MeOH (screw-capped tube at 80°C) or 14% aqueous dioxane (1.75 ml solvent/ mmol starting material). After being cooled to room temperature the mixture was filtered through a short pad of Florisil gel (cyclohexane/EtOAc, 70 :30) and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude product was purified if necessary by Florisil gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90 :10).

[3-(Prop-2-ynyloxy)-propenyl]-benzene (17)



$C_{12}H_{12}O$
M = 172,2
Yellow oil

Starting from 12.8 g of *trans*-3-phenyl-prop-2-en-1-ol (M = 134.17), 4.82 g of NaH and 11.7 ml of propargyl bromide in 250 ml of anhydrous THF and following the general procedure for alkylation reactions (1), ether **17** was obtained as a yellow oil (12.7 g, 77%).

R_f = 0.64 (cyclohexane/EtOAc, 50 :50, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

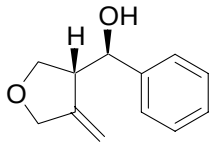
7.50-7.20 (m, 5H), 6.67 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.29 (dt, J = 15.9, 6.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

136.4 (C), 133.3 (CH), 128.5 (CH×2), 127.7 (CH), 126.4 (CH×2), 124.9 (CH), 79.6 (C), 74.4 (CH), 70.1 (CH_2), 56.9 (CH_2).

EI-MS (m/z) : 171 $(M-H)^+$.

4-[1-Hydroxy-phenylmethyl]-3-methylene-tetrahydrofuran (35)



$C_{12}H_{14}O_2$
M = 190.24
Yellow oil

Starting from 101 mg of enyne **17** and following the general procedure (5) using 10.4 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 100 mg of TPPTS in 1.03 ml of 14% aqueous dioxane at 80°C in 7h, compound **35** was obtained as a yellow oil (45 mg, 40%).

R_f = 0.28 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

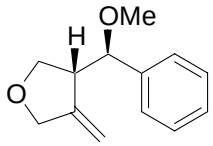
7.4-7.2 (m, 5H), 4.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.4-4.2 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.41 (d, J= 3.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

148.0 (C), 142.4 (C), 128.3 (CH×2), 127.6 (CH), 126.3 (CH×2), 106.2 (CH_2), 74.6 (CH), 71.8 (CH_2), 70.3 (CH_2), 51.0 (CH).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 208 $(M+ NH_4)^+$, 173 $(M-H_2O+H)^+$.

4-[1-Hydroxy-phenylmethyl]-3-methylene-tetrahydrofuran (36)



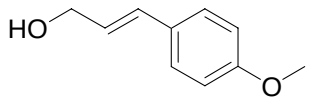
$C_{13}H_{16}O_2$
M = 204,26

Starting from 101 mg of enyne **17** and following the general procedure (5) using 10.4 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 100 mg of TPPTS in 1 ml of MeOH at 80°C in 24h, compound **36** was obtained in an unseparable 3/2 mixture with methyl cinnamyl ether **37** (92 mg).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.39-7.27 (m, 5H), 4.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.31-3.91 (m, 5H), 3.20 (s, 3H), 2.95 (m, 1H).

(*E*)-3-[4-Methoxy-phenyl]-prop-2-en-1-ol (19)



$C_{10}H_{12}O_2$
M = 164.20
Yellow oil

To a suspension of 1.2 g (32 mmol, 1.1 eq., M = 37.95) of $LiAlH_4$ in 80 of anhydrous THF was added at 0°C under inert atmosphere a solution (0.56M) of 5 g (28 mmol, 1 eq., M = 178.19) of 4-methoxy-cinnamic acid in anhydrous THF. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature, stirred until completion of the reaction, quenched at 0°C with 1 ml of water and 1ml of a 15% aqueous solution of NaOH, then filtered through a pad of Celite (CH_2Cl_2) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 80 :20 + 1% NEt_3) to give alcohol **19** a yellow oil (1.9 g, 41%).

R_f = 0.68 (cyclohexane/EtOAc, 50 :50, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

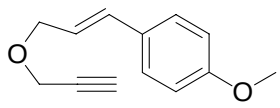
7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.25 (dt, J = 15.8, 5.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

159.2 (C), 129.2 (C), 130.8 (CH), 127.6 (CH), 126.2 (CH), 113.9 (CH), 63.7 (CH_2), 55.2 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 164 $(M)^+$, 147 $(M\text{-}H_2O+H)^+$.

1-Methoxy-4-[3-prop-2-ynyloxy-propenyl]-benzene (20)



$C_{13}H_{14}O_2$
M = 202.25
Yellow oil

Starting from 1.78 g of alcohol **19**, 162 mg of NaI, 1.47 g of *n*-Bu_4NHSO_4 and 1.33 ml of propargyl bromide in 50 ml of anhydrous THF and following the general procedure for Williamson reactions (4), ether **20** was obtained as a yellow oil (1.74 g, 79%).

R_f = 0.87 (cyclohexane/EtOAc, 50 :50, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.15 (dt, J = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.46 (t, J = 2.3 Hz, 1H).

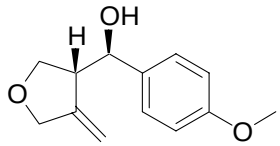
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

159.1 (C), 132.9 (CH), 129.0 (C), 127.5 (CH), 122.4 (CH), 113.7 (CH), 79.5 (C), 74.1 (CH), 70.1 (CH_2), 56.6 (CH_2), 54.9 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 203 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{13}H_{15}O_2$: 203.1072. Found : 203.1077.

4-[1-Hydroxy-(4-methoxy)phenylmethyl]-3-methylene-tetrahydrofuran (38)



$C_{13}H_{16}O_3$
M = 220.27
Yellow oil

Starting from 100 mg of enyne **20** and following the general procedure (5) using 8.8 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 84.2 mg of TPPTS in 0.86 ml of 14% aqueous dioxane at 80°C in 7,5h, compound **38** was obtained as a yellow oil (53 mg, 49%).

R_f = 0.30 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.00 (m, 1H).

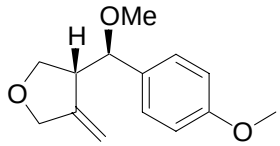
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

159.1 (C), 148.0 (C), 134.7 (C), 127.7 (CH), 113.7 (CH), 106.4 (CH_2), 74.4 (CH), 71.9 (CH_2), 70.6 (CH_2), 55.2 (CH_3), 51.1 (CH).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 220 $(M\text{-}H_2O+NH_4)^+$, 219 $(M\text{-}H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{13}H_{15}O_3$: 219.1021. Found : 219.1019.

4-[1-Methoxy-(4-methoxy)phenylmethyl]-3-methylene-tetrahydrofuran (39)



$C_{14}H_{18}O_3$
M = 234.29
Yellow oil

Starting from 100 mg of enyne **20** and following the general procedure (5) using 8.8 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 84.2 mg of TPPTS in 0.86 ml of MeOH at 80°C in 7h, compound **39** was obtained as a yellow oil (73 mg, 63%).

R_f = 0.84 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.36-3.92 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.95 (m, 1H).

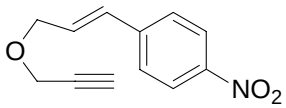
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

159.3 (C), 147.3 (C), 131.9 (C), 129.0 (CH), 113.5 (CH), 106.8 (CH_2), 84.1 (CH), 71.7 (2×CH_2), 56.5 (CH_3), 55.2 (CH_3), 50.9 (CH).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 252 $(M+NH_4)^+$, 235 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{14}H_{19}O_2$: 235.1334. Found : 235.1341.

1-Nitro-4-[3-(prop-2-ynyloxy)-propenyl]-benzene (22)



$C_{12}H_{11}NO_3$
M = 217,22
White solid

Starting from 2 g of *trans*-3-[4-nitro-phenyl]-prop-2-en-1-ol (M = 179.18), 167 mg of NaI, 1.51 g of *n*-Bu_4NHSO_4 and 1.37 ml of propargyl bromide in 40 ml of anhydrous THF and following the general procedure for Williamson reactions (4), ether **21** was obtained as a white solid (849 mg, 35%).

R_f = 0.4 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).
m.p. = 64-65°C.

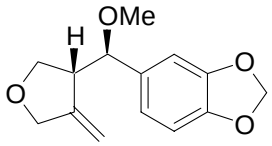
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

8.20-8.13 (m, 2H), 7.57-7.45 (m, 2H), 6.73 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.47 (dt, J = 16.1, 5.4Hz, 1H), 4.31-4.20 (m, 4H), 2.48 (m, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

146.9 (c), 143.0 (C), 130.1 (CH), 128.3 (CH), 126.9 (2×CH), 123.9 (2×CH), 79.3 (C), 74.8 (CH), 69.5 (CH_2), 57.5 (CH_2).

4-[1-Methoxy-(3,4-methylenedioxy)phenylmethyl]-3-methylene-tetrahydrofuran (41)



$C_{14}H_{16}O_4$
M = 248.27
Colorless oil

Starting from 153 mg of enyne **22** and following the general procedure (5) using 12.5 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 120 mg of TPPTS in 1.24 ml of MeOH at 80°C in 4h, compound **41** was obtained as a colorless oil (135 mg, 77%).

R_f = 0.6 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

6.82-6.68 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 4.81 (br.s, 1H), 4.29-4.26 (m, 3H), 4.16 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.90 (m, 1H).

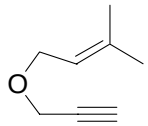
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

147.7 (C), 147.1 (C), 133.8 (C), 121.6 (CH), 107.5 (CH), 106.8 (CH_2), 100.9 (CH_2), 84.2 (CH), 71.5 (2×CH_2), 56.4 (CH_3), 50.8 (CH).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 266 $(M+NH_4)^+$, 249 $(M+H)^+$.

DCI/NH_3-HRMS : Calcd for $C_{14}H_{17}O_4$: 249.1127. Found : 249.1122.

2-Methyl-4-[prop-2-ynyloxy]-but-2-ene (23)



$C_8H_{12}O$
M = 124,18
Yellow oil

Starting from 3.1 ml of prop-2-yn-1-ol (M = 56.06, d = 0.960), 2.36 g of NaH and 6.9 ml of 4-bromo-2-methyl-but-2-ene (M = 149.04, d = 1.270) in 25 ml of anhydrous THF and following the general procedure for alkylation reactions (1), ether **23** was obtained as a yellow oil (6 g, 90%).

R_f = 0.9 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

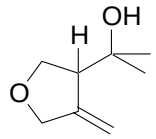
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.34 (tm, J = 7.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

138.2 (C), 120.0 (CH), 79.9 (C), 74.0 (CH), 65.8 (CH_2), 56.6 (CH_2), 25.6 (CH_3), 17.9 (CH_3).

4-[1-Hydroxy-1-methylethyl]-3-methylene-tetrahydrofuran (42)



$C_8H_{14}O_2$
M = 142,20
Yellow oil

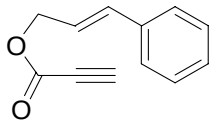
Starting from 105 mg of enyne **23** and following the general procedure (5) using 15 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 433 mg of TPPTS in 1.4 ml of 14% aqueous dioxane at 80°C in 20h, compound **42** was obtained as a yellow oil (60 mg, 50%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.17 (br. s, 1H), 5.09 (br. s, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 143 $(M+H)^+$.

[3-(Prop-1-oxo-2-ynyloxy)-propenyl]-benzene (18)



$C_{12}H_{10}O_2$
M = 186,21
Yellow oil

Under inert atmosphere (Ar) to a solution (3.5 M) of 1.76 ml (28.5 mmol, 1eq., M = 70.05, d = 1.130) of prop-2-ynoic acid and 3.68 ml (28.5 mmol, 1 eq., M = 134.18, d = 1.040) of 3-phenyl-prop-2-en-1-ol in anhydrous Et_2O was slowly added at –20°C a solution of 6 g (29.1 mmol, 1.02 eq., M = 206.33) of DCC and 118 mg (0.96 mmol, 0.03 eq., M = 122.17) of DMAP in 35 ml of anhydrous Et_2O. The mixture was stirred until completion of the reaction then allowed to warm to room temperature. The white solid was filtered off and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95 :5) to give **18** as a yellow oil (3.44 g, 65%).

R_f = 0.9 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

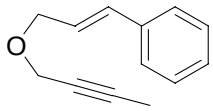
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.50-7.20 (m, 5H), 6.72 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.29 (dt, J = 15.8, 6.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

152.4 (C), 135.8 (C), 135.5 (CH), 128.5 (2×CH), 128.2 (CH), 126.6 (2×CH), 121.5 (CH), 74.8 (CH), 74.4 (C), 66.6 (CH_2).

[3-(But-2-ynyloxy)-propenyl]-benzene (24)



$C_{13}H_{14}O$
M = 186,25
Yellow oil

Starting from 1.07 ml of but-2-yn-1-ol (M = 70.09, d = 0.930), 630 mg of NaH and 2.32 ml of 1-bromo-3-phenyl-prop-1-ene (M = 197.07, d = 1.330) in 20 ml of anhydrous THF and following the general procedure for alkylation reactions (1), ether **24** was obtained as a yellow oil (2 g, 75%).

R_f = 0.6 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

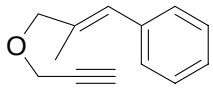
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.45-7.22 (m, 5H), 6.67 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.32 (dt, J = 15.9, 6.1Hz, 1H), 4.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 2.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

136.4 (C), 132.7 (CH), 128.2 (2×CH), 127.4 (CH), 126.2 (2×CH), 125.2 (CH), 82.3 (C), 74.8 (C), 69.8 (CH_2), 57.4 (CH_2), 3.3 (CH_3).

[2-Methyl-3-(prop-2-ynyloxy)-propenyl]-benzene (25)



$C_{13}H_{14}O$
M = 186,25
Yellow oil

Starting from 2 ml of *trans*-2-methyl-3-phenyl-prop-2-en-1-ol, 208 mg of NaI, 1.89 g of *n*-Bu_4NHSO_4 and 1.7 ml of propargyl bromide in 60 ml of anhydrous THF and following the general procedure for Williamson reactions (4), ether **25** was obtained as a yellow oil (2.05 g, 79%).

R_f = 0.8 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

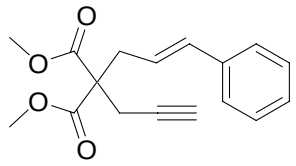
7.35-7.23 (m, 5H), 6.55 (br. s, 1H), 4.20 (br. s, 2H), 4.14 (br. s, 2H), 2.47 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 1.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

137.3 (C), 134.2 (C), 128.8 (2×CH), 128.0 (CH), 127.8 (2×CH), 126.5 (CH), 79.7 (C), 75.8 (CH_2), 74.3 (CH), 56.8 (CH_2), 15.5 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 204 $(M+NH_4)^+$, 186 $(M)^+$.

Dimethyl 2-[3-phenyl-allyl]-2-prop-2-ynyl malonate (26)



$C_{17}H_{18}O_4$
M = 286.33
Colorless oil

Starting from 5 ml (32.9 mmol, 1 eq., M = 170.17, d = 1.119) of propargyl dimethylmalonate in 90 ml of anhydrous THF, 1.45 g (36.2 mmol, 1.1 eq.) of NaH and 7.13 g (36.2 mmol, 1.1 eq., M = 197.07) of cinnamyl bromide in 10 ml of anhydrous THF and following the general procedure for alkylation reactions (1), enyne **26** was obtained as a colorless oil (8.98 g, 95%).

R_f = 0.42 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

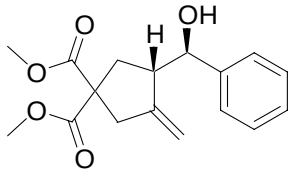
7.38-7.21 (m, 5H), 6.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.03 (dt, J = 15.7, 7.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.00 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 2.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.1 (C), 136.8 (C), 134.6 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 126.2 (CH), 123.0 (CH), 78.7 (C), 71.5 (CH), 57.1 (C), 52.7 (CH_3), 35.8 (CH_2), 22.8 (CH_2).

EI-MS (m/z) : 285 $(M-H)^+$, 167 $(M-2\times CO_2Me+H)^+$.

Dimethyl-4-[1-hydroxy-phenylmethyl]-3-methylene-cyclopentane-1,1-dicarboxylate (45)



$C_{17}H_{20}O_5$
M = 304.34
Pale yellow oil

Starting from 100 mg of enyne **26** and following the general procedure (5) using 6.2 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 179 mg of TPPTS in 0.61 ml of 14% aqueous dioxane at 80°C in 46h, compound **45** was obtained (28 mg, 26%) and diene **47** was also isolated.

Starting from 159 mg of enyne **26** and following the general procedure (5) using 14.8 mg (10 mol%) of $PtCl_2$ and 94.6 mg of TPPTS in 0.97 ml of 14% aqueous dioxane at 80°C in 4.5 days, compound **45** was obtained as a pale yellow oil (102 mg, 60%).

Starting from 44 mg of enyne **26** and following the general enantioselective procedure (6) using 2 mg (5 mol%) of $PtCl_2$, 8.9 mg of (*R*)-Ph-BINEPINE and 6.6 mg of $AgSbF_6$ in 0.28 ml of 14% aqueous dioxane at 60°C in 3.5 days, compound **45** was obtained as a pale yellow oil (44 mg, 94%).

R_f = 0.17 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.36-7.25 (m, 5H), 5.14 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.92 (q, J = 2.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

172.0 (C), 148.9 (C), 142.3 (C), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 125.8 (CH), 108.3 (CH_2), 74.0 (CH), 58.2 (C), 52.7 (CH_3), 49.7 (CH), 42.1 (CH_2), 33.7 (CH_2).

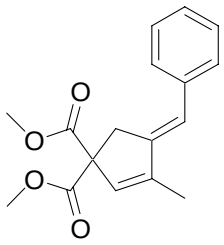
DCI/NH_3-MS (m/z) : 322 $(M+NH_4)^+$, 304 $(M-H_2O+NH_4)^+$, 287 $(M-H_2O+H)^+$.

DCI/NH_3-HRMS : Calcd for $C_{17}H_{24}NO_5$: 322.1654. Found : 322.1656.

$[\alpha]_D^{22}$ = +68.2 (c = 0.11, $CHCl_3$). **$[\alpha]_D^{22}$** = - 53.7 (c = 0.10, $CHCl_3$) with (*S*)-Ph-BINEPINE.

HPLC (Chiralcel OD-H, hexane/propan-2-ol (90 :10), 1ml/min, λ = 215 nm) : 13’9 and 17’5, e.e. = 85%.

Dimethyl (*E*)-3-benzylidene-4-methylcyclopent-2-ene-1,1-dicarboxylate (47)



$C_{17}H_{18}O_4$
M = 286.32
Colorless oil

Starting from 100 mg of enyne following the general procedure (5) using 6.2 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 179 mg of TPPTS in 0.61 ml of 14% aqueous dioxane at 80°C in 46h, compound **47** as a colorless oil (25 mg, 25%).

R_f = 0.42 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.44-7.19 (m, 5H), 6.32 (br. s, 1H), 5.98 (br. s, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.51 (br. s, 2H), 1.96 (s, 3H).

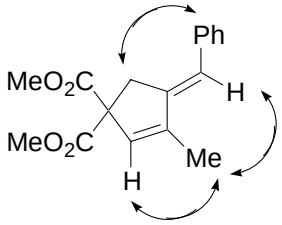
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

171.1 (C), 145.6 (C), 144.1 (C), 137.3 (C), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 126.5 (CH), 120.3 (CH), 64.3 (C), 52.8 (CH_3), 37.7 (CH_2), 12.9 (CH_3).

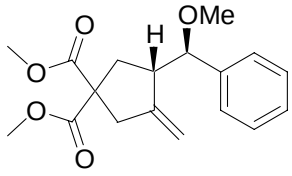
DCI/NH_3-MS (m/z) : 304 $(M+NH_4)^+$, 287 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{17}H_{19}O_4$: 287.1283. Found : 287.1284.

The structure of this compound was confirmed by COSY, NOESY, HMQC. The most significant NOE enhancements are shown below.



Dimethyl-4-[1-methoxy-phenylmethyl]-3-methylene-cyclopentane-1,1-dicarboxylate (46)



$C_{18}H_{22}O_5$
M = 318.37
Pale yellow oil

Starting from 115 mg of enyne **26** and following the general procedure (5) using 7.1 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 68.4 mg of TPPTS in 0.7 ml of MeOH at 80°C in 4.5 days, compound **46** was obtained as un unseparable (1/1) mixture with diene **47** (21%).

Starting from 139 mg of enyne **26** following the general procedure (5) using 12.9 mg (10 mol%) of $PtCl_2$ and 82.7 mg of TPPTS in 0.85 ml of MeOH at 80°C in 68h, compound **46** was obtained as a pale yellow oil (117 mg, 76%).

R_f = 0.38 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.34-7.24 (m, 5H), 4.93 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 2H).

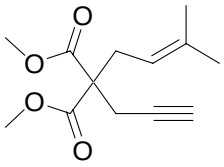
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

172.1 (C), 172.0 (C), 148.5 (C), 140.6 (C), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 108.4 (CH_2), 85.6 (CH), 58.6 (C), 57.2 (CH_3), 52.6 (CH_3), 49.3 (CH), 42.0 (CH_2), 35.3 (CH_2).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 336 $(M+NH_4)^+$, 319 $(M+H)^+$.

DCI/NH_3-HRMS : Calcd for $C_{18}H_{26}NO_5$: 336.1811. Found : 336.1815.

Dimethyl 2-[3-methyl-but-2-enyl]-2-prop-2-ynyl malonate (27)



$C_{13}H_{18}O_4$
M = 238.28
Yellow oil

Starting from 5 ml (32.9 mmol, 1 eq., M = 170.17, d = 1.119) of propargyl dimethylmalonate in 90 ml of anhydrous THF, 1.45 g (36.2 mmol, 1.1 eq.) of NaH and 4.2 ml (36.2 mmol, 1.1 eq., M = 149.04, d = 1.270) of 4-bromo-2-methyl-but-2-ene in 10 ml of anhydrous THF and following the general procedure for alkylation reactions (1), enyne **27** was obtained as a yellow oil (6.26 g, 80%).

R_f = 0.53 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

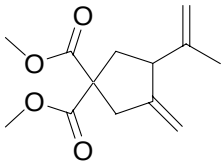
4.89 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.79-2.76 (m, 4H), 2.00 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.3 (C), 136.8 (C), 116.8 (CH), 79.1 (C), 71.1 (CH), 56.9 (C), 52.5 (CH_3), 25.9 (CH_3), 17.8 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 256 $(M+NH_4)^+$, 239 $(M+H)^+$.

Dimethyl-3-[prop-2-enyl]-4-methylene-cyclopentane-1,1-dicarboxylate (48)



$C_{13}H_{18}O_4$
M = 238.28
Yellow oil

Starting from 120 mg of enyne and following the general procedure (5) using 8.9 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 85.8 mg of TPPTS in 0.88 ml of MeOH at 80°C in 88h, the two dienes **48** and **49** were obtained as an unseparable mixture (43 mg, 31%).

Diene **48**

R_f = 0.53 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

4.87-4.69 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.03-3.02 (m, 2H), 2.51 (ddd, J = 12.9, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 12.9, 11.3 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H).

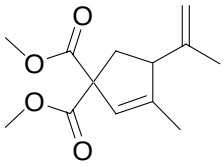
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

171.9 (2×C), 149.1 (C), 144.5 (C), 113.3 (CH_2), 107.9 (CH_2), 58.6 (C), 52.6 (CH_3), 50.9 (CH), 40.7 (CH_2), 38.5 (CH_2), 18.0 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 256 $(M+NH_4)^+$, 239 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{13}H_{19}O_4$: 239.1283. Found : 239.1287.

Dimethyl-3-[prop-2-enyl]-4-methylcyclopent-2-ene-1,1-dicarboxylate (49)



$C_{13}H_{18}O_4$
M = 238.28
Yellow oil

Diene **49**

R_f = 0.53 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

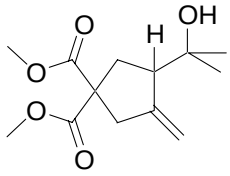
5.54 (m, 1H), 5.01-5.00 (m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 14.1, 8.7 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 14.1, 6.4 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

171.8 (2×C), 147.1 (C), 145.1 (C), 124.0 (CH), 112.9 (CH_2), 65.3 (C), 55.9 (CH), 52.6 (CH_3), 36.8 (CH_2), 18.0 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 256 $(M+NH_4)^+$, 239 $(M+H)^+$.

Dimethyl-4-[1-hydroxy-methylethyl]-3-methylene-cyclopentane-1,1-dicarboxylate (52)



$C_{13}H_{20}O_5$
M = 256.30
Colorless oil

Starting from 135 mg of enyne **27** and following the general procedure (5) using 15.1 mg (10 mol%) of $PtCl_2$ and 96.5 mg of TPPTS in 0.99 ml of 14% aqueous dioxane at 80°C in 87h, compound **52** was obtained as a colorless oil (55 mg, 38%). 20% of the starting material was also recovered.

Starting from 45 mg of enyne **27** and following the general enantioselective procedure (6) using 2.5 mg (5 mol%) of $PtCl_2$, 11 mg of (*R*)-Ph-BINEPINE and 8.1 mg of $AgSbF_6$ in 0.35 ml of 14% aqueous dioxane at 60°C in 3.5 days, compound **52** was obtained as a colorless oil (42 mg, 87%).

R_f = 0.1 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.09 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

171.9 (C), 148.5 (C), 111.2 (CH_2), 72.5 (C), 58.7 (C), 52.7 (CH_3), 52.6 (CH), 43.4 (CH_2), 36.1 (CH_2), 28.0 (CH_3), 26.0 (CH_3).

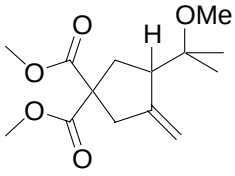
DCI/CH_4-MS (m/z) **:** 257 $(M+H)^+$, 239 $(M-H_2O+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{13}H_{21}O_5$: 257.1389. Found : 257.1394.

$[\alpha]_D^{22}$ = +12.9 (c = 0.16, $CHCl_3$). **$[\alpha]_D^{22}$** = - 40.0 (c = 0.07, $CHCl_3$) with (*S*)-Ph-BINEPINE.

HPLC (Chiralcel OD-H, hexane/propan-2-ol (98 :2), 1ml/min, λ = 215 nm) : 17’7 and 19’6, e.e. = 66%.

Dimethyl-4-[1-methoxy-methylethyl]-3-methylene-cyclopentane-1,1-dicarboxylate (56)



$C_{14}H_{22}O_5$
M = 270.32
Colorless oil

Starting from 125 mg of enyne **27** and following the general procedure (5) using 13.9 mg (10 mol%) of $PtCl_2$ and 89.4 mg of TPPTS in 0.92 ml of MeOH at 80°C in 17h, compound **56** was obtained as a colorless oil (134 mg, 94%).

Starting from 43 mg of enyne **27** and following the general enantioselective procedure (6) using 2.4 mg (5 mol%) of $PtCl_2$, 10.5 mg of (*R*)-Ph-BINEPINE and 7.7 mg of $AgSbF_6$ in 0.31 ml of MeOH at 60°C in 5.5 days, compound **56** was obtained as a colorless oil (50 mg, 100%).

R_f = 0.4 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.03 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.862-79 (m, 3H), 2.55 (dd, J = 13.3, 8.3 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 13.3, 9.3 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

171.8 (C), 171.7 (C), 148.0 (C), 110.3 (CH_2), 76.6 (C), 58.4 (C), 52.5 (CH_3), 49.0 (CH), 48.9 (CH_3), 43.2 (CH_2), 35.8 (CH_2), 22.4 (CH_3), 22.0 (CH_3).

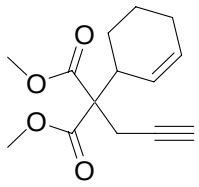
DCI/NH_3-MS (m/z) : 288 $(M+NH_4)^+$, 271 $(M+H)^+$, 239 $(M-MeOH+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{14}H_{23}O_5$: 271.1545. Found : 271.1544.

$[\alpha]_D^{22}$ = +18.5 (c = 0.14, $CHCl_3$). **$[\alpha]_D^{22}$** = - 3.4 (c = 0.15, $CHCl_3$) with (*S*)-Ph-BINEPINE.

HPLC (Chiralcel OJ, hexane/propan-2-ol (99 :1), 1ml/min, λ = 215 nm) : 8'3 and 9'4, e.e. = 50%.

Dimethyl 2-[cyclohex-2-enyl]-2-[prop-2-ynyl] malonate (28)



$C_{14}H_{18}O_4$
M = 250.29
Colorless oil

Starting from 1.79 ml (11.8 mmol, 1 eq., M = 170.17, d = 1.119) of propargyl dimethylmalonate in 60 ml of anhydrous THF, 520 mg (12.9 mmol, 1.1 eq.) of NaH and 2.31 g (12.9 mmol, 1.1 eq., M = 161.05) of 3-bromo-cyclohexene and following the general procedure for alkylation reactions (1), enyne **28** was obtained as a colorless oil (2.35 g, 80%).

R_f = 0.57 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.82-5.68 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.99-1.18 (m, 6H).

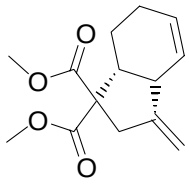
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.3 (C), 170.1 (C), 129.2 (CH), 127.3 (CH), 79.5 (C), 71.2 (CH), 60.4 (C), 52.5 (CH_3), 52.3 (CH_3), 39.0 (CH), 24.8 (CH_2), 24.3 (CH_2), 22.5 (CH_2), 22.2 (CH_2).

DCI/CH_4-MS (m/z) : 251 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{14}H_{19}O_4$: 251.1283. Found : 251.1280.

Dimethyl-3-methylene-hexahydro-ind-5-ene-1,1-dicarboxylate (50)



$C_{14}H_{18}O_4$
M = 250.29
Colorless oil

Starting from 102 mg of enyne **28** and following the general procedure (5) using 7.2 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 69.4 mg of TPPTS in 0.70 ml of MeOH at 80°C in 20h, compound **50** was obtained as a colorless oil (82 mg, 80%).

R_f = 0.62 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.84-5.71 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.39-3.29 (m, 2H), 2.82-2.73 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 2H).

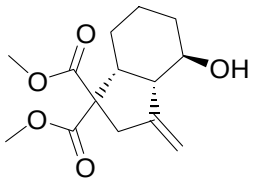
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

172.2 (C), 170.2 (C), 151.0 (C), 126.4 (CH), 107.6 (CH_2), 62.4 (C), 52.7 (CH_3), 52.4 (CH_3), 43.2 (CH), 42.8 (CH), 37.7 (CH_2), 24.4 (CH_2), 21.3 (CH_2).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 268 $(M+NH_4)^+$, 251 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{14}H_{19}O_4$: 251.1283. Found : 251.1286.

Dimethyl-5-hydroxy-3-methylene-octahydro-indane-1,1-dicarboxylate (53)



$C_{14}H_{20}O_5$
M = 268.31
Pale yellow oil

Starting from 52 mg of enyne **28** and following the general procedure (5) using 5.5 mg (10 mol%) of $PtCl_2$ and 35.4 mg of TPPTS in 0.36 ml of 14% aqueous dioxane at 80°C in 41h, compound **53** was obtained as a pale yellow oil (22 mg, 40%).

R_f = 0.1 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.00 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.34 (m, 1H), 3.01-2.82 (m, 4H), 1.69-1.25 (m, 6H).

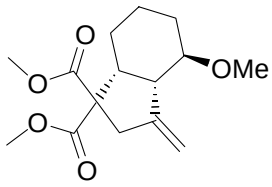
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

172.1 (C), 170.3 (C), 147.5 (C), 107.0 (CH_2), 67.0 (CH), 61.7 (C), 52.7 (CH_3), 52.5 (CH_3), 49.9 (CH), 41.6 (CH), 37.8 (CH_2), 28.0 (CH_2), 23.8 (CH_2), 18.3 (CH_2).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 286 $(M+NH_4)^+$, 267 $(M-H)^+$, 251 $(M-H_2O+H)^+$.

DCI/NH_3-HRMS : Calcd for $C_{14}H_{24}NO_5$: 286.1654. Found : 286.1653.

Dimethyl-5-methoxy-3-methylene-octahydro-indane-1,1-dicarboxylate (57)



$C_{15}H_{22}O_5$
M = 282.33
Pale yellow oil

Starting from 105 mg of enyne **28** and following the general procedure (5) using 11.1 mg (10 mol%) of $PtCl_2$ and 71.5 mg of TPPTS in 0.73 ml of MeOH at 80°C in 68h, compound **57** was obtained (39 mg, 33%).

R_f = 0.43 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

5.00 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.00-2.83 (m, 3H), 1.59-1.23 (m, 6H).

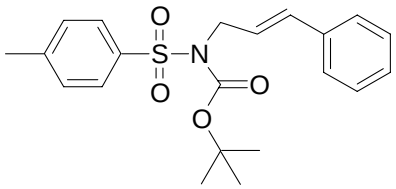
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

172.1 (C), 170.3 (C), 148.0 (C), 106.5 (CH_2), 75.9 (CH), 61.8 (CH), 56.0 (CH_3), 52.7 (CH_3), 52.5 (CH_3), 46.1 (CH), 41.8 (CH), 37.7 (CH_2), 24.5 (CH_2), 23.8 (CH_2), 18.6 (CH_2).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 300 $(M+NH_4)^+$.

DCI/NH_3-HRMS : Calcd for $C_{15}H_{26}NO_5$: 300.1811. Found : 300.1813.

(*N*,*N*)-*tert*-Butoxycarbonyl-[3-phenyl-allyl]-*p*-toluenesulfonamide (29)



$C_{21}H_{25}N0_4S$
M = 387.49
White solid

295 mg (7.37 mmol, 1 eq., M = 24, 60 wt% in mineral oil) of NaH were added portionwise at 0°C to an anhydrous THF/DMF (2 :1) solution (0.16M) of 2.00g (7.37 mmol, 1 eq., M = 271.34) of *N*-(tert-butoxycarbonyl)-*p*-toluenesulfonamide. The mixture was allowed to warm to room temperature, then 1.6 g (8.11 mmol, 1.1 eq., M = 197.07) of *trans*-cinnamyl bromide was added. The resulting mixture was heated under reflux 12h. The suspension was quenched with water and extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95 :5 to 90 :10) to give **29** as a white solid (2.18 g, 76%).

R_f = 0.49 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).
m.p. = 118-120°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

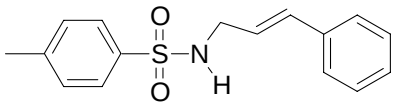
7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40-7.24 (m, 7H), 6.65 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.27 (dt, J = 15.8, 6.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 6.4, 0.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

150.7 (C), 144.0 (C), 137.2 (C), 136.4 (C), 133.8 (CH), 129.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 124.2 (CH), 84.2 (C), 48.4 (CH_2), 27.8 (CH_3), 21.5 (CH_3).

Elementary analysis : Calcd : C (65.09%), H (6.50%), N (3.61%).
Found : C (64.82%), H (6.72%), N (3.32%).

(*N*)-[3-Phenyl-allyl]-*p*-toluenesulfonamide (31)



$C_{16}H_{17}NO_2S$
M = 287.38
White solid

3.4 ml (44.1 mmol, 7.6 eq., M = 114.02, d = 1.148) of trifluoroacetic acid were added at 0°C to a solution (0.3M) of 2.16 g (5.75 mmol, 1 eq.) of sulfonamide **29** in anhydrous CH_2Cl_2. The resulting mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction. Solvents were then evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between CH_2Cl_2 and wate, then NaOH pellets were added. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to give **31** as a white solid (1.52 g, 92%).

R_f = 0.34 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).
m.p. = 105-107°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

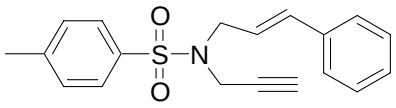
7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34-7.23 (m, 7H), 6.45 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.02 (dt, J = 15.8, 6.3 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.77 (td, J = 6.3, 1.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

143.4 (C), 137.0 (C), 136.0 (C), 133.0 (CH), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 124.0 (CH), 45.4 (CH_2), 21.4 (CH_3).

Elementary analysis : Calcd : C (66.87%), H (5.96%), N (4.87%).
Found : C (66.53%), H (6.11%), N (4.71%).

(*N*,*N*)-[3-Phenyl-allyl]-[prop-2-ynyl]-*p*-toluenesulfonamide (33)



$C_{19}H_{19}NO_2S$
M = 325.43
White solid

---

205 mg (5.11 mmol, 1eq., M = 24, 60 wt% in mineral oil) of NaH were added portionwise to an anhydrous THF solution (0.13M) of 1.47 g (5.11 mmol, 1 eq.) of deprotected sulfonamide **31**. The mixture was allowed to warm to room temperature then 629 µl (5.63 mmol, 1.1 eq., M = 118.96, d = 1.380, 80 wt% solution in toluene) were added. The resulting mixture was heated under reflux overnight, then quenched with water and extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90 :10) to give **33** as a white solid (1.26 g, 76%).

R_f = 0.66 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).
m.p. = 79-81°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

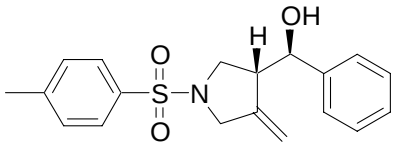
7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 7H), 6.58 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.09 (dt, J = 15.8, 6.8 Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.00 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.07 (s, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

143.5 (C), 136.0 (C), 134.8 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 126.4 (CH), 122.8 (CH), 76.5 (C), 73.8 (CH), 48.5 (CH_2), 35.8 (CH_2), 21.5 (CH_3).

Elementary analysis : Calcd : C (70.12%), H (5.88%), N (4.30%).
Found : C (70.00%), H (5.91%), N (4.30%).

(3*R)-3-[(1*R**)(1-Hydroxy)phenylmethyl]-4-methylene-*N*-tosyl-pyrrolidine (54)**



$C_{19}H_{21}NO_3S$
M = 343.44
Pale yellow oil

Starting from 104 mg of enyne **33** and following the general procedure (5) using 8.5 mg (10 mol%) of $PtCl_2$ and 54.4 mg of TPPTS in 0.56 ml of a 14% aqueous dioxane at 80°C in 8.5 days, compound **54** was obtained as a pale yellow oil (54 mg, 49%).

Starting from 54 mg of enyne **33** and following the general enantioselective procedure (6) using 2.2 mg (5 mol%) of $PtCl_2$, 9.7 mg of (*R*)-Ph-BINEPINE and 7.1 mg of $AgSbF_6$ in 0.28 ml of 14% aqueous dioxane at 60°C in 7 days, compound **54** was obtained as a pale yellow oil (49 mg, 86%).

R_f = 0.17 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 7H), 4.93 (br. s, 1H), 4.67 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.55 (br. s, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

144.1 (C), 143.6 (C), 141.7 (C), 132.4 (C), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 126.2 (CH), 109.3 (CH_2), 73.7 (CH), 52.5 (CH_2), 50.4 (CH), 49.4 (CH_2), 21.4 (CH_3).

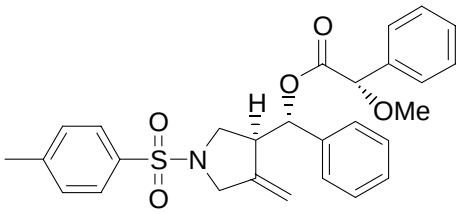
DCI/NH_3-MS (m/z) : 361 $(M+NH_4)^+$, 344 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{19}H_{22}NO_3S$: 344.1320. Found : 344.1319.

$[\alpha]_D^{22}$ = +51.2 (c = 0.13, $CHCl_3$). **$[\alpha]_D^{22}$** = - 58.5 (c = 0.13, $CHCl_3$) with (*S*)-Ph-BINEPINE.

HPLC (Chiralpak AS-H, hexane/propan-2-ol (90 :10), 1ml/min, λ = 215 nm) : 45'9 and 51'3, e.e. = 84%.

(3*S*)-3-[(1*S*)-[(*S*)-2-Methoxy-2-phenylacetoxy]phenylmethyl]-4-methylene-*N*-tosyl-pyrrolidine (66a)



$C_{28}H_{29}NO_5S$
M = 491.60
Yellow oil

---

77 mg (602 µmol, 1.5 eq., M = 191.7) of EDCI.HCl were added at 0°C to a solution of 92 mg (268 µmol, 1 eq.) of hydroxy pyrrolidine **54**, 3.3 mg (26.8 µmol, 0.1 eq., M = 122.2) of DMAP and 6.8 mg (402 µmol, 1.5 eq., M = 166.18) of (S)-α-methoxyphenylacetic acid in 2 ml of anhydrous CH_2Cl_2. The mixture was allowed to warm to room temperature, then quenched with water and extracted two times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution, then with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude mixture of the two diastereomers was purified by careful Florisil gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90 :10) to give the two diastereomers as yellow oils (**66a** : 20 mg, 15% and **66b** : 23 mg, 17%).

Diastereomer **66a**
R_f = 0.6 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz ; δ ppm)

7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 10H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.75 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.64 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (dq, J = 13.8, 2.1 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz ; DEPT ; δ ppm)

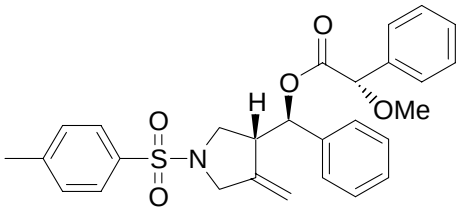
169.5 (C), 143.8 (C), 142.6 (C), 137.8 (C), 136.1 (C), 132.5 (C), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 109.5 (CH_2), 82.5 (CH), 75.5 (CH), 57.3 (CH_3), 52.5 (CH_2), 49.5 (CH_2), 47.8 (CH), 21.6 (CH_3).

DCI/CH_4-MS (m/z) : 492 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{28}H_{30}NO_5S$: 492.1845. Found : 492.1841.

$[\alpha]_D^{25}$ = +59.3 (0.14, $CHCl_3$).

(3*R*)-3-[(1*R*)-[(*S*)-2-Methoxy-2-phenylacetoxy]phenylmethyl]-4-methylene-*N*-tosyl-pyrrolidine (66b)



$C_{28}H_{29}NO_5S$
M = 491.60
Yellow oil

Diastereomer **66b**

R_f = 0.55 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz ; δ ppm)

7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35-7.26 (m, 10H), 7.16-7.14 (m, 2H), 5.75 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.87 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.58 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.67 (dq, J = 13.8, 2.1 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 9.9, 7.7 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 9.9, 6.2 Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz ; DEPT ; δ ppm)

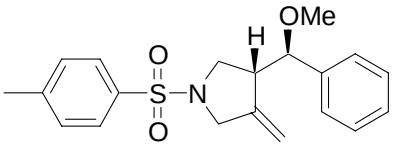
169.3 (C), 143.9 (C), 142.9 (C), 137.6 (C), 135.9 (C), 132.6 (C), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 126.2 (CH), 109.9 (CH_2), 82.5 (CH), 75.6 (CH), 57.4 (CH_3), 52.6 (CH_2), 49.5 (CH_2), 48.2 (CH), 21.6 (CH_3).

DCI/CH_4-MS (m/z) : 492 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{28}H_{30}NO_5S$: 492.1845. Found : 492.1847.

$[\alpha]_D^{25}$ = -6.1 (0.18, $CHCl_3$).

(3*R)-3-[(1*R**)(1-Methoxy)phenylmethyl]-4-methylene-*N*-tosyl-pyrrolidine (51)**



$C_{20}H_{23}NO_3S$
M = 357.47
Pale yellow oil

Starting from 140 mg of enyne **33** and following the general procedure (5) using 7.6 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 48.9 mg of TPPTS in 0.75 ml of MeOH at 80°C in 22h, compound **58** was obtained as a pale yellow oil (52 mg, 34%).

Starting from 100 mg of enyne **33** and following the general procedure (5) using 8.2 mg (10 mol%) of $PtCl_2$ and 52.3 mg of TPPTS in 0.54 ml of MeOH at 80°C in 40h, compound **58** was obtained as a pale yellow oil (100 mg, 81%).

Starting from 52 mg of enyne **33** and following the general enantioselective procedure (6) using 2.1 mg (5 mol%) of $PtCl_2$, 9.3 mg of (*R*)-Ph-BINEPINE and 6.8 mg of $AgSbF_6$ in 0.28 ml of MeOH at 80°C in 3 days, compound **58** was obtained as a pale yellow oil (28 mg, 49%).

R_f = 0.46 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37-7.14 (m, 7H), 4.76 (br. s, 1H), 4.20 (br. s, 1H), 3.93-3.89 (m, 3H), 3.71 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 9.8, 6.9 Hz, 1H), , 3.10 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

143.5 (C), 143.3 (C), 139.3 (C), 132.7 (C), 129.6 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 109.9 (CH_2), 83.6 (CH), 56.7 (CH), 52.2 (CH_2), 50.4 (CH_3), 21.4 (CH_3).

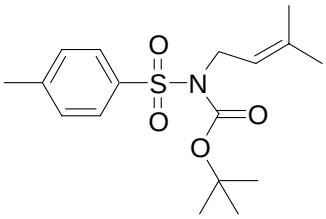
DCI/NH_3-MS (m/z) : 375 $(M+NH_4)^+$, 358 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{20}H_{24}NO_3S$: 358.1477. Found : 358.1476.

$[\alpha]_D^{22}$ = +53.3 (c = 0.12, $CHCl_3$). **$[\alpha]_D^{22}$** = - 38.7 (c = 0.16, $CHCl_3$) with (*S*)-Ph-BINEPINE.

HPLC (Chiralpak AS-H, hexane/propan-2-ol (95 :5), 1ml/min, λ = 215 nm) : 43'8 and 52'4, e.e. = 78%.

(*N*,*N*)-*tert*-Butoxycarbonyl-[3-methyl-but-2-enyl]-*p*-toluenesulfonamide (30)



$C_{17}H_{25}NO_4S$
M = 339.45
White solid

1.21 g (30.2 mmol, 1.6 eq., M = 24, 60 wt% in mineral oil) of NaH were added portionwise at 0°C to a THF solution (0.3M) of 5.00g (18.4 mmol, 1 eq., M = 271.34) of *N*-(tert-butoxycarbonyl)-*p*-toluenesulfonamide. The mixture was allowed to warm to room temperature, then 2.38 ml (20.3 mmol, 1.1 eq., M = 149.04, d = 1.270) of 4-bromo-2-methyl-but-2-ene was added. The resulting mixture was heated under reflux overnight. The suspension was quenched with water and extracted three times with CH_2Cl_2. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95 :5 to 90 :10) to give **30** as a white solid (3.7 g, 59%).

R_f = 0.9 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).
m.p. = 66-68°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

Some ^{1}H and ^{13}C NMR signals appears twice due to rotamers.

7.77 and 7.69 (2×d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.30 and 5.00 (2×tm, J = 6.9 Hz, 1H), 4.46 and 3.77 (2×d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.77, 1.65 and 1.58 (3×s, 6H), 1.34 (s, 9H).

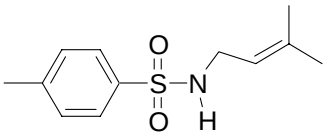
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

143.8 (C), 137.5 (C), 136.2 (C), 129.3 (C), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 120.0 and 119.2 (CH), 83.9 (C), 44.7 and 44.3 (CH_2), 27.8 (CH_3), 25.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 17.9 and 17.5 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 357 $(M+NH_4)^+$, 340 $(M+H)^+$, 301 $(M-C_4H_8+NH_4)^+$.

DCI/NH_3-HRMS : Calcd for $C_{17}H_{29}N_2O_4S$: 357.1848. Found : 357.1852.

(*N*)-[3-Methyl-but-2-enyl]-*p*-toluenesulfonamide (32)



$C_{12}H_{17}NO_2S$
M = 239.34
Colorless oil

6.73 ml (87.3 mmol, 9 eq., M = 114.02, d = 1.148) of trifluoroacetic acid were added at 0°C to a solution (0.3M) of 3.29 g (9.69 mmol, 1 eq.) of sulfonamide **30** in anhydrous CH_2Cl_2. The resulting mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction. Solvents were then evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between CH_2Cl_2 and water and NaOH pellets were added. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90 :10) to give **32** as a colorless oil (712 mg, 31%).

R_f = 0.4 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.54 (app. t, J = 6.3 Hz), 2.44 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

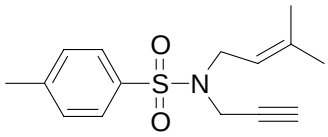
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

143.2 (C), 137.5 (C), 136.9 (C), 129.5 (CH), 127.1 (CH), 118.7 (CH), 40.9 (CH_2), 25.4 (CH_3), 21.4 (CH_3), 17.7 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 257 $(M+NH_4)^+$, 240 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{13}H_{21}O_5$: 257.1389. Found : 257.1394.

(*N*,*N*)-[3-Methyl-but-2-enyl]-[prop-2-ynyl]-*p*-toluenesulfonamide (34)



$C_{15}H_{19}NO_2S$
M = 277.39
Colorless oil

116 mg (2.89 mmol, 1eq., M = 24, 60 wt% in mineral oil) of NaH were added portionwise to an anhydrous THF/DMF (2 :1) solution (0.08M) of 692 mg (2.89 mmol, 1 eq.) of deprotected sulfonamide **32**. The mixture was allowed to warm to room temperature then 355 µl (3.18 mmol, 1.1 eq., M = 118.96, d = 1.380, 80 wt% solution in toluene) were added. The resulting mixture was heated under reflux overnight, then quenched with water and extracted three times with Et_2O. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90 :10) to give **34** as a colorless oil (573 mg, 71%).

R_f = 0.74 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz ; δ ppm)

7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.06 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.98 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

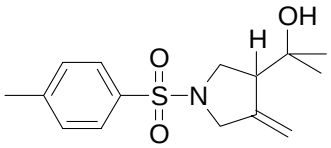
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz ; DEPT ; δ ppm)

143.4 (C), 139.1 (C), 136.2 (C), 129.4 (CH), 127.9 (CH), 118.0 (CH), 77.1 (C), 73.4 (CH), 44.0 (CH_2), 35.4 (CH_2), 25.9 (CH_3), 21.6 (CH_3), 17.9 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 295 $(M+NH_4)^+$, 278 $(M+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{15}H_{20}NO_2S$: 278.1215. Found : 278.1220.

(3*R)-3-[1-Hydroxy-methylethyl]-4-methylene-*N*-tosyl-pyrrolidine (55)**



$C_{15}H_{21}NO_3S$
M = 295.40
Pale brown oil

Starting from 101 mg of enyne **34** and following the general procedure (5) using 9.8 mg (10 mol%) of $PtCl_2$ and 62.6 mg of TPPTS in 0.64 ml of 14% aqueous dioxane 80°C in 93h, compound **55** was obtained as a pale brown oil (70 mg, 65%).

Starting from 40 mg of enyne **34** and following the general enantioselective procedure (6) using 1.9 mg (5 mol%) of $PtCl_2$, 8.4 mg of (*R*)-Ph-BINEPINE and 6.2 mg of $AgSbF_6$ in 0.28 ml of 14% aqueous dioxane at 60°C in 6.5 days, compound **55** was obtained as a pale brown oil (24 mg, 57%).

R_f = 0.19 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.11-5.06 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.43 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 10.1, 7.7 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

144.8 (C), 143.7 (C), 132.5 (C), 129.7 (CH), 127.8 (CH), 111.1 (CH_2), 71.9 (C), 53.8 (CH), 52.9 (CH_2), 50.1 (CH_2), 27.0 (CH_3), 26.8 (CH_3), 21.5 (CH_3).

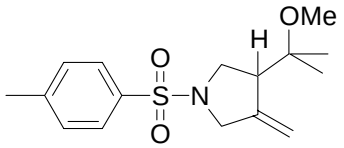
DCI/NH_3-MS (m/z) : 313 $(M+NH_4)^+$, 296 $(M+H)^+$, 278 $(M-H_2O+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{15}H_{22}NO_3S$: 296.1320. Found : 296.1324.

$[\alpha]_D^{22}$ = +14.3 (c = 0.11, $CHCl_3$). **$[\alpha]_D^{22}$** = - 16.8 (c = 0.13, $CHCl_3$) with (*S*)-Ph-BINEPINE.

HPLC (Chiralcel OJ, hexane/propan-2-ol (90 :10), 1ml/min, λ = 215 nm) : 23'9 and 27'4, e.e. = 57%.

(3*R)-3-[1-Methoxy-methylethyl]-4-methylene-*N*-tosyl-pyrrolidine (59)**



$C_{16}H_{23}NO_3S$
M = 309.42
Pale brown oil

Starting from 101 mg of enyne **34** and following the general procedure (5) using 9.8 mg (10 mol%) of $PtCl_2$ and 62.6 mg of TPPTS in 0.64 ml of MeOH at 80°C in 19h, compound **59** was obtained as a pale brown oil (114 mg, 100%).

R_f = 0.18 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.02-5.01 (m, 2H), 3.76-3.75 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 10.0, 7.8 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.1 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

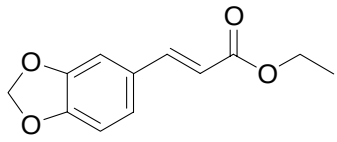
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

144.5 (C), 143.5 (C), 132.7 (C), 129.6 (CH), 127.8 (CH), 110.7 (CH_2), 76.1 (C), 53.3 (CH_2), 50.8 (CH), 49.6 (CH_2), 49.0 (CH_3), 22.2 (CH_3), 21.7 (CH_3), 21.5 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 327 $(M+NH_4)^+$, 310 $(M+H)^+$, 278 $(M-MeOH+H)^+$.

DCI/CH_4-HRMS : Calcd for $C_{16}H_{24}NO_3S$: 310.1477. Found : 310.1484.

Ethyl (*E*)-3-[3,4-methylenedioxy]phenylprop-2-enoate (67)



$C_{12}H_{12}O_4$
M = 220.22
White solid

An anhydrous THF solution (0.26M) of 7.9g (52.6 mmol, 1 eq., M = 150.1) of piperonal and 21g (60.2 mmol, 1.15 eq.) of (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane was refluxed for 20h under inert atmosphere (Ar), then allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was diluted in 300 ml of Et_2O and the organic layer was washed three times with water then two times with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was filtrered on silica gel (CH_2Cl_2) to give **67** as a white solid (9.9g, 85%).

R_f = 0.43 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).
m.p. = 62°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.60 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.26 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

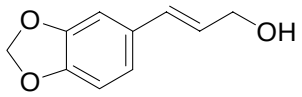
166.9 (C), 149.4 (C), 148.2 (C), 144.0 (CH), 128.7 (C), 124.2 (CH), 116.0 (CH), 108.3 (CH), 106.3 (CH), 101.4 (CH_2), 60.1 (CH_2), 14.2 (CH_3).

IR (KBr, cm^{-1}) : 1703 (υ C=O), 1642, 1611, 1504 (υ C=C).

EI-MS (m/z) : 220 ($M^{+\cdot}$), 175 (M-(O-CH_2-CH_3))$^+$, 148 (M-COOEt)$^+$.

Elementary analysis : Calcd : C (67.61%), H (5.65%).
Found : C (67.27%), H (5.72%).

(*E*)-3-[3,4-Methylenedioxy]phenylprop-2-en-1-ol (68)



$C_{10}H_{10}O_3$
M = 178.19
Beige solid

Under inert atmosphere (Ar) 100 ml (100 mmol, 3.9 eq., 1M solution in CH_2Cl_2) of diisobutylaluminium hydride were slowly added at –78°C to a solution (0.26M) of 5.7 g (25.9 mmol, 1eq.) of the ethylenic ester **67** in anhydrous THF. The mixture was stirred 2h30 at –78°C then quenched with 60 ml of water and allowed to warm to room temperature. The gel was filtered on celite and washed copiously with EtOAc. The solution was concentrated under reduced pressure to give**68** as a beige solid (4.5g, 98%).

R_f = 0.11 (cyclohexane/EtOAc, 80:20, $KMnO_4$).
m.p. = 82°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

6.94-6.74 (m, 3H), 6.54 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.22 (dt, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

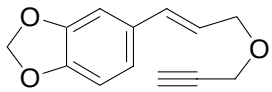
147.8 (C), 147.1 (C), 130.9 (C), 130.7 (CH), 126.5 (CH), 120.9 (CH), 108.1 (CH), 105.5 (CH), 100.9 (CH_2), 63.4 (CH_2).

IR (KBr, cm^{-1}) : 3363 (ν OH), 3073, 1650, 1608, 1502 (ν C=C).

EI-MS (m/z) : 178 ($M^{+\cdot}$), 135 (M-CH-CH_2 +H)$^+$.

Elementary analysis : Calcd : C (65.45%), H (5.49%).
Found : C (65.55%), H (5.49%).

[(*E*)-3-((3,4-Methylenedioxy)phenyl)-prop-2-enyl]prop-2-ynylether (21)



$C_{13}H_{12}O_3$
M = 216.26
Orange oil

Under inert atmosphere (Ar) 360 mg (2.4 mmol, 0.1 eq., M = 149.89) of NaI, 3.26 g (9.6 mmol, 0.4 eq., M = 339.53) of tetrabutylammonium sulfate, 2.95 ml (26.4 mmol, 1.1 eq., M = 118.96, d = 1.335 ; 80 wt% solution in toluene) of propargyl bromide and 4.28 g (24 mmol, 1 eq.) of allylic alcohol **68** were introduced in a 500 ml round-bottom flask with 100 ml of anhydrous THF. Portions of 3.23 g (2.4 eq.) of freshly powdered KOH were added several times until completion of the reaction. The reaction was then quenched with water and extracted with Et_2O. The combined oragnic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 80 :20) to give **22** as an orange oil (4.85 g, 93%).

R_f = 0.5 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

6.96-6.76 (m, 3H), 6.58 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.13 (dt, J = 15.8, 6.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.25-4.21 (m, 4H), 2.48 (t, J = 2.3 Hz, 1H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

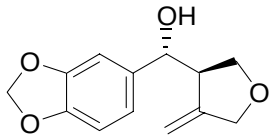
147.9 (C), 147.3 (C), 133.1 (CH), 130.9 (C), 123.1 (CH), 121.2 (CH), 108.2 (CH), 105.7 (CH), 101.0 (CH_2), 79.7 (C), 74.4 (CH), 70.1 (CH_2), 56.9 (CH_2).

IR (neat, cm^{-1}) : 1653, 1607 (ν C=C), 1251, 1193 (ν C-O).

EI-MS (m/z) : 216 ($M^{+\cdot}$).

Elementary analysis : Calcd : C (72.21%), H (5.59%).
Found : C (72.08%), H (5.48%).

4-[1-Hydroxy-(3,4-methylenedioxy)phenylmethyl]-3-methylene-tetrahydrofuran (40)



$C_{13}H_{14}O_4$
M = 234.25
Brown oil

Starting from 2.59 g of enyne **22** and following the general procedure using 212 mg (10 mol%) of $PdCl_2$ and 2.04 g of TPPTS in 21 ml of 14% aqueous dioxane at 80°C in 5h, compound **40** was obtained as a brown oil (2.46 g, 88%).

R_f = 0.13 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

6.87 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.34 (d, J = 3.2 Hz, 1H).

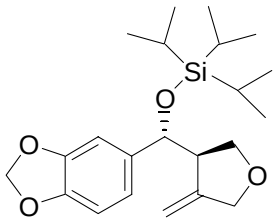
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

147.8 (C), 147.6 (C), 146.9 (C), 136.5 (C), 119.8 (CH), 107.9 (CH), 106.8 (CH), 106.4 (CH_2), 100.9 (CH_2), 74.5 (CH), 71.8 (CH_2), 70.4 (CH_2), 51.0 (CH).

IR (neat, cm^{-1}) : 3413 (ν OH) ; 1653 (ν C=C) ; 1096, 1039 (ν C-O).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 252 $(M+NH_4)^+$, 234 $(M+NH_4-H_2O)^+$, 217 $(M+H-H_2O)^+$.

4-[1-Triisopropylsilyloxy-(3,4-methylenedioxy)phenylmethyl]-3-methylene-tetrahydrofuran (69)



$C_{22}H_{34}O_4Si$
M = 390.6
Orange oil

Under inert atmosphere (Ar) 3.2 ml (11.8 mmol, 1.5 eq., M = 306.4, d = 1.136) of triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate was added at –78°C to a solution of 1.85 g (7.9 mmol, 1 eq.) of the secondary alcohol **40** and 1.84 ml (15.8 mmol, 2 eq., M = 107.2, d = 0.921) of 2,6-lutidine in 30 ml of anhydrous CH_2Cl_2. The mixture was stirred at –78°C for 1h30 then allowed to warm to room temperature, quenched with water and extracted with CH_2Cl_2. The combined oragnic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90 :10 + 2% triethylamine) to give **69** as an orange oil (2.27 g, 73%).

R_f = 0.7 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz ; δ ppm)

6.87 (s, 1H), 6.74 (s, 2H) , 5.97 (s, 2H), 4.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.24-4.12 (m, 3H), 3.93 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.01-0.96 (m, 21H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz ; DEPT ; δ ppm)

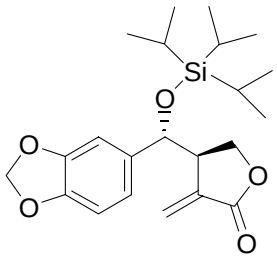
147.4 (C), 147.2 (C), 146.7 (C), 137.4 (C), 120.8 (CH), 107.5 (CH), 107.2 (CH), 106.8 (CH_2), 100.7 (CH_2), 75.9 (CH), 71.8 (CH_2), 71.0 (CH_2), 53.1 (CH), 17.9 (CH_3), 17.8 (CH_3), 12.4 (CH).

IR (neat, cm^{-1}) : 1665, 1610 (ν C=C), 1061, 1042 (ν C-O).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 408 $(M+NH_4)^+$, 391 $(M+H)^+$.

Elementary analysis : Calcd : C (67,65%), H (8,77%).
Found : C (67,76%), H (8,80%).

4-[1-Triisopropylsilyloxy-(3,4-methylenedioxy)phenylmethyl]-3-methylene-dihydro-(3*H*)-furan-2-one (71)



$C_{22}H_{32}O_5Si$
M = 404.58
Orange oil

First method

Under inert atmosphere (Ar) 771 mg (6.94 mmol, 1.2 eq., M = 111) of SeO_2 then 270µl (6.94 ml, 1.2 eq., M = 46, d = 1.2) of formic acid were added to a solution (0.58M) of 2.26 g (5.78 mmol, 1eq.) of silyl derivative **69** in 1,4-dioxane. The mixture was stirred at 60°C for 30 min then quenched with 10 ml of water and extracted with Et_2O. The combine organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl solution, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Florisil gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95 :5) to give an orange oil (550 mg, 24%).

Under inert atmosphere (Ar) 847 mg (9.74 mmol, 20 eq., M = 86.94) of MnO_2 were added to a solution (0.05M) of 198 mg (0.49 mmol, 1 eq.) of lactol in anhydrous CH_2Cl_2. The mixture was stirred at room temperature for 24h then filtered through celite and washed copiously with CH_2Cl_2. The organic layer was concentrated under reduced pressure to give **71** as an orange oil (174 mg, 88%).

Second method

Under inert atmosphere (Ar) a mixture of 535 mg (1.37 mmol, 1eq.) of silyl ether **69**, 295 mg (1.37 mmol, 1 eq.) of pyridinium chlorochromate (PCC) and molecular sieves (3Å) in 8 ml of anhydrous CH_2Cl_2 was stirred vigorously at 50°C for 48h (6×1 eq. of PCC were added). The mixture was allowed to cool to room temperature and filtered through a pad of Florisil gel (cyclohexane/Et_2O, 1 :1 then EtOAc). The organic layer was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by Florisil gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95 :5) to give **71** as an orange oil (188 mg, 34%). 280 mg (52%) of starting material were recovered.

R_f = 0.6 (cyclohexane/EtOAc,70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

6.82 (br. s, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.99-5.97 (m, 2H), 5.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 9.5, 7.8 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 21H).

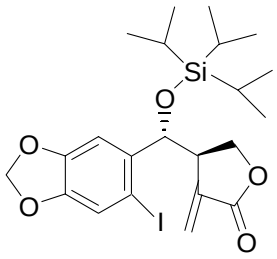
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.9 (C), 147.9 (C), 147.5 (C), 135.3 (C), 134.7 (C), 125.1 (CH_2), 121.0 (CH), 107.8 (CH), 107.4 (CH), 101.3 (CH_2), 76.7 (CH), 67.9 (CH_2), 47.9 (CH), 18.1 (CH_3), 18.0 (CH_3), 12.5 (CH).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 422 $(M+NH_4)^+$, 405 $(M+H)^+$.

Elementary analysis :Calcd : C (65.31%), H (7.97%).
Found : C (65.34%), H (8.02%).

4-[1-Triisopropylsilyloxy-(2-iodo-(4,5-methylenedioxy)phenylmethyl)]-3-methylene-dihydro-(3*H*)-furan-2-one (73)



$C_{22}H_{31}IO_5Si$
M = 530.47
Brown oil

Under inert atmosphere (Ar) a solution (0.1M) of 174 mg (0.43 mmol, 1 eq.) of furanone **71** in anhydrous CH_2Cl_2 was cooled to –78°C. 217 mg (0.9 mmol, 2.3 éq., M = 220.9) of silver salt of trifluoroacetic acid and 249 mg (0.9 mmol, 2.3 éq., M = 253.8) of diiodine were quickly added. The mixture was allowed to warm slowly to room temperature and filtered through a pad of celite (CH_2Cl_2). The organic layer was washed with a 20 wt% aqueous $Na_2S_2O_3$ solution, then with a saturated aqueous NaCl solution, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to give **73** as a brown oil (238 mg, quant.).

R_f = 0.65 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz ; δ ppm)

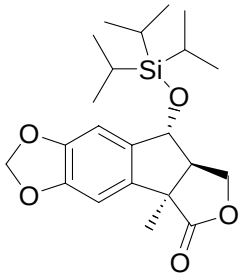
7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 9.3, 3.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.3, 8.4 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 21H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz, DEPT ; δ ppm)

170.9 (C), 148.9 (C), 148.3 (C), 137.2 (C), 135.9 (C), 124.5 (CH_2), 118.3 (CH), 107.9 (CH), 101.9 (CH_2), 94.3 (C), 79.6 (CH), 65.9 (CH_2), 46.4 (CH), 19.5 (CH_3), 12.6 (CH).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 548 $(M+NH_4)^+$.

3,3a,8,8a-Tetrahydro-1*H*-8-triisopropylsilyloxy-3a-methyl-5,6-methylenedioxy-3-oxo-indeno[1,2-c]furan (76)



$C_{22}H_{32}O_5Si$
M = 404.58
Colorless oil

Solvents were degassed prior to use. A mixture of 101 mg (0.19 mmol, 1 éq.) of iodo derivative **73**, 4.3 mg (0.019 mmol, 0.1 eq., M = 224.49) of $Pd(OAc)_2$, 86 mg (0.05 mmol, 0.3 eq., M = 262.3) of triphenylphosphane and 0.17 ml (0.95 mmol, 5 eq., M = 129.24, d = 0.7400) of diisopropylethylamine was degassed. After addition of 2.2 ml of CH_3CN, the mixture was stirred at 80°C for 48h then cooled to room temperature, filtered through a short pad of Florisil gel (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90/10 + 1% of triethylamine) to give **76** as a colorless oil (24 mg, 31%)

R_f = 0.6 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz ; δ ppm)

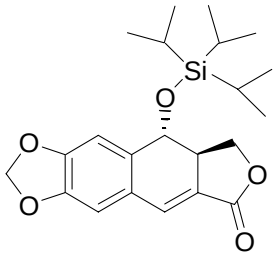
6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.54 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 9.5 Hz, 7.9 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.11-0.95 (m, 21H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, DEPT ; δ ppm)

179.1 (C), 149.4 (C), 148.7 (C), 136.4 (C), 135.9 (C), 105.4 (CH), 104.0 (CH), 101.8 (CH_2), 79.2 (CH), 68.1 (CH_2), 57.5 (CH), 53.9 (C), 24.1 (CH_3), 18.1 (CH_3), 12.4 (CH).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 422 $(M+NH_4)^+$, 404 $(M^{+\cdot})$, 231 $(M\text{-}OSi(iPr)_3)^+$.

9-Triisopropylsilyloxy-8a,9-dihydro-8H-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-6-one (75)



$C_{22}H_{30}O_5Si$
M = 402.56
Brown oil

Solvents were degassed prior to use. A screw-capped tube was filled with 4.6 mg (20 µmol, 0.2 eq., M = 224.49) of $Pd(OAc)_2$, 22.6 mg (40 µmol, 0.4 eq., M = 554.40) of diphenylphosphinoferrocene (dppf), 37 µl (200 µmol, 2 eq., M = 155.28, d = 0.850) of pentamethylpiperidine and 53.6 mg (200 µmol, 2 eq., M = 263.42) of TlOAc and this mixture was degassed. A degassed solution of 54 mg (100 µmol, 1 eq.) of iodo derivative **73** in 1 ml of 1,4-dioxane was added and the resulting mixture was stirred at 110°C for 23h, then allowed to cool to room temperature and filtered through a short pad of Florisil gel (EtOAc). The crude product was diluted in Et_2O, filtered through cotton and evaporated to give **75** as a brown oil (35 mg, 85%).

R_f = 0.41 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz ; δ ppm)

7.29 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.76 (app. t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (app. t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.29 (dtd, J = 13.7, 8.7, 3.3 Hz, 1H), 1.25-1.05 (m, 21H).

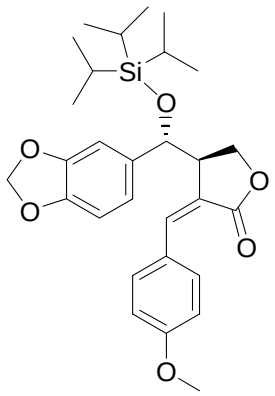
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, DEPT ; δ ppm)

169.5 (C), 149.9 (C), 147.2 (C), 135.9 (C), 133.0 (CH), 109.2 (CH), 106.2 (CH), 101.8 (CH_2), 75.6 (CH), 71.8 (CH_2), 42.6 (CH), 18.2 (CH_3), 13.5 (CH).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 420 $(M+NH_4)^+$, 403 $(M+H)^+$.

DCI/NH_3-HRMS : Calcd for $C_{22}H_{31}O_5Si$: 403.1941.
Found : 403.1947.

3-(4-Methoxy-benzylidene)-4-(trisiopropylsilyloxy)-[(3,4-methylenedioxy)phenyl]methyldihydro-(3*H*)-furan-2-one (78)



$C_{29}H_{38}O_6Si$
M = 510,69
Yellow oil

Solvents and reagents were degassed prior to use. A mixture of 2.8 mg (15.8 µmol, 0.1 eq., M = 177.3) of $PdCl_2$ and 90 mg (47.5 µmol, 0.3 eq., M = 568 ; 33.3 wt% solution in water) of TPPTS was diluted in 0.04 ml of water (0.25 ml/mmol starting material). The mixture was stirred at 80°C under inert atmosphere (Ar) for 30 min. The bloody red solution was allowed to cool to 60°C and a solution of 64 mg (158 µmol, 1 eq.) of furanone **71**, 40.7 mg (174 µmol, 1.1 eq., M = 234.04) of 4-iodo-anisole and 33 µl (190 µmol, 1.2 eq., M = 129.24, d = 0.742) of diisopropylethylamine in 0.24 ml of CH_3CN (1.5 ml/mmol starting material) was added. Water was added to homogenize the solution if necessary, the mixture was stirred at 80°C until completion of the reaction, then allowed to cool to room temperature and filtered through a short pad of Florisil gel (EtOAc). The organic layer was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by Florisil gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90 :10) to give **78** as a yellow oil (34 mg, 42%).

R_f = 0.1 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

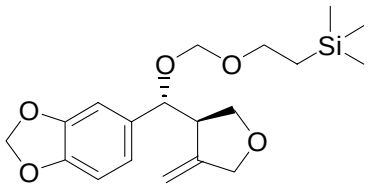
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz ; δ ppm)

7.55 (app. s, 1H), 7.45 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.79-6.67 (m, 3H), 5.93-5.90 (m, 2H), 5.04 (d, J = 3.27 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 9, 1.5 Hz, 1H), 4.17 (app. t, J = 9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 21H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, DEPT ; δ ppm)

173.0 (C), 160.8 (C), 147.8 (C), 147.1 (C), 138.0 (CH), 137.0 (C), 131.6 (CH), 126.8 (C), 124.4 (C), 119.2 (CH), 114.3 (CH), 108.1 (CH), 106.3 (CH), 101.2 (CH_2), 73.6 (CH), 65.9 (CH_2), 55.5 (CH_3), 47.3 (CH), 17.9 (CH_3), 12.6 (CH).

4-[1-(2-(trimethylsilyl)ethoxymethoxy)-(3,4-methylenedioxy)phenylmethyl]-3-methylene-tetrahydrofuran (70)



$C_{19}H_{28}O_5Si$
M = 364.52
Yellow oil

Under inert atmosphere (Ar) 4.48 g (19.1 mmol, 1 eq.) of the secondary alcohol **40** was dissolved in 40 ml (0.48M) of anhydrous CH_2Cl_2 in a two-necked round-bottom flask and 16.6 ml (95.6 mmol, 5 eq., M = 129.24, d = 0.742) of diisopropylethylamine were added. After homogenization, 10.2 ml (57.4 mmol, 3 eq., M = 166.72, d = 0.940) of 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride were slowly added. The resulting mixture was stirred at 50°C overnight. After completion of the reaction the mixture was allowed to cool to room temperature and washed with water (1 time), with a saturated aqueous NaCl solution (2 times), dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude product was purified by Florisil gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 90 :10) to give **70** as a yellow oil (4.43 g, 63%).

R_f = 0.8 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.84 (br. s, 1H), 4.58-4.46 (m, 3H), 4.35 (br. s, 1H), 4.31-4.28 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

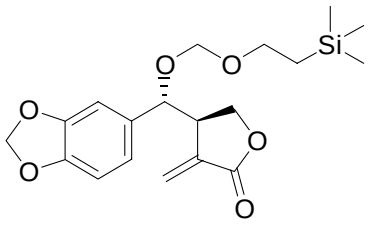
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

147.6 (C), 147.3 (C), 147.0 (C), 133.9 (C), 121.7 (CH), 107.6 (CH), 107.5 (CH), 106.5 (CH_2), 100.8 (CH_2), 91.9 (CH_2), 78.3 (CH), 71.8 (CH_2), 71.2 (CH_2), 65.4 (CH_2), 50.3 (CH), 17.9 (CH_2), -1.0 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 382 $(M+NH_4)^+$, 234 $(M+NH_4-H_2O\text{-SEM})^+$, 217 $(M+H-H_2O\text{-SEM})^+$.

Elementary analysis : Calcd : C (62.61%), H (7.74%).
Found : C (62.70%), H (7.83%).

4-[1-(2-(trimethylsilyl)ethoxymethoxy)-(3,4-methylenedioxy)phenylmethyl]-3-methylene-dihydro-(3*H*)-furan-2-one (72)



$C_{19}H_{26}O_6Si$
M = 378.49
Orange oil

Under inert atmosphere (Ar) a mixture of 1.48 g (4.06 mmol, 1eq.) of silyl ether **70**, 1.75 g (8.12 mmol, 2 eq.) of pyridinium chlorochromate (PCC) and molecular sieves (3Å) in 30 ml of anhydrous CH_2Cl_2 was stirred vigorously at 50°C for 48h (2×2 eq. of PCC were added). The mixture was allowed to cool to room temperature and filtered through a pad of Florisil gel (EtOAc). The organic layer was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by Florisil gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95 :5 to 90 :10) to give **72** as an orange oil (414 mg, 23%). 430 mg (25%) of starting material were recovered.

R_f = 0.47 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

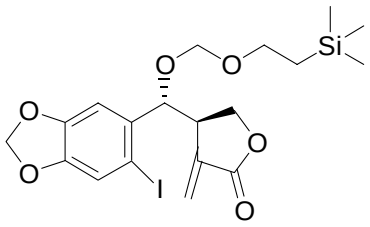
6.81-6.74 (m, 3H), 6.19 (br. s, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.00 (br. s, 1H), 4.59-4.36 (m, 5H), 3.71 (dd, J = 17.3, 9.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 17.3, 9.2 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.4 (C), 148.0 (C), 147.7 (C), 134.3 (C), 131.8 (C), 124.6 (CH_2), 121.8 (CH), 107.9 (CH), 107.3 (CH), 101.1 (CH_2), 92.0 (CH_2), 78.8 (CH), 67.9 (CH_2), 65.7 (CH_2), 45.1 (CH), 17.9 (CH_2), -1.6 (CH_3).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 396 $(M+NH_4)^+$.

4-[1-(2-(trimethylsilyl)ethoxymethoxy)-(2-iodo-(4,5-méthylenedioxy)phenylmethyl)]-3-methylene-dihydro-(3*H*)-furan-2-one (74)



$C_{19}H_{25}IO_6Si$
M = 504.39
Brown oil

Under inert atmosphere (Ar) a solution (0.13M) of 197 mg (0.52 mmol, 1 eq.) of furanone **72** in anhydrous CH_2Cl_2 was cooled to –78°C. 264 mg (1.2 mmol, 2.3 éq., M = 220.9) of silver salt of trifluoroacetic acid and 304 mg (1.2 mmol, 2.3 éq., M = 253.8) of diiodine were quickly added. The mixture was allowed to warm slowly to room temperature and filtered through a pad of celite (CH_2Cl_2). The organic layer was washed with a 20 wt% aqueous $Na_2S_2O_3$ solution, then with a saturated aqueous NaCl solution, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure to give **74** as a brown oil (212 mg, 81%).

R_f = 0.5 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

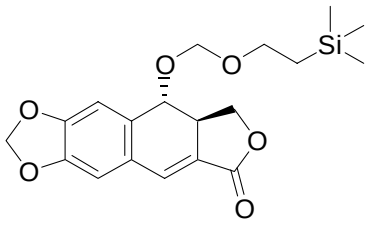
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.25 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.28 (br. s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.49 (br. s, 1H), 4.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.62-4.45 (m, 3H), 4.24 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.49-3.34 (m, 2H), 0.91-0.82 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz ; DEPT ; δ ppm)

170.2 (C), 148.8 (C), 148.5 (C), 135.2 (C), 133.7 (C), 123.3 (CH_2), 118.5 (CH), 107.6 (CH), 101.8 (CH_2), 97.8 (C), 92.2 (CH_2), 81.7 (CH), 66.6 (CH_2), 65.9 (CH_2), 43.9 (CH), 17.5 (CH_2), -1.5 (CH_3).

9-(2-(Trimethylsilyl)ethoxymethoxy)-8a,9-dihydro-8*H*-furo[3',4':6,7]naphtho[2,3d][1,3]dioxol-6-one (77)



$C_{19}H_{24}O_6Si$
M = 376.48
Brown oil

Starting from 89 mg of iodo derivative **74** and following the same procedure as for the TIPS ether using 7.9 mg (35 µmol, 0.2 eq., M = 224.49) of $Pd(OAc)_2$, 39 mg (70 µmol, 0.4 eq., M = 554.40) of diphenylphosphino ferrocene (dppf), 65 µl (353 µmol, 2 eq., M = 155.28, d = 0.850) of pentamethyl-piperidine and 93 mg (353 µmol, 2 eq., M = 263.42) of TlOAc in 1.76 ml of 1,4-dioxane at 110°C for 23h, compound **77** was obatined (30 mg, 45%).

R_f = 0.35 (cyclohexane/EtOAc, 80 :20, $KMnO_4$).

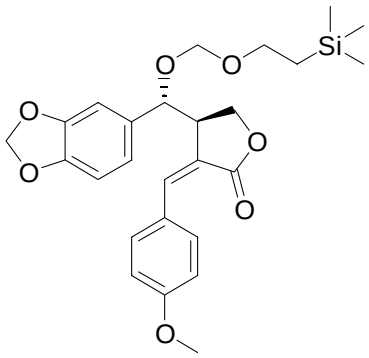
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.30 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.98 (br. s, 2H), 4.96-4.71 (m, 4H), 4.30 (app. t, J = 9 Hz, 1H), 3.80-3.60 (m, 3H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

DCI/NH_3-MS (m/z) : 394 $(M+NH_4)^+$, 377 $(M+H)^+$.

DCI/NH_3-HRMS : Calcd for $C_{19}H_{28}NO_6Si$: 394.1686.
Found : 394.1692.

3-(4-Methoxy-benzylidene)-4-(2-(trimethylsilyl)ethoxymethoxy)-[(3,4-methylenedioxy)phenyl]methyldihydro-(3*H*)-furan-2-one (79)



$C_{26}H_{32}O_7Si$
M = 484.62
Yellow oil

Starting from 100 mg of furanone **72**, and following the same procedure as for compound **71** using 4.7 mg (26.4 µmol, 0.1 eq., M = 177.3) of $PdCl_2$, 135 mg (79.3 µmol, 0.3 eq., M = 568 ; 33.3 wt% solution in water) of TPPTS, 68 mg (291 µmol, 1.1 eq., M = 234.04) of 4-iodo-anisole and 55 µl (317 µmol, 1.2 eq., M = 129.24, d = 0.742) of diisopropylethylamine in 0.77 ml of 14% aqueous CH_3CN at 80°C for 24h, compound **79** was obtained as a yellow oil (31 mg, 24%).

R_f = 0.4 (cyclohexane/EtOAc, 70 :30, $KMnO_4$).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz ; δ ppm)

7.57 (br. s, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.93-5.90 (m, 2H), 4.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 17.7, 7.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 17.3, 9.2 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 17.3, 9.2 Hz, 1H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).