

**ÉTUDE ET DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES REACTIONS  
METALLO-INDUITES A BASE DE DERIVES DE CHROME, FER,  
MANGANESE ET ALUMINIUM**

par

**ROMAIN BEJOT**

Ingénieur ECPM

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR EN SCIENCES

UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR – STRASBOURG I

Soutenue le 27 octobre 2006 devant le jury composé de :

Professeur Françoise Colobert	Examineur
Docteur Michel Pfeffer	Rapporteur interne
Professeur Yves Fort	Rapporteur externe
Professeur Giovanni Poli	Rapporteur externe
Docteur Charles Mioskowski	Directeur de thèse

(représenté par le Docteur Alain Wagner)

Laboratoire de Synthèse Bioorganique (Université Louis Pasteur, UMR 7175 – LC1)



# Remerciements

Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit a été réalisé au laboratoire de Synthèse Bioorganique, situé à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg (Université Louis Pasteur – Strasbourg I).

Je tiens avant tout à remercier le Dr. Charles Mioskowski de m'avoir accueilli au sein de son équipe. Grâce à ses vastes connaissances scientifiques et son enthousiasme, j'ai pu mener à bien ce projet.

Je témoigne ma gratitude au Prof. J. R. Falck (Laboratoire de Biochimie, University of Texas Southwestern Medical Center) pour sa collaboration et les riches discussions que nous avons pu partager.

Je suis tout particulièrement sensible à l'honneur que m'ont fait le Prof. Françoise Colobert, le Prof. Yves Fort, le Dr. Michel Pfeffer, le Prof. Giovanni Poli et le Dr. Alain Wagner en acceptant de juger ce travail.

Je remercie chaleureusement Rachid et Steve pour avoir examiné ce manuscrit de thèse d'un œil critique et pour les discussions pertinentes.

Un grand merci à celles et ceux qui n'ont pas été avares en conseils avisés et qui ont contribué par leur bonne humeur au climat agréable du labo : les permanents du laboratoire et de spectroscopie RMN ; les étudiants en thèse et mastère, post-doctorants et anciens du laboratoire.

Enfin, mes remerciements les plus chaleureux sont adressés à mes parents, à mes amis et bien sûr à Magali pour leur soutien illimité durant ces années.



# **Table des matières**



Remerciements	3
Table des matières	5
Abréviations	11
Introduction générale	15
1. PREMIERE PARTIE	
Étude de la réactivité des organochromiques	19
1.1. Introduction	21
1.1.1. Généralités	21
1.1.2. Réaction de Nozaki-Hiyama et Kishi	21
1.1.3. Réaction de dérivés polyhalogénés géminaux avec CrCl <sub>2</sub>	23
1.1.4. Phénomène de reprotonation interne	25
1.1.5. Méthodes de préparation de chlorure chromeux	26
1.1.6. Nouveaux intermédiaires	26
1.2. Réactivité des trichloroalcanes géminaux	27
1.2.1. Réduction des 1,1,1-trichloroalcanes par CrCl <sub>2</sub>	27
1.2.1.1. Résultats	27
1.2.1.2. Mécanismes de réduction des 1,1,1-trichloroalcanes	28
1.2.2. Réduction des trichlorométhylcarbinols par CrCl <sub>2</sub>	31
1.2.2.1. Résultats	31
1.2.2.2. Mécanismes de réduction des trichlorométhylcarbinols	32
1.2.3. Dimérisation de trichlorométhylaryles avec CrCl <sub>2</sub>	34
1.2.4. Conclusions	36
1.3. Réactivité des éthers de 2,2,2-trichloroéthyles	36
1.3.1. Résultats de la réduction par CrCl <sub>2</sub>	36
1.3.2. Mécanisme postulé	37
1.3.3. Conclusion	39
1.4. Réactivité des esters de 2,2,2-trichlorométhylcarbinols	40
1.4.1. Résultats	40
1.4.2. Mécanisme postulé	43
1.4.3. Réarrangement de Surzur-Tanner	45
1.4.4. Conclusion	46
1.5. Réactivité des esters sulfoniques et phosphoriques	47
1.6. Réactivité des trichlorométhylcarbinols tertiaires cycliques	47
1.6.1. Résultats	48
1.6.2. Mécanisme postulé	50
1.6.3. Conclusion	53
1.7. Réactivité des β-chloro-trichlorométhylalcanes	53
1.7.1. Résultats	53

1.7.2. Mécanisme postulé	55
1.7.3. Conclusion	57
1.8. Réactivité de carbynes nucléophiles	57
1.8.1. Synthèse d'oléfine terminale	58
1.8.1.1. Résultats	58
1.8.1.2. Mécanisme postulé	59
1.8.2. Synthèse d'alcools allyliques et d'allènes	61
1.8.2.1. Résultats	61
1.8.2.2. Mécanisme postulé	62
1.8.3. Synthèse d'aldéhydes $\alpha,\beta$ -insaturés	64
1.8.3.1. Résultats	64
1.8.3.2. Mécanisme postulé	65
1.8.4. Synthèse de $\beta$ -hydroxycétones	67
1.8.4.1. Résultats	67
1.8.4.2. Mécanisme postulé	68
1.8.5. Conclusion	70
1.9. Conclusion	71
2. DEUXIEME PARTIE	
Réactivité du fer (0) et du manganèse (0)	73
2.1. Introduction	75
2.2. Réaction d'oléfination par le fer (0)	75
2.2.1. Introduction	75
2.2.2. Résultats	78
2.2.2.1. Condensation avec des aldéhydes	78
2.2.2.1.1. Étude comparative entre $Fe^0$ et $CrCl_2$ .	78
2.2.2.1.2. Condensation avec du Fer de Rieke	81
2.2.2.1.3. Condensation avec $Fe^0$ et $CrCl_2$ catalytique	81
2.2.2.1.4. Condensation avec $Fe^0$ sous micro-ondes	82
2.2.2.1.5. Mécanismes postulés	82
2.2.2.2. Condensation avec des cétones	85
2.2.2.2.1. Étude comparative entre $Fe^0$ et $CrCl_2$	85
2.2.2.2.2. Chimiosélectivité	87
2.2.2.2.3. Mécanisme postulé	87
2.2.3. Conclusion	89
2.3. Tétrahydrofuranylation d'alcools par le manganèse (0)	90
2.3.1. Introduction	90
2.3.2. Réactivité de quelques métaux	91
2.3.3. Formation d'éthers de tétrahydrofuran-2-yle avec $Mn^0/CCl_4$	92

2.3.4. Mécanisme postulé.	93
2.3.5. Conclusion	94
3. TROISIEME PARTIE	
Réactivité des acétates d' $\alpha$ -haloénols	95
3.1. Introduction	97
3.2. Réactivité de l'acétate d' $\alpha$ -haloénol avec les espèces nucléophiles	101
3.3. Condensation d'aldol et de Claisen	102
3.3.1. Réactions d'aldolisation	102
3.3.2. Condensation de Claisen	103
3.4. Réaction tandem d'aldolisation-lactonisation	104
3.4.1. Dérivés de 2-(silanyloxyméthyl)benzoate	104
3.4.2. Réactifs à base de titane	105
3.4.3. Éthoxyde de diéthylaluminium	105
3.4.3.1. Réactivité avec les aldéhydes et cétones	106
3.4.3.1.1. Réaction avec des aldéhydes et cétones aliphatiques	106
3.4.3.1.2. Condensation avec des aldéhydes et cétones conjuguées	109
3.4.4. Réactivité avec les imines, nitrones et oximes	111
3.4.5. Réactivité avec les oxiranes	113
3.5. Réaction de Diels-Alder	114
3.6. Conclusion	115
Conclusion générale et perspectives	117
4. Partie expérimentale	121
4.1. Remarques générales	123
4.1.1. Solvants	123
4.1.2. Réactifs	123
4.1.3. Chromatographie	124
4.1.4. Spectroscopie et spectrométrie	125
4.1.5. Température de fusion	126
4.1.6. Appareil à micro-ondes	126
4.2. Procédures et caractérisations	127
Références bibliographiques	197
Résumé de thèse	211
Résumé	213
Abstract	214



# **Abréviations**



---

2D :	bidimensionnel
aq :	aqueux(se)
AE :	analyse élémentaire
AIBN :	azobisisobutyronitrile
ATG :	analyse thermogravimétrique
bl :	bande large
bmim :	1- <i>n</i> -butyl-3-méthylimidazolium
Bn :	groupement benzyle
<i>n</i> -Bu :	groupement <i>n</i> -butyle
<i>t</i> -Bu :	groupement <i>tert</i> -butyle
Bz :	groupement benzoyle
cat. :	quantité catalytique
CCM :	chromatographie sur couche mince
DABCO :	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCC :	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCIP :	2,6-dichloroindophénolate de sodium hydraté
DMAP :	4-diméthylaminopyridine
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
d.r. :	ratio diastéréoisomérique
EDCI :	chlorhydrate de <i>N</i> -(3-diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthylcarbodiimide
ee :	excès énantiomérique
éq. :	équivalent
Et :	groupement éthyle
<i>et al.</i> :	et collaborateurs ( <i>et alii</i> )
ESI :	electrospray
FBW :	réarrangement de Fritsch, Buttenberg et Wiechell
GC :	chromatographie en phase gazeuse
HMPA :	hexaméthylphosphoramide (Me <sub>2</sub> N) <sub>3</sub> PO
<i>c</i> -hex :	cyclohexyle
<i>c</i> -hexane :	cyclohexane
<i>n</i> -hexane :	cyclohexane
IC :	ionisation chimique
<i>i.e.</i> :	<i>c'</i> est-à-dire ( <i>id est</i> )
IE :	impact électronique
IPR :	reprotonation interne ( <i>Internal Proton Return</i> )
<i>i</i> -Pr :	isopropyle
IR :	infrarouge

<i>J</i> :	constante de couplage
LDA :	diisopropylamidure de lithium
MAI :	ionisation assistée par un métal ( <i>Metal Assisted Ionisation</i> )
Me :	méthyle
NCAL :	réaction tandem d'aldolisation, catalysée par un nucléophile, et de lactonisation ( <i>Nucleophile-Catalyzed Aldol-Lactonization</i> )
NHK :	réaction de Nozaki, Hiyama et Kishi
OTf :	triflate
p.a. :	pression atmosphérique
PCC	pyridinium chlorochromate
Ph :	phényle
ppm :	partie par million
Rf :	rapport frontal d'élution
RMN :	résonance magnétique nucléaire
RX :	rayons X
SET :	transfert d'un électron ( <i>Single electron Transfert</i> )
sl :	singulet large
SMBR :	spectrométrie de masse basse résolution
SMHR :	spectrométrie de masse haute résolution
t.a. :	température ambiante
TBAF :	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBDMS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS :	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
T <sub>fus</sub> :	point de fusion
THF :	tétrahydrofurane ou tétrahydrofuran-2-yle
THP :	tétrahydropyran-2-yle
TMAL :	réaction tandem d'aldolisation de Mukaiyama et d'aldolisation ( <i>Tandem Mukaiyama Aldol-Lactonization</i> )
TMEDA :	tétraméthyléthylènediamine
TMS :	triméthylsilyle
TOF :	temps de vol ( <i>Time Of Flight</i> )
Ts :	tosyle

# **Introduction générale**



Le développement de nouvelles méthodologies n'a jamais cessé d'occuper une part importante en chimie. La synthèse organique s'enrichit ainsi chaque jour de nouvelles réactions. Ce domaine scientifique de recherche appliquée est ainsi en constante évolution, pour s'adapter aux *desiderata* de l'industrie, actuels et futurs. L'étude mécanistique est le corollaire du développement de nouvelles méthodes synthétiques. L'essor des outils d'analyses et de caractérisations facilite la compréhension et la rationalisation des transformations. Cette recherche fondamentale permet ainsi de mieux appréhender la construction de structures carbonées de plus en plus complexes et de soulever de nouvelles problématiques.

La chimie organométallique combine les aspects pratiques et théoriques de la chimie organique et de la chimie inorganique, ce qui en fait un domaine pratiquement à part entière de la chimie. Depuis la première préparation reconnue d'un produit avec une liaison carbone-métal covalente par Cadet de Gassicourt en 1760, l'intérêt pour l'utilisation stœchiométrique ou catalytique d'organométalliques n'a cessé de croître. L'utilisation de métaux permet ainsi aujourd'hui la préparation de divers composés : des produits du pétrole aux composés biologiquement actifs, en passant par les polymères.

Dans la première partie, nous nous intéressons à la réactivité de molécules organohalogénées avec le chlorure chromeux pour la préparation de nouvelles espèces organochromiques. En effet, l'étude approfondie des mécanismes réactionnels permet de proposer de nouveaux intermédiaires de type complexes de carbène et carbynes de chrome. Le champ d'application en synthèse organique est également présenté, et en particulier, des réarrangements de substrats halogénés et la formation de liaisons carbone-carbone avec des électrophiles.

Dans la seconde partie, nous décrivons l'emploi de fer(0) pour la préparation d'organoferreux à partir de substrats polyhalogénés. Les espèces organométalliques préparées sont utilisées dans la formation stéréosélective de liaisons carbone-carbone. La réaction développée révèle en outre une surprenante inversion de stéréosélectivité dans la formation d'oléfinés à partir d'aldéhydes par rapport à des cétones. Le développement d'une réaction employant le manganèse(0) pour la protection d'alcools encombrés et fonctionnalisés, sous la forme d'éthers de tétrahydrofuran-2-yle est également présenté.

La troisième partie est consacrée à la valorisation d'esters énols  $\alpha$ -halogénés, accessibles par réarrangement d'un carbène de chrome (III) et présentés dans la première partie. Une réaction tandem d'aldolisation-lactonisation, induite par l'éthoxyde de diéthylaluminium, est ainsi décrite. Cette réaction permet la préparation stéréosélective d'hétérocycles à 4 et 5 chaînons : oxétan-2-ones, azétidin-2-ones et isoxazolidin-5-ones.

L'ensemble de ces travaux nous conduit à postuler de nouveaux intermédiaires par le biais de nouveaux mécanismes réactionnels. Il est en général extrêmement difficile de démontrer la prédominance d'un mécanisme à l'exclusion de tout autre et, par conséquent, les discussions mécanistiques mènent rarement à l'identification définitive d'une voie ou d'un intermédiaire donné. Les résultats et discussions présentées dans ce manuscrit ne constituent donc pas une preuve irrévocable des mécanismes et intermédiaires proposés, mais corroborent fortement les théories proposées.

**1. PREMIERE PARTIE**  
**Étude de la réactivité des**  
**organochromiques**



## 1.1. Introduction

### 1.1.1. Généralités

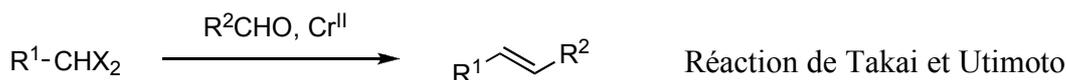
Découvertes dès le 19<sup>ème</sup> siècle, les propriétés réductrices des sels de chrome (II),<sup>1</sup> ont été utilisées dans un premier temps pour la réduction de composés insaturés,<sup>2</sup> d'halogénures d'alkyles,<sup>3,4</sup> puis de composés polyhalogénés.<sup>5-7</sup> La valorisation des organométalliques de chrome pour la formation de liaisons carbone-carbone est surtout associée à Nozaki, Hiyama, Kishi et Takai.<sup>8-13</sup>

Les réactions de couplage développées avec les sels de chrome (II) impliquent principalement des halogénures allyliques, vinyliques ou propargyliques (réaction de Nozaki, Hiyama et Kishi : NHK, Schéma 1),<sup>8-11,14</sup> des *gem*-dihalogénures (réaction de Takai et Utimoto)<sup>12,15-20</sup> ou des *gem*-trihalogénures (réaction de Falck et Mioskowski)<sup>21-24</sup> avec des aldéhydes. Les espèces organochromiques présentent en général une remarquable chimiosélectivité pour les aldéhydes, par rapport à d'autres organométalliques, justifiant l'intérêt croissant porté à ces réactifs.<sup>13,25,26</sup>

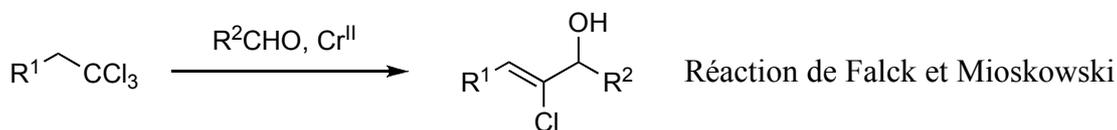
**Schéma 1.** Réactions de couplage induites par le chrome (II).



$R^1$  = allyle, vinyle, propargyle     $X$  = halogène, tosylate, triflate, phosphate



$R^1$  = halogène, alkyle, ester boronique, silyle, stannyle     $X$  = halogène



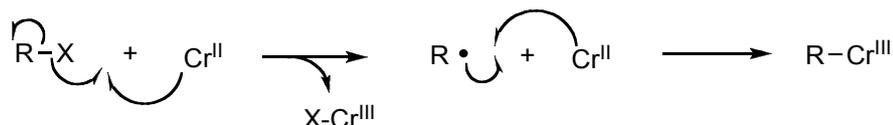
$R^1$  = alkyle, vinyle, aryle

### 1.1.2. Réaction de Nozaki-Hiyama et Kishi

L'étude cinétique et spectroscopique de la réduction d'un halogénure d'allyle par  $CrCl_2$ , menée par Kochi *et al.* a démontré la formation d'organométalliques de chrome (III) par deux

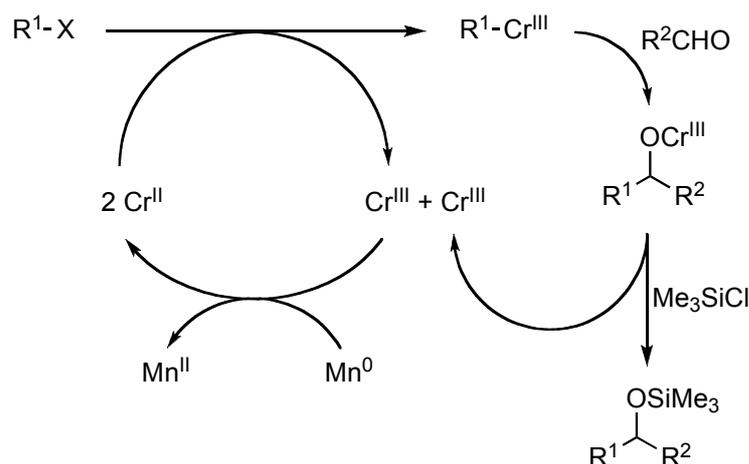
transferts successifs d'un électron (SET : Single Electron Transfert) : un premier équivalent de chrome (II) réduit la liaison carbone-halogène pour former un radical allyle qui forme ensuite une liaison avec un second équivalent de chrome (II) (Schéma 2).<sup>27,28</sup> Plus récemment, Mulzer *et al.* ont montré que le transfert d'électron pouvait être assisté par l'aldéhyde lors de la réaction de NHK *via* un radical cétyle.<sup>29</sup> La réduction par le chrome (II) d'une carbone-halogène nécessite donc deux équivalents de sels de chrome (II).

**Schéma 2.** Mécanisme de réduction d'une liaison carbone-halogène par le chrome (II).



Ultérieurement, l'effet catalytique des sels de nickel et de palladium, favorisant la formation de la liaison carbone-chrome, a été mis en évidence pour la réaction de NHK.<sup>10,11</sup> Par la suite, la mise au point d'une version catalytique en sel de chrome a été rapportée par Fürstner *et al.*<sup>26,30-32</sup> Le système catalytique repose sur le manganèse (0) réduisant *in situ* le chrome (III) en chrome (II) (Schéma 3). L'ajout de chlorure de triméthylsilyle permet de rompre la liaison oxygène-chrome (III), formée durant le couplage, pour libérer les sels de chrome (III) et favoriser leur réduction en chrome (II).

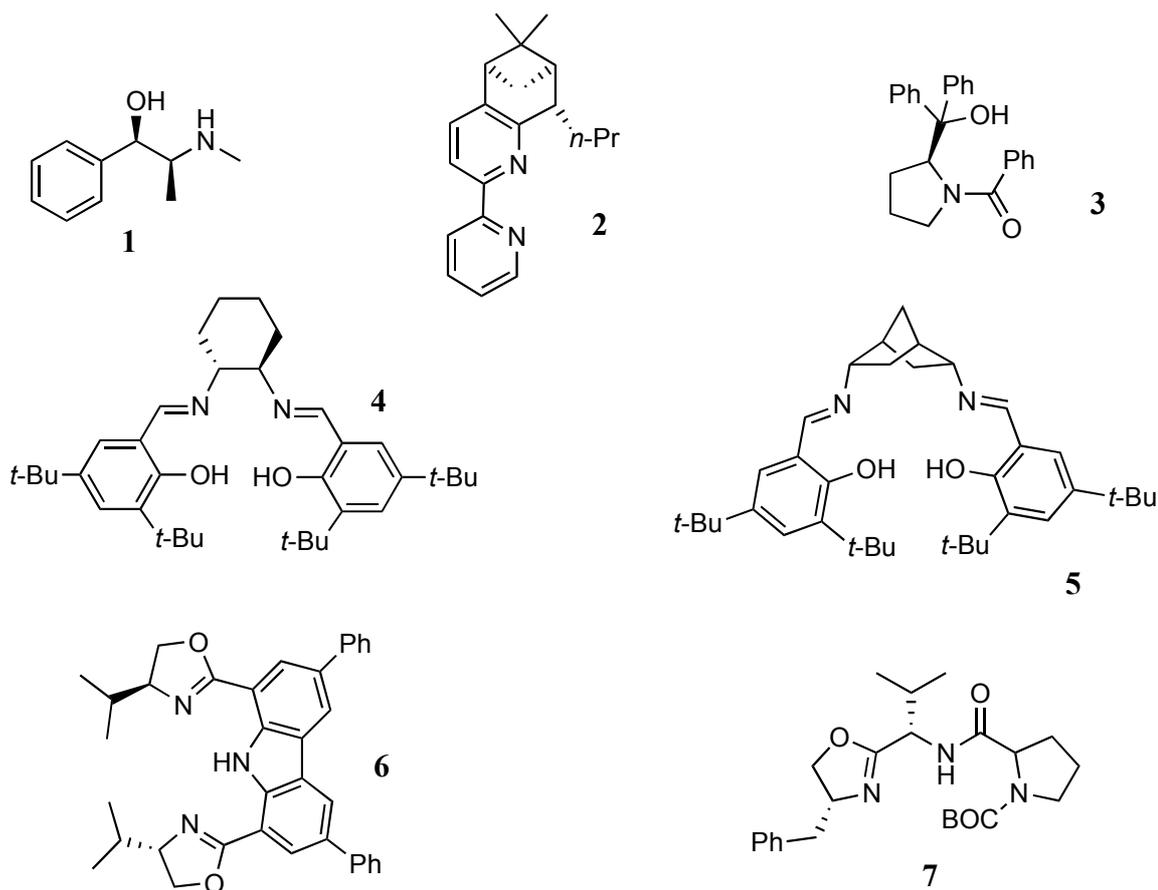
**Schéma 3.** Cycle catalytique de la réaction de NHK.



Le développement de transformations énantiosélectives pour la formation d'alcools secondaires chiraux, dès le début des années 1980, a finalement permis d'explorer toutes les possibilités de la réaction de NHK. L'utilisation de ligands chiraux dérivés d'éphédrine **1**,<sup>33</sup> de

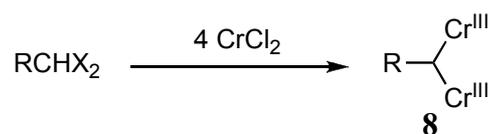
2,2'-dipyridine **2**<sup>34</sup> ou de proline **3**<sup>35</sup> permet d'obtenir énantiosélectivement des alcools homoallyliques (Figure 1). Une méthode de préparation énantiosélective et catalytique d'alcools homoallyliques a ensuite été rapportée utilisant le système catalytique en Cr<sup>II</sup> de Fürstner *et al.* et des dérivés de salen **4** et **5**,<sup>36-38</sup> de bis(oxazoliny)carbazole **6**<sup>39</sup> ou d'amide oxazoline **7**<sup>40</sup> pour ligander le chrome.

**Figure 1.** Ligands pour la réaction NHK.



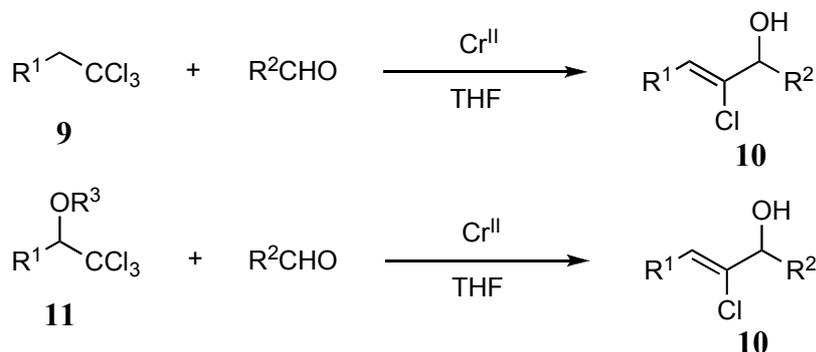
### 1.1.3. Réaction de dérivés polyhalogénés géminaux avec CrCl<sub>2</sub>

Au cours des années 1980, Takai *et al.* décrivent les premières halovinylations d'aldéhydes (Schéma 1).<sup>12,15</sup> Le mécanisme postulé propose la formation d'un intermédiaire bis-chromé **8** (Schéma 4).

**Schéma 4.** Formation d'un intermédiaire bis-chromé.

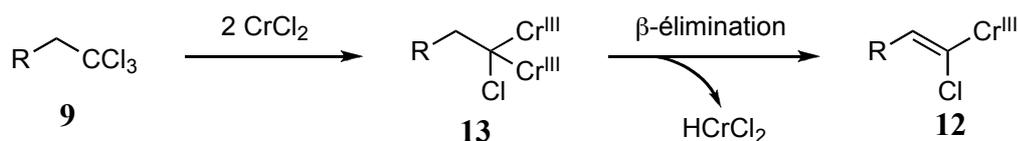
R = halogène, alkyle, ester boronique, stannyle, silyle      X = halogène

Depuis 1999, le laboratoire de synthèse bioorganique de C. Mioskowski, en collaboration avec le laboratoire de biochimie de J. R. Falck (Université du Texas, Dallas) a découvert et développé la chimie des organométalliques de chrome à partir de substrats *gem*-trichlorés **9**, permettant notamment la synthèse d'alcools allyliques  $\beta$ -halogénés **10** de stéréochimie *Z* (Schéma 5).<sup>21-24</sup> Cet axe de recherche a été simultanément développé par l'équipe de Takai à partir de dérivés de trichlorométhylcarbinols **11**.<sup>41</sup> Les réactions sont généralement effectuées dans le THF, solvant de prédilection pour la réduction de substrats *gem*-polyhalogénés et la condensation des dérivés organométalliques correspondants avec des aldéhydes.

**Schéma 5.** Réactivité des dérivés *gem*-trichlorés.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = alkyle, aryle      R<sup>3</sup> = acyle, carbonate

Les investigations menées par R. Baati sur les mécanismes de ces réactions ont montré que l'intermédiaire clé était un carbénoïde vinylidène de chrome (III) **12**, nucléophile (Schéma 6).<sup>22,42</sup> Le composé *gem*-trichloré **9** subit une double insertion de chrome (II) dans deux liaisons C–Cl pour donner l'espèce bis-chromé **13**. Une  $\beta$ -élimination d'hydrure de chrome conduit ensuite au carbénoïde chlorovinylidène de chrome (III) **12**.

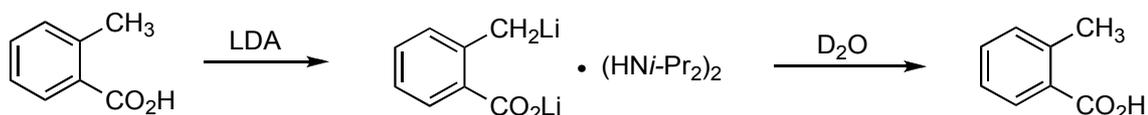
**Schéma 6.** Formation d'un carbénoïde chlorovinylidène de chrome (III).

R = alkyle, aryle

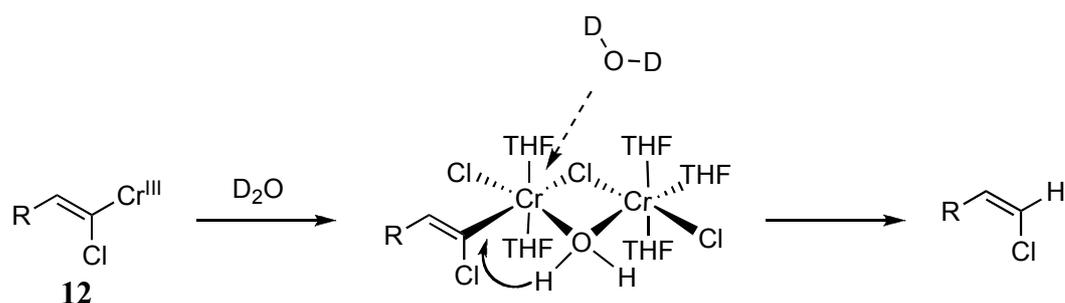
#### 1.1.4. Phénomène de reprotonation interne

Des études complémentaires menées sur la réactivité des espèces organochromiques ont mis en évidence un phénomène de reprotonation interne (IPR : Internal Proton Return) dans la chimie du chrome (II).<sup>22</sup>

Les premières manifestations de reprotonation interne ont été découvertes par Creger *et al.* en 1974 lors de la réaction entre un dianion de l'acide orthotoluique et l'eau lourde.<sup>43</sup> Aucune incorporation de deutérium n'est observée et la formation d'agrégats moléculaires entre le dianion, les atomes de lithium et la diisopropylamine est postulée. L'ajout de D<sub>2</sub>O déclenche alors le retour quantitatif du proton de l'amine sur le dianion en raison de sa proximité (Schéma 7). Ce phénomène, également rapporté par Seebach *et al.*,<sup>44</sup> a été utilisé par Vedejs *et al.* pour effectuer des protonations asymétriques d'énolates.<sup>45-47</sup>

**Schéma 7.** Phénomène de reprotonation interne.

Ce phénomène a été observé au laboratoire lors de l'étude de réactivité des carbénoïdes vinylidènes de chrome (III) 12. L'ajout de D<sub>2</sub>O déclenche la protonation de l'organométallique par les molécules d'eau coordonnées aux atomes de chrome (III) (Schéma 8).<sup>22</sup> En effet, des analyses conjointes de diffraction RX et d'ATG ont mis en évidence le fait que le chlorure chromeux commercial est un mélange de CrCl<sub>2</sub> anhydre et CrCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O.<sup>42</sup> Ainsi, dans le THF anhydre, les sels de chrome sont sous la forme d'agrégats moléculaires de type CrCl<sub>2</sub>·nTHF·(6-n)H<sub>2</sub>O et d'oligomères.

**Schéma 8.** Reprotonation interne d'agrégat dinucléaire de chrome.

## 1.1.5. Méthodes de préparation de chlorure chromeux

La réduction du chrome (III) par le manganèse (0), appliquée dans la réaction de NHK catalytique, permet d'obtenir des sels de chrome (II).<sup>26,30-32</sup> Le chlorure de manganèse (II) formé simultanément n'est pas toxique et il présente un faible caractère d'acide de Lewis. Cependant, les conditions expérimentales appliquées pour la réaction de NHK ne permettent pas de créer de nouvelles liaisons C–C avec des dérivés *gem*-polyhalogénés, l'acétonitrile ou la DMF s'avèrent notamment inappropriés pour le couplage de carbénoïde chlorovinylidènes de chrome (III) **12** avec des aldéhydes. Une méthode alternative a été développée:  $CrCl_2$  peut être efficacement préparé par réduction de  $CrCl_3$  par  $Mn^0$  dans l'acétonitrile, sous ultrasons ; l'échange de solvant (évaporation de l'acétonitrile puis ajout de THF, sous atmosphère inerte) permet ensuite au chrome (II) synthétisé d'être utilisé dans des réactions de couplage.<sup>48</sup>

Le chlorure chromeux peut également être préparé par réduction de  $CrCl_3$  par  $LiAlH_4$  dans le THF.<sup>49,50</sup> Les sels de chrome (II) ainsi obtenus sont parfaitement anhydres, cependant, l'excès de  $LiAlH_4$  peut induire des réactions secondaires de réduction.

Enfin, une des plus anciennes méthodes de formation du chlorure chromeux consiste à oxyder le chrome métallique à 1200 °C dans une atmosphère d'acide chlorhydrique gazeux.<sup>51</sup> Une méthode d'oxydation plus douce a été récemment développée au laboratoire : l'acide chlorhydrique, formé *in situ* par réaction de chlorure d'acétyle ou de triméthylsilyle avec un alcool, oxyde le chrome (0) en suspension dans le THF ou l'acétate d'éthyle.<sup>52</sup>

## 1.1.6. Nouveaux intermédiaires

Depuis la première description de carbènes dans la littérature, par Buchner et Curtius, en 1885,<sup>53</sup> ces composés ont été parmi les intermédiaires réactionnels les plus étudiés de la chimie organique et organométallique.<sup>54-56</sup> Les carbènes sont caractérisés par un carbone divalent avec 6 électrons de valence. Libres, ils sont généralement très réactifs, cependant ils peuvent être stabilisés dans des complexes avec des métaux de transition.

Il a fallu près de cent ans pour que soit rapportée une molécule avec un carbone monovalent par E. O. Fischer *et al.*<sup>57,58</sup> Malgré de nombreux développements, ces espèces,

définies par un carbone avec 5 électrons de valence et nommées carbynes ou alkylidynes, demeurent une classe d'intermédiaires chimiques intéressante et relativement peu étudiée. En effet, alors qu'un certain nombre de catalyseurs, avec une liaison triple métal-carbone, sont employés pour la métathèse d'alcynes,<sup>59-62</sup> peu d'espèces d'alkylidynes ont été scrupuleusement étudiées ou identifiées comme intermédiaires de réactions organiques.<sup>63-65</sup> Par conséquent, l'intérêt pratique et théorique pour la synthèse de carbynes et leurs réactivités reste important.<sup>66-68</sup>

## 1.2. Réactivité des trichloroalcanes géminaux

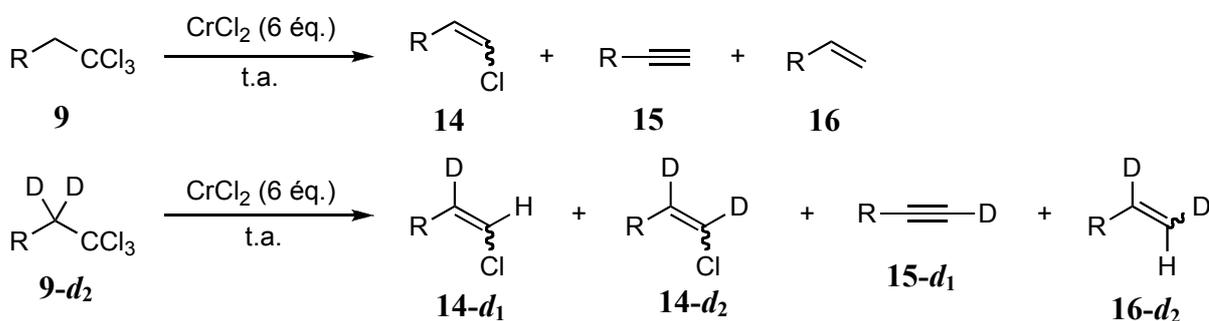
De précédents travaux conduits au laboratoire de C. Mioskowski, en collaboration avec le laboratoire de J. R. Falck, ont identifié le carbénoïde chlorovinylidène de chrome **12** comme intermédiaire clé de la réaction des 1,1,1-trichloroalcanes **9** avec CrCl<sub>2</sub> (page 23).<sup>22,42,52</sup> Mais l'étude approfondie de la réduction de trichloroalcanes géminaux avec CrCl<sub>2</sub> révèle la formation de mélanges de produits et suggère la formation d'autres intermédiaires réactionnels.

### 1.2.1. Réduction des 1,1,1-trichloroalcanes par CrCl<sub>2</sub>

#### 1.2.1.1. Résultats

La réduction par le chlorure chromeux de dérivés de 1,1,1-trichloroéthyles aromatiques, aliphatiques et allyliques **9** synthétisés à partir d'halogénure d'alkyle, par substitution nucléophile, et marqués au deutérium ou non est réalisée à température ambiante (Équation 1).<sup>42</sup> Les résultats et les conditions réactionnelles sont résumés dans le Tableau 1. La formation d'un mélange de 1-chloroalcène **14**, d'alcyne vrai **15** et d'alcène terminal **16** est observée dans des proportions variables en fonction des conditions réactionnelles.

#### Équation 1



**Tableau 1.** Résultats de la réduction de 1,1,1-trichloroalcanes par CrCl<sub>2</sub>.

entrée	1,1,1-trichloroalcane R	solvant	ratio de produits (%) <sup>a</sup>						
			<b>14</b> (Z/E)	<b>14-d<sub>1</sub></b>	<b>14-d<sub>2</sub></b>	<b>15</b>	<b>15-d<sub>1</sub></b>	<b>16</b>	<b>16-d<sub>2</sub></b> (E/Z)
1	phényle <b>17</b>	THF	53 (> 98:2)			47		< 1	
2	4-biphényle <b>18</b>	THF	22 <sup>b</sup> (88:12)			75 <sup>b</sup>		3	
3	<b>18-d<sub>2</sub></b>	THF	0	16	4	0	75	0	5
4	hydrocinnamyle <b>19</b>	THF	41 (96:4)			59		< 1	
5	<b>19-d<sub>2</sub></b>	THF	0	22	21	< 1	56	0	1
6	cinnamyle <b>20</b>	THF	95 (95:5)			5		< 1	
7 <sup>c</sup>	<b>17</b>	THF	55 (93:7)			17		28	
8	<b>17</b>	THF/H <sub>2</sub> O (2:1)	88			< 1		12	
9	<b>18</b>	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	89 (97:3)			4		7	
10	<b>18-d<sub>2</sub></b>	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	0	89	0	< 1	3	0	8 (75:25)
11	<b>19</b>	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	92 (98:2)			5		3	
12	<b>20</b>	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	94 (98:2)			< 1		6	

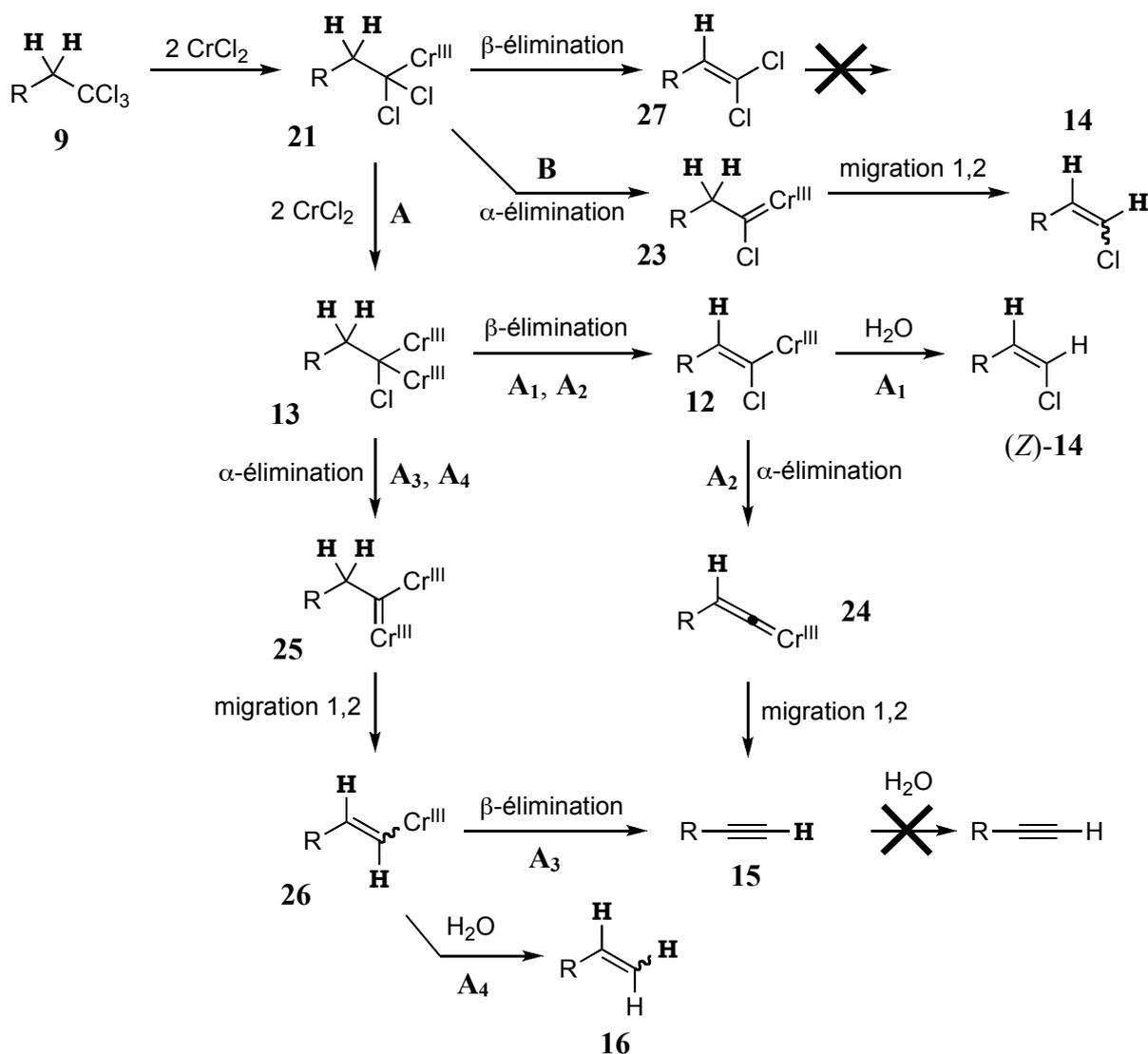
a : Analyse GC du mélange réactionnel brut. b : Les rendements isolés sont conformes à l'analyse GC du mélange réactionnel. c : CrCl<sub>2</sub> prétraité avec une quantité équimolaire d'eau.

#### 1.2.1.2. Mécanismes de réduction des 1,1,1-trichloroalcanes

Ces mélanges de produits sont la conséquence de chemins réactionnels compétitifs ce qui nous conduit à postuler de nouveaux intermédiaires réactionnels. Dans un premier temps nous postulons la formation d'une liaison C–Cr par réduction d'une liaison C–Cl du 1,1,1-trichloroalcane **9** par le chrome (II) (Schéma 9). En fonction de l'environnement électronique et de la solvation des sels de chrome (II), les mécanismes réactionnels peuvent ensuite diverger. Une deuxième insertion de chrome dans une seconde liaison C–Cl peut

transformer le carbénoïde 1,1-dichloro-alkyle de chrome (III) **21** en espèce bis-chromée **13** (mécanisme A). L'espèce 1-chloro-1,1-bis-chrome (III) **13** peut ensuite effectuer une  $\beta$ -*syn*-élimination d'hydrure de chrome et donner le carbénoïde chlorovinylidène de chrome **12** qui a précédemment démontré un caractère nucléophile (chapitre 1.1.3, 23, Schéma 9, mécanisme A<sub>1</sub>).<sup>22,23</sup> En présence d'eau, la chloro-oléfine **14** est ainsi formée. En raison de l'encombrement stérique de l'intermédiaire bis-chromé **13**, la stéréochimie du vinylidène **12** est *trans* et (*Z*)-**14** est obtenue stéréospécifiquement.

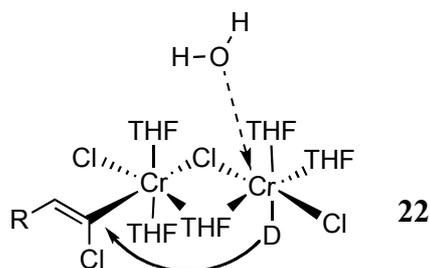
Schéma 9. Mécanismes de réduction des 1,1,1-trichloroalcanes.



En milieu anhydre, la formation des 1-chloro-2-*d*<sub>1</sub>-1-alcènes **14-d<sub>1</sub>** est en accord avec ce mécanisme, cependant les 1-chloro-1,2-*d*<sub>2</sub>-1-alcènes **14-d<sub>2</sub>** ne peuvent pas résulter de l'hydrolyse de **12** (Tableau 1, entrées 3 et 5), à moins de postuler un phénomène de reprotonation interne d'une espèce dinucléaire de chrome **22** (Schéma 10). Un second

mécanisme procédant par réhybridation du 1,1-dichloro-alkyle de chrome (III) **21** pour donner le 1-chloroalkylidène de chrome (III) **23** peut être invoqué (Schéma 9, mécanisme B). Une charge positive se crée dans une orbitale p du carbone métalé, pour former une paire d'ions (ionisation assistée par un métal : MAI).<sup>69-72</sup> Cela correspond à une  $\alpha$ -élimination de  $\text{CrCl}_3$  ou migration 1,2 d'un chlorure du carbone vers le métal, et donne un complexe de carbène-chrome (III). Un réarrangement impliquant la migration 1,2 d'un hydrure fournirait alors la chloro-oléfine **14**.

### Schéma 10



La formation de l'alcyne **15** semble s'effectuer *via* le carbénoïde chlorovinylidène **12**. En absence d'électrophile, le carbénoïde donne le carbène **24** par un mécanisme d'ionisation assistée par le chrome (III) ( $\alpha$ -élimination de  $\text{CrCl}_3$ , Schéma 9, mécanisme A<sub>2</sub>). Le vinylidène de chrome (III) **24**, instable, se réarrange alors sous la forme d'alcyne **15** *via* un réarrangement de Fritsch, Buttenberg et Wiechell (FBW).<sup>73-75</sup> Un autre mécanisme envisagé postule la formation d'un alkylidyne de chrome **25**, obtenu par réhybridation de l'intermédiaire bis-chrome **13** ( $\alpha$ -élimination de  $\text{CrCl}_3$ , mécanisme A<sub>3</sub>). La migration 1,2 d'hydrure puis la  $\beta$ -*syn*-élimination d'hydrure de chrome conduirait ensuite à l'alcyne terminal (**25**  $\rightarrow$  **26**  $\rightarrow$  **15**). Les deux mécanismes permettent de rationaliser la formation de 1-*d*<sub>1</sub>-1-alcynes **15-d**<sub>1</sub> à partir de **9-d**<sub>2</sub> (Tableau 1, entrées 3 et 5).

Par ailleurs, l'hydrolyse de l'alcényle de chrome (III) **26** fournit l'alcène terminal **16**, en accord avec la formation du composé bis-deutééré **16-d**<sub>2</sub> à partir de **9-d**<sub>2</sub> (Tableau 1, entrées 3 et 5, Schéma 9, mécanisme A<sub>4</sub>).

Nous pouvons également noter que les 1,1-dichloroalcènes **27** ne réagissent pas avec  $\text{CrCl}_2$  dans ces conditions réactionnelles, ce qui exclut cette espèce des intermédiaires possibles dans l'ensemble des transformations. Enfin, aucun échange deutérium-hydrogène de l'alcyne vrai n'est observé dans ces mêmes conditions.<sup>76</sup>

Il est intéressant de noter qu'en milieu biphasique THF / H<sub>2</sub>O (Tableau 1, entrées 8 à 12), nous observons majoritairement la formation de l'oléfine chlorée **14**. Nous pouvons également remarquer que la réduction de 1,1,1-trichloro-2,2-*d*<sub>2</sub>-alcane **9-d**<sub>2</sub> conduit

uniquement à des oléfines chlorées mono-deutérées **14-d<sub>1</sub>** (entrée 10). Le mécanisme postulé *via* l'espèce 1-chloro-1,1-bis-chrome **13**, qui effectue ensuite une  $\beta$ -*syn*-élimination intervient probablement en milieu aqueux (Schéma 9, mécanisme A<sub>1</sub>). La formation de l'alcène **16** implique vraisemblablement aussi l'intermédiaire **13** (mécanisme A<sub>4</sub>).

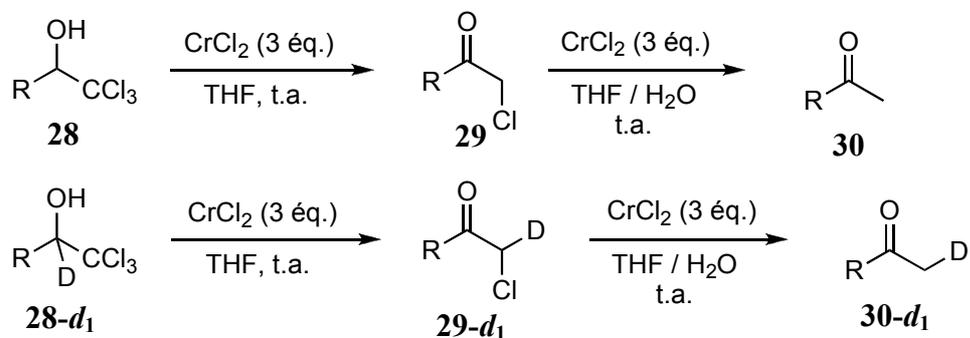
En milieu biphasique THF / H<sub>2</sub>O, la présence d'eau augmente probablement la réactivité du chlorure chromique par solvatation, favorisant la seconde insertion de CrCl<sub>2</sub> dans une liaison C-Cl, et empêchant ainsi la réhybridation de **21** en **23**.

## 1.2.2. Réduction des trichlorométhylcarbinols par CrCl<sub>2</sub>

### 1.2.2.1. Résultats

La réduction par CrCl<sub>2</sub> de trichlorométhylcarbinols aliphatiques et aromatiques **28**, synthétisés par addition nucléophile de groupement trichlorométhyle sur les cétones et aldéhydes correspondants,<sup>77-80</sup> et décrite par Wolf *et al.* dans la DMF aqueuse,<sup>81</sup> conduit exclusivement et quantitativement à des  $\alpha$ -chlorométhylcétones **29** lorsque la réaction est réalisée dans le THF anhydre. Ces  $\alpha$ -chlorométhylcétones **29** peuvent ensuite être réduites en méthylcétones **30** par CrCl<sub>2</sub> en milieu aqueux (THF / H<sub>2</sub>O) (Équation 2).

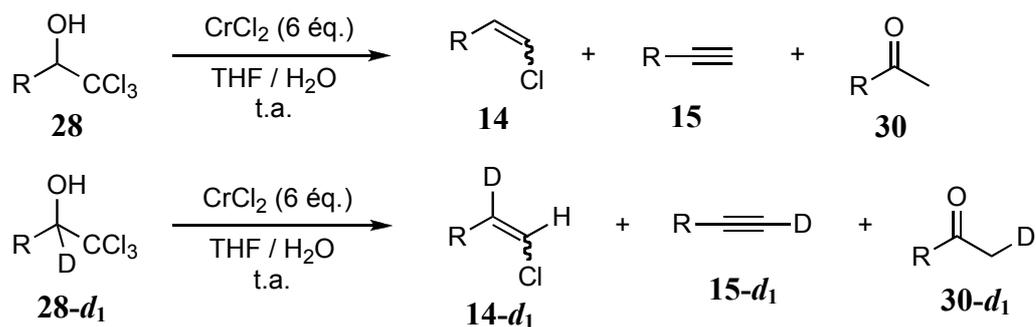
### Équation 2



R = phényle, hydrocinnamyle

En revanche nous observons que dans un milieu biphasique THF / H<sub>2</sub>O, la réduction d'un trichlorométhylcarbinol **28** donne un mélange de chloro-oléfine **14**, d'alcyne vrais **15** et de méthylcétone **30** (Équation 3). Les résultats sont résumés dans le Tableau 2.

## Équation 3

Tableau 2. Résultats de la réduction de trichlorométhylcarbinols par CrCl<sub>2</sub>.

entrée	trichlorométhylcarbinol R	solvant	ratio de produits (%) <sup>a</sup>					
			<b>14</b> (Z/E)	<b>14-d<sub>1</sub></b>	<b>15</b>	<b>15-d<sub>1</sub></b>	<b>30</b>	<b>30-d<sub>1</sub></b>
1 <sup>b</sup>	phényle <b>31</b>	THF	15		7		78	< 1
2	<b>31</b>	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	88 (> 98:2)		< 1		12	
3	<b>31</b>	THF/H <sub>2</sub> O (1:1)	87 (> 98:2)		5		8	
4	<b>31-d<sub>1</sub></b>	THF/H <sub>2</sub> O (1:1)		94		2		4
5	hydrocinnamyle <b>32</b>	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	65 (> 98:2)		8		27	
6	<b>32</b>	THF/H <sub>2</sub> O (1:1)	74 (98:2)		20		6	

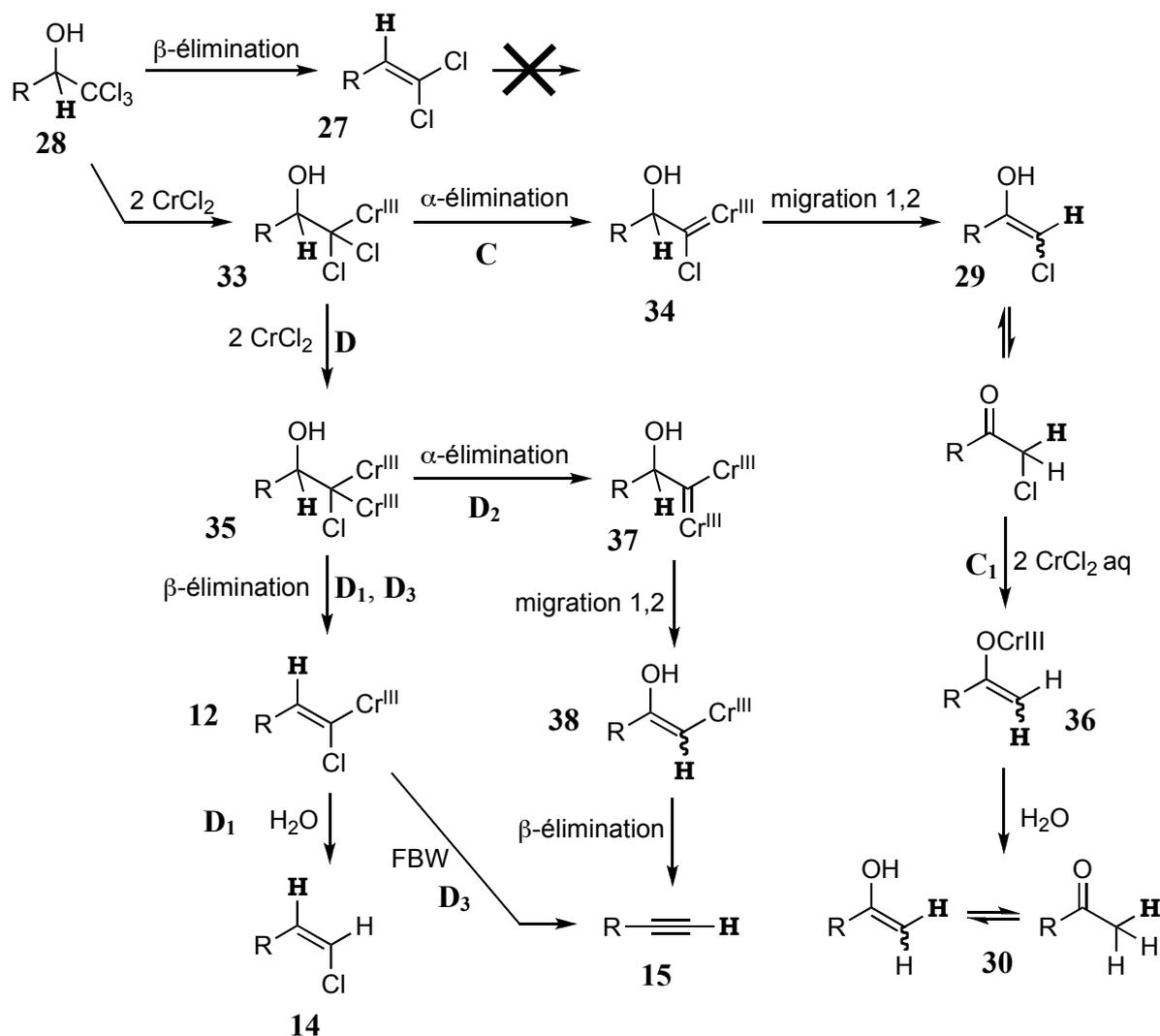
a : Analyse GC du mélange réactionnel brut. b : CrCl<sub>2</sub> prétraité avec une quantité équimolaire d'eau.

## 1.2.2.2. Mécanismes de réduction des trichlorométhylcarbinols

La formation d' $\alpha$ -chlorométhylcétones **29** débute de la même manière que la réduction des 1,1,1-trichloroalcanes (chapitre précédent, page 28), par la réduction d'une liaison C-Cl par le chrome (II) (Schéma 11). L'espèce  $\beta$ -oxydo-1,1-dichlorocarbénoïde de chrome (III) **33** effectue une réhybridation ( $\alpha$ -élimination de CrCl<sub>3</sub>) pour donner le  $\beta$ -oxydo- $\alpha$ -chloroalkylidene de chrome (III) **34** (mécanisme C). Une migration 1,2 d'hydrure converti ensuite l'intermédiaire **34** en  $\alpha$ -chloroénol, qui est en équilibre avec l' $\alpha$ -chlorométhylcétone

29. En conditions anhydres, aucune réduction supplémentaire n'a lieu: l' $\alpha$ -chlorométhylcétone **29** ne réagit pas avec le chlorure chromeux en excès. Cependant, l'addition d'eau permet de poursuivre la réduction pour obtenir la méthycétone **30** (Équation 2). La migration 1,2 d'hydrure est en accord avec la formation de 2-chloro-2- $d_1$ -methyl-2-cétone **29- $d_1$**  et 2- $d_1$ -methyl-2-cétone **30- $d_1$**  à partir de 1,1,1-trichloro-2- $d_1$ -2-alcool **28- $d_1$**  (Équation 2).

Schéma 11. Mécanismes de réduction des trichlorométhylcarbinols.



En conditions aqueuses, la formation de 1-chloro-2- $d_1$ -1-alcène **14- $d_1$**  à partir de 1,1,1-trichloro-2- $d_1$ -2-alcool **28- $d_1$**  (Tableau 2, entrée 4) exclut la possibilité d'une migration 1,2 d'hydrure ou de deutérum. Néanmoins, la formation des produits secondaires **15- $d_1$**  et **30- $d_1$**  suggère sans équivoque une migration d'hydrure et de deutérum *via* les intermédiaires **34** et **37**.

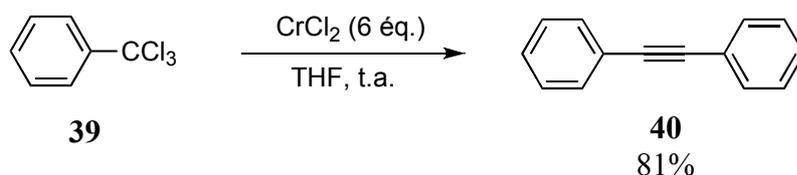
Ainsi, le mécanisme de réduction en conditions aqueuse (Schéma 11, mécanisme D) et fondamentalement différent de celui en milieu anhydre (mécanisme C). Pour rationaliser ces résultats, nous proposons la réduction par  $\text{CrCl}_2$  d'une seconde liaison C–Cl de l'espèce  $\beta$ -oxydo-1,1-dichlorocarbénoïde de chrome (III) **33** (**33**  $\rightarrow$  **35**, mécanisme D), tel que décrit pour la réduction de 1,1,1-trichloroalcanes **9** (Schéma 9, page 29). Puis une  $\beta$ -*syn*-élimination d'hydroxyde de chrome génère l'intermédiaire carbénoïde chlorovinylidène de chrome (III) **12**, dont l'hydrolyse conduit à l'oléfine chlorée **14** (mécanisme D<sub>1</sub>). Par ailleurs, l' $\alpha$ -chlorométhylcétone **29** peut être réduite en milieu aqueux pour donner l'énolate de chrome (III) **36**, qui donne la méthylcétone **30** par hydrolyse (mécanisme C<sub>1</sub>). La réhybridation du carbénoïde  $\alpha$ -chlorométhylcarbinol- $\alpha,\alpha$ -bis-chrome (III) **35** peut conduire à l'alkylidyne **37** (mécanisme D<sub>2</sub>). Puis le réarrangement de **37** par une migration 1,2 d'hydrure et une  $\beta$ -élimination d'hydroxyde de chrome donne l'alcyne **15** (**37**  $\rightarrow$  **38**  $\rightarrow$  **15**).

Par ailleurs, un réarrangement de FBW peut également être invoqué dans la transformation du carbénoïde chlorovinylidène **12** en alcyne **15** (mécanisme D<sub>3</sub>).

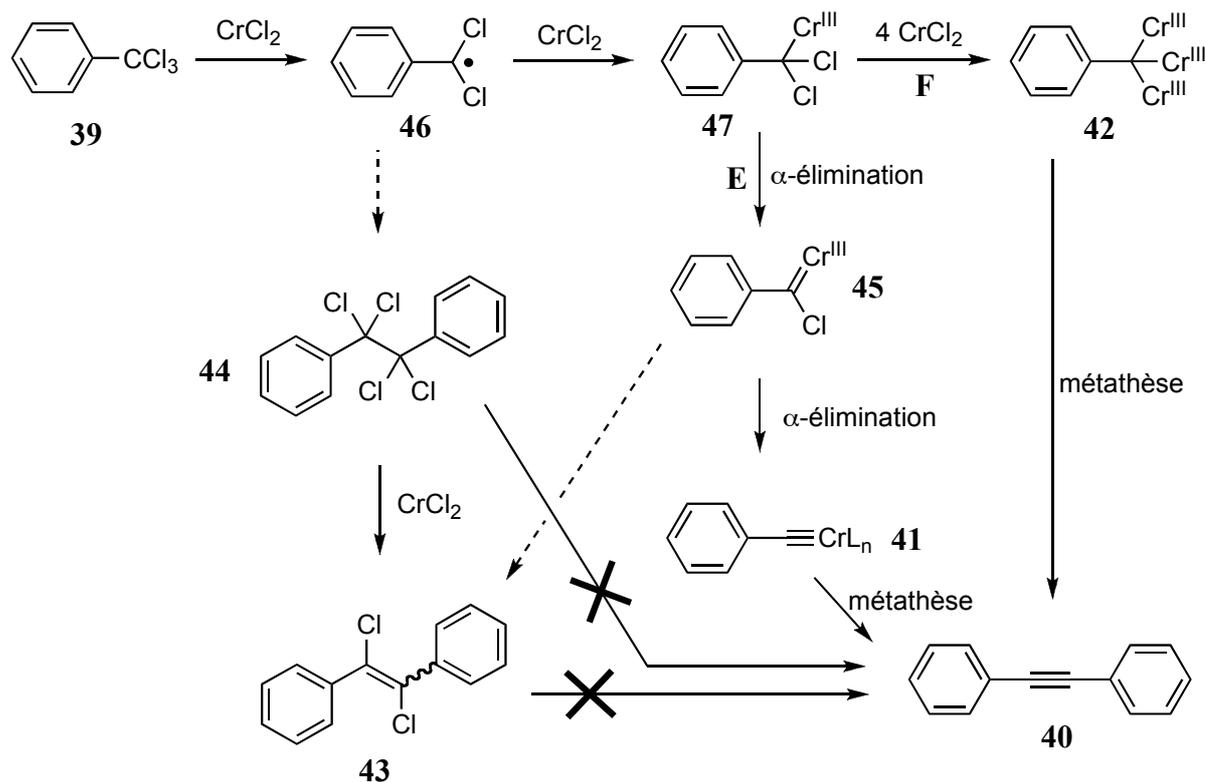
### 1.2.3. Dimérisation de trichlorométhylaryles avec $\text{CrCl}_2$

Le traitement du trichlorure de benzyle **39** avec du chlorure chromeux à température ambiante dans le THF conduit à une dimérisation rapide en diphénylacétylène **40** (Équation 4).

#### Équation 4



Ce résultat peut être rationalisé par le couplage de deux carbynes, *i.e.*, de deux complexes arylidyne-chrome **41** ou **42** (Schéma 12).<sup>82,83</sup> En effet, le traitement de 1,2-dichlorostilbène **43** ou de 1,1,2,2-tétrachloro-1,2-diphényléthane **44** par le chlorure chromeux dans le THF ne conduit pas au diphénylacétylène. Ce ne sont donc pas des intermédiaires de la réaction, excluant la possibilité d'un mécanisme *via* la dimérisation de carbènes **45** ou de radicaux dichlorobenzyles **46**.

**Schéma 12.** Mécanisme de dimérisation.

Le mécanisme de formation du carbyne de chrome implique probablement la réduction d'une liaison C–Cl de **39** par CrCl<sub>2</sub> pour donner le carbénoïde **47**. Deux mécanismes permettent ensuite d'obtenir deux types de carbynes :

(i) Une réhybridation *via* une α-élimination de CrCl<sub>3</sub> donne le carbène **45** (Schéma 12, mécanisme E). Puis un réarrangement de type carbène-carbyne, c'est à dire une interconversion du ligand carbène en carbyne par migration d'un halogène, peut ensuite conduire à l'espèce (η<sup>1</sup>-arylidyne)-chrome **41** avec une triple liaison carbone-métal.<sup>84</sup> Le complexe ainsi formé est un complexe de chrome (IV). Même si des complexes stables de chrome (IV) ont été décrits,<sup>85</sup> il est possible que les conditions réductrices du milieu réduisent le chrome (IV) en chrome (III).

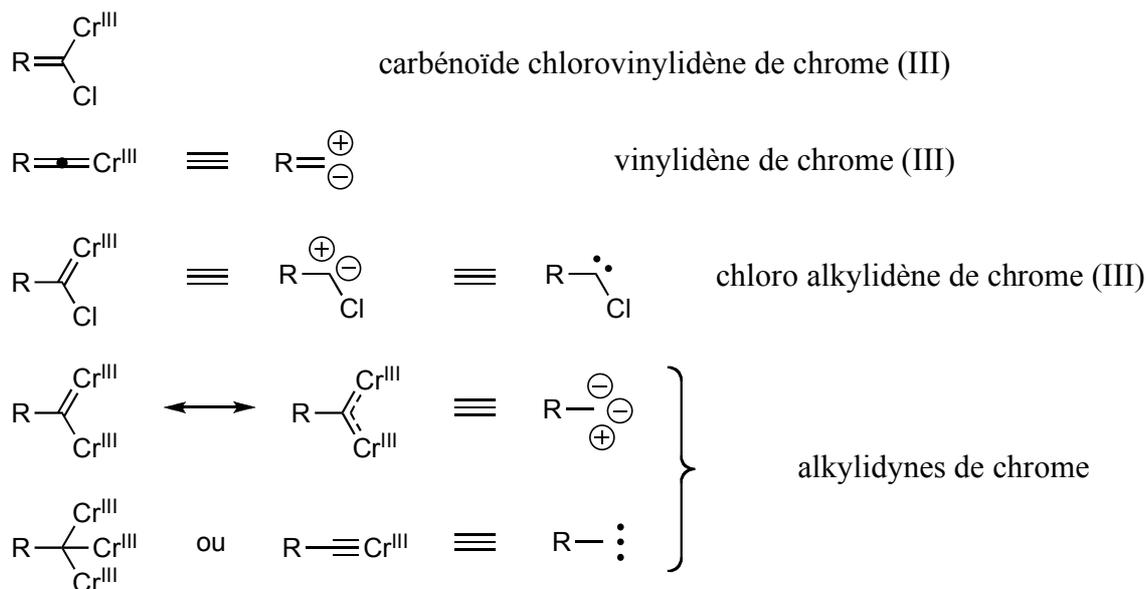
(ii) La réduction des deux autres liaisons C–Cl conduit au complexe (μ<sup>3</sup>-arylidyne)-trichrome **42** avec 3 liaisons carbone-métal (Schéma 12, mécanisme F).<sup>86</sup>

Compte tenu de nos résultats, il n'est pas possible de d'identifier la structure exacte du carbyne ainsi que de déterminer si l'intermédiaire impliqué dans la dimérisation est un carbyne libre ou un "carbénynoïde".<sup>86</sup>

## 1.2.4. Conclusions

Ainsi, afin de rationaliser les résultats obtenus nous proposons, outre l'intermédiaire décrit **12**, un vinylidène de chrome (III) **24**, des carbènes de chrome (III) (**23** et **34**), et des alkylidynes de chrome (**25**, **37**, **41** et **42**) comme intermédiaires clés dans la réduction de trichloroalcanes géminaux (Figure 2).

Figure 2

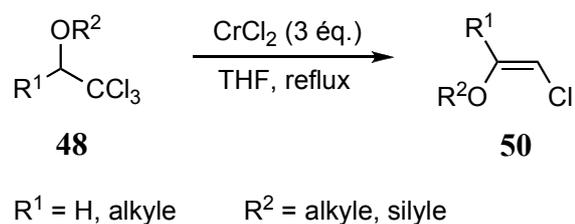


## 1.3. Réactivité des éthers de 2,2,2-trichloroéthyles

1.3.1. Résultats de la réduction par  $\text{CrCl}_2$ 

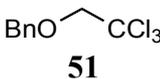
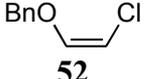
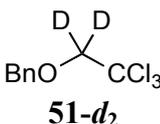
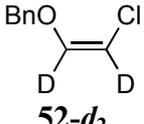
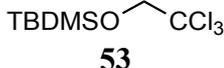
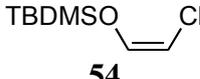
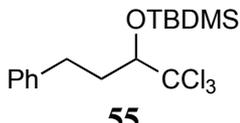
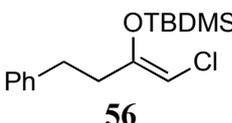
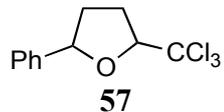
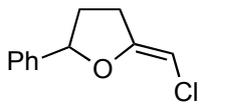
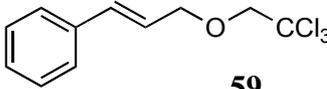
Les éthers de 2,2,2-trichloroéthyles **48**, synthétisés simplement à partir de 2,2,2-trichloroéthanol **49** ou de trichlorométhylcarbinols, subissent un réarrangement lorsqu'ils sont traités par du chlorure chromeux dans le THF (Équation 5). Les éthers de 2,2,2-trichloroéthyles sont en effet convertis stéréospécifiquement en éthers de (Z)-2-chlorovinyle **50**.

Équation 5



Afin d'étudier cette réaction, différents dérivés d'éthers de trichlorométhylcarbinols sont traités par  $\text{CrCl}_2$  dans le THF à reflux. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 3.

**Tableau 3.** Conversion des éthers de 2,2,2-trichloroéthyles en éthers de (*Z*)-2-chlorovinyle.

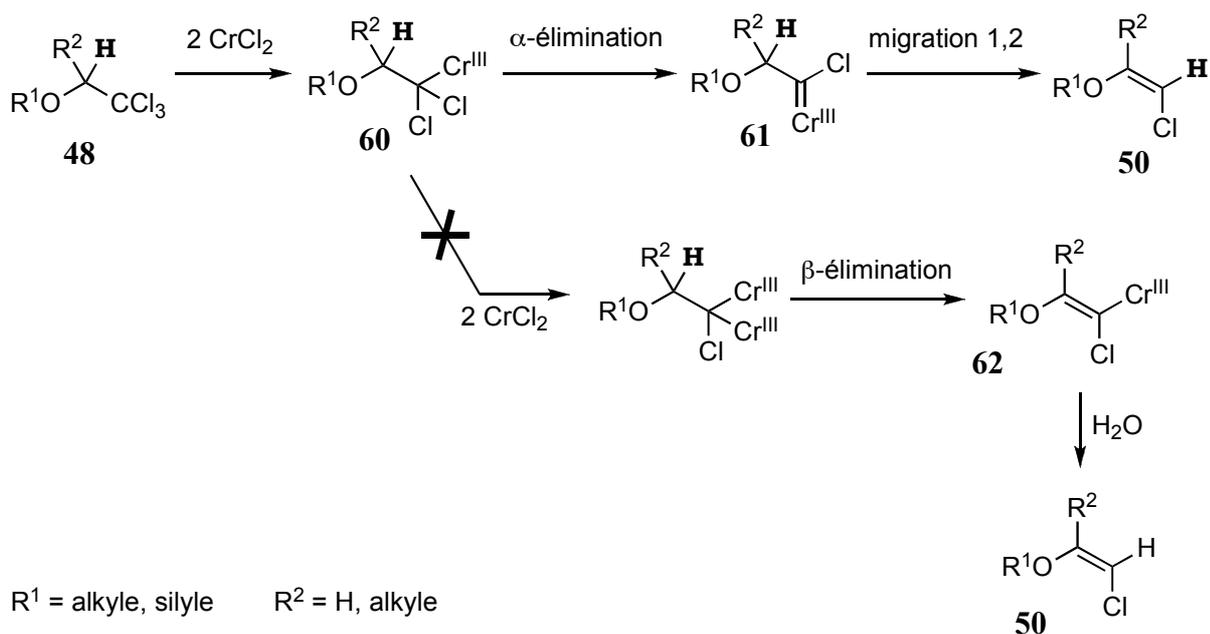
entrée	éther de 2,2,2-trichloroéthyle	produit	rendement (%) <sup>a</sup>
1	 <b>51</b>	 <b>52</b>	89
2	 <b>51-d<sub>2</sub></b>	 <b>52-d<sub>2</sub></b>	77
3	 <b>53</b>	 <b>54</b>	76
4	 <b>55</b>	 <b>56</b>	75
5	 <b>57</b>	 <b>58</b>	75
6	 <b>59</b>	<i>b</i>	<i>b</i>

a : Rendements isolés. b : Mélange complexe dont les composants n'ont pas été identifiés.

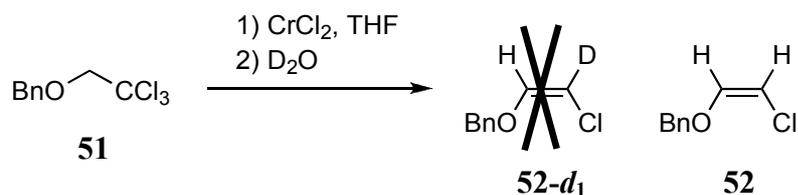
On observe que la conversion en éther de 2-chlorovinyle est efficace et stéréosélective avec des éthers d'alkyle (Tableau 3, entrées 1, 2 et 5) ou de silyle (entrée 3 et 4), acycliques (entrée 1 à 4) ou cyclique (entrée 5). Cependant la réduction de l'éther de cinnamyle **59** (entrée 6) s'avère décevante : après traitement dans les conditions standards, un mélange complexe, dont les produits ne sont pas clairement identifiés, est obtenu.

### 1.3.2. Mécanisme postulé

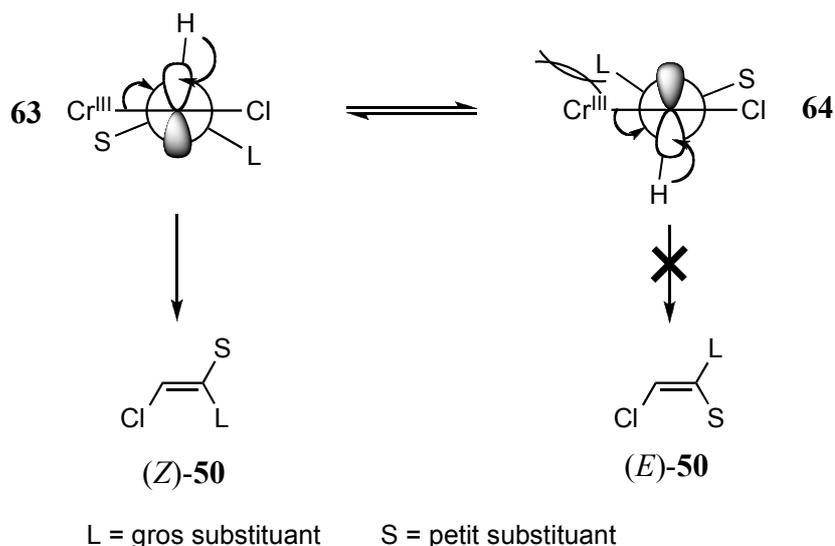
Dans un premier temps, la réduction par  $\text{CrCl}_2$  d'une des liaisons C–Cl de l'éther **48** conduit au dichlorocarbénoïde de chrome (III) **60** (Schéma 13), qui effectue une réhybridation ( $\alpha$ -élimination de  $\text{CrCl}_3$ ) pour donner le complexe carbène-chrome **61** (carbène de chrome (III)), postulé dans le chapitre précédent, pages 28 et 32). Enfin, un réarrangement, c'est-à-dire la migration 1,2 d'un hydrure, conduit à l'éther de (*Z*)-2-chlorovinyle **50**.

**Schéma 13.** Mécanisme de formation d'éthers de (*Z*)-2-chlorovinyle.

Un mécanisme *via* un carbénoïde β-oxydo-vinylidène **62** est exclue. En effet, la tentative d'hydrolyse du mélange réactionnel de **51** avec D<sub>2</sub>O ne conduit pas à l'éther de 2-chloro-2-*d*<sub>1</sub>-vinyle et benzyle **52-*d*<sub>1</sub>** mais à l'éther non marqué **52** (Équation 6). Néanmoins la non incorporation de deutérium peut aussi être expliquée par le phénomène de reprotonation interne (page 25). La migration 1,2 d'hydrure est validée irréfutablement par la transformation de l'éther de 2,2,2-trichloro-1,1-*d*<sub>2</sub>-éthyle et benzyle **51-*d*<sub>2</sub>** en éther de (*Z*)-2-chloro-1,2-*d*<sub>2</sub>-vinyle et benzyle **52-*d*<sub>2</sub>** (Tableau 3, entrée 2).

**Équation 6**

La stéréochimie *Z* des éthers de (*Z*)-2-chlorovinyle peut être expliquée, en prenant en compte deux conformations du complexe d'alkylidène de chrome (III) **61** (Schéma 14). Considérant les deux conformations périplanaires possibles, **63** et **64**, la gêne stérique entre le chrome (III) hexacoordiné et le plus gros substituant L empêche la formation de l'isomère *E* : l'isomère *Z* est formé *via* le conformère le plus stable **63**.

**Schéma 14.** Modèle stéréochimique de la migration 1,2 d'hydrure.

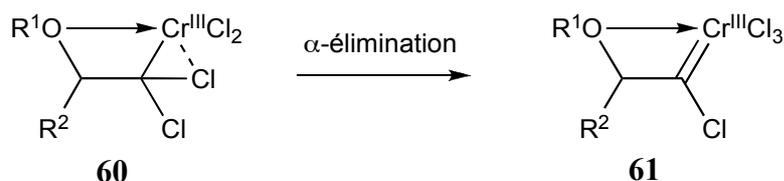
Le mécanisme ainsi décrit requiert la réduction d'une seule liaison C–Cl et donc deux équivalents de chlorure chromeux (page 21). Ceci est conforme aux conditions expérimentales qui nécessitent l'emploi de 3 équivalents de  $\text{CrCl}_2$ , soit un excès de 50%.

Enfin, la formation d'un mélange complexe à partir de l'éther de trichloroéthyle et cinnamyle suggère que des réactions secondaires, de cyclopropanation ou autres, entre le carbène et l'oléfine du cinnamyle ont lieu.<sup>87</sup>

### 1.3.3. Conclusion

Nous démontrons ainsi que les éthers de (*Z*)- $\beta$ -chloroénols peuvent être obtenus efficacement à partir d'éthers de 2,2,2-trichloroéthyles en présence de chlorure chromeux. Le mécanisme proposé justifie la nature des produits formés et la stéréochimie *Z*. Enfin cette réaction reprend l'hypothèse d'un carbène de chrome présenté au chapitre 1.2.1.2 (page 28).

La réactivité particulière des éthers de 2,2,2-trichloroéthyles est probablement liée à la coordination du chrome de la liaison organométallique par l'oxygène en position  $\beta$ , provoquant un transfert électronique du métal vers l'atome de carbone (MAI), c'est-à-dire la réhybridation du carbénoïde en carbène (Schéma 15).

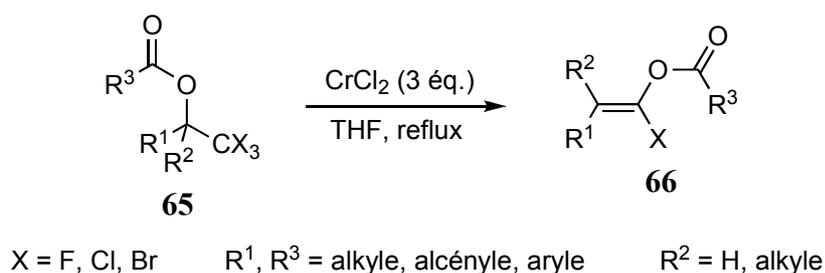
**Schéma 15.** Réhybridation du carbénoïde **60**.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *Angewandte Chemie*.<sup>88,89</sup>

## 1.4. Réactivité des esters de 2,2,2-trichlorométhylcarbinols

## 1.4.1. Résultats

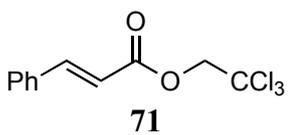
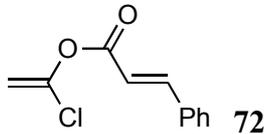
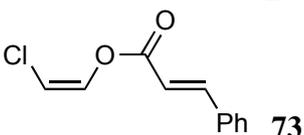
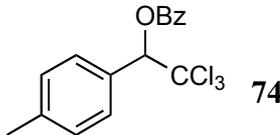
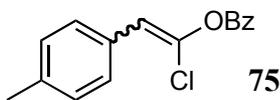
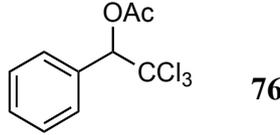
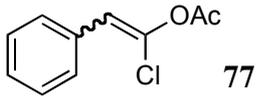
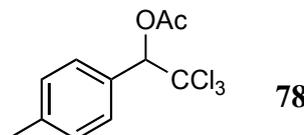
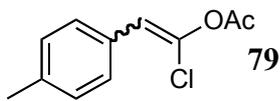
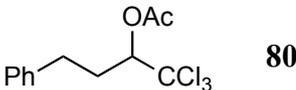
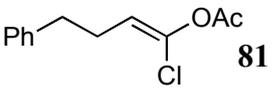
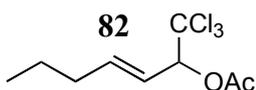
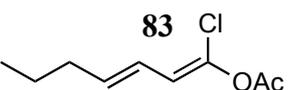
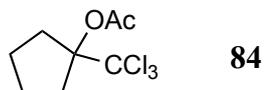
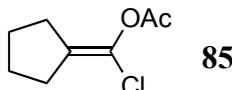
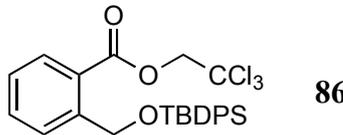
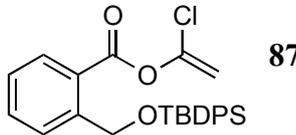
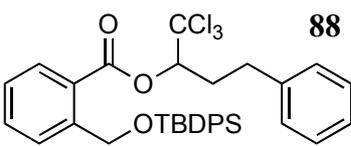
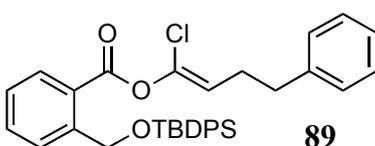
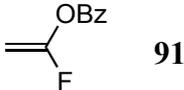
De façon similaire aux éthers de 2,2,2-trichloroéthyles **48**, les esters de trihalométhylcarbinols **65** subissent un réarrangement stéréosélectif lorsqu'ils sont traités par du chlorure chromeux dans le THF, et conduisent à des esters d' $\alpha$ -haloénol **66** (Équation 7).

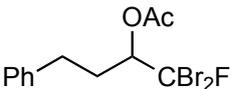
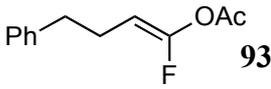
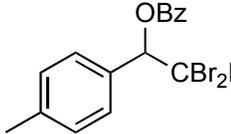
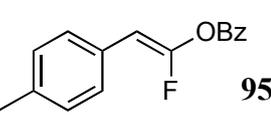
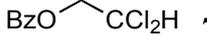
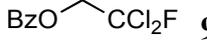
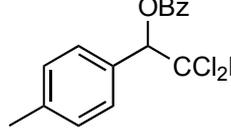
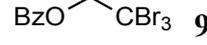
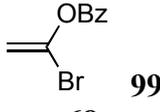
**Équation 7**

Afin de rationaliser la formation de ces composés et d'étudier les possibilités et limites de cette réaction, nous avons étudié la réactivité de différents dérivés d'esters de trihalométhylcarbinols en présence de CrCl<sub>2</sub>, à reflux dans le THF (Tableau 4). Les polyhalométhylcarbinols ont été synthétisés par estérification de trihalométhylcarbinols, synthétisés selon les procédures décrites dans la littérature.<sup>78,90-92</sup>

**Tableau 4.** Conversion d'esters de trihalométhylcarbinol esters en esters de (*Z*)- $\alpha$ -haloénol.

entrée	ester de trihalométhylcarbinol	produit(s)	rendements (%) <sup>a</sup>
1	 <b>67</b>	 <b>68</b>  <b>69</b>	76 7 <sup>b</sup>

entrée	ester de trihalométhylcarbinol	produit(s)	rendements (%) <sup>a</sup>
2 <sup>c</sup>	<b>67</b>	<b>68</b> <b>69</b> BzO-CH <sub>2</sub> -CCl <sub>2</sub> H <b>70</b>	53 5 2 <sup>b</sup>
3	 <b>71</b>	 <b>72</b>  <b>73</b>	85 4 <sup>b</sup>
4	 <b>74</b>	 <b>75</b>	84 (Z/E = 78:22)
5	 <b>76</b>	 <b>77</b>	87 (Z/E = 87:13)
6	 <b>78</b>	 <b>79</b>	75 (Z/E = 87:13)
7	 <b>80</b>	 <b>81</b>	80 (Z/E > 98:2) <sup>d</sup>
8	 <b>82</b>	 <b>83</b>	63 (Z/E > 98:2) <sup>d</sup>
9	 <b>84</b>	 <b>85</b>	82
10	 <b>86</b>	 <b>87</b>	44
11	 <b>88</b>	 <b>89</b>	84 (Z/E > 98:2) <sup>d</sup>
12	BzO-CH <sub>2</sub> -CBr <sub>2</sub> F <b>90</b>	 <b>91</b>	80 <sup>e</sup>

entrée	ester de trihalométhylcarbinol	produit(s)	rendements (%) <sup>a</sup>
13	 <b>92</b>	 <b>93</b>	98 (Z/E > 98:2) <sup>d</sup>
14	 <b>94</b>	 <b>95</b>	98 (Z/E > 98:2) <sup>d</sup>
15	 <b>70</b>	<i>f</i>	0
16 <sup>g</sup>	<b>70</b>	<i>f</i>	0
17	 <b>96</b>	<i>f</i>	0
18	 <b>97</b>	<i>f</i>	0
19	 <b>98</b>	 <b>99</b>  <b>68</b>  <b>100</b>	<i>h</i>

a : Rendements déterminés à partir des quantités de produit isolés, sauf si spécifié autrement.

b : Rendements calculés à partir du spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange de produits isolé. c : Réaction effectuée avec une quantité catalytique de chrome (III) et un excès de manganèse (0). d : Un seul isomère détecté par analyse RMN <sup>1</sup>H et/ou GC/MS du produit brut. e : Produit volatile non purifié par chromatographie. f : Réactif récupéré quantitativement. g : Ajout de 2 éq. de TMEDA. h : Obtention d'un mélange complexe.

Les esters **66** sont de nouveaux énols d'halogénures d'acyle, très brièvement cités dans la littérature en tant que produits secondaires dans la réaction de condensation de carboxylates de 2,2,2-trichloroéthyles avec des aldéhydes en présence de CrCl<sub>2</sub>-DMF,<sup>41</sup> et dont l'intérêt synthétique reste à explorer.

Lorsque le benzoate de 2,2,2-trichloroéthanol **67** est traité par CrCl<sub>2</sub> dans le THF, à reflux pendant 3 h, le benzoate de (Z)-α-chloroénol **68** est obtenu comme principal produit (Tableau 4, entrée 1). Le système catalytique de Fürstner, utilisant de la poudre de manganèse (0) pour recycler les sels de chrome (III) en chrome (II), conduit également à l'ester d'énol **68**, malgré un rendement plus faible (entrée 2).<sup>30,31</sup>

Les mêmes conditions ont été appliquées à divers esters : cinnamate (entrée 3), benzoate (entrée 4) et acétate (entrée 5). Tous ces réactifs subissent majoritairement une migration du

groupement acyloxy. De même, les esters de 1,1,1-trichlorométhylcarbinols et 1,1,1-dibromofluorométhylcarbinols dérivés d'aldéhydes aliphatiques (entrées 7, 11 et 13), d'aldéhyde conjugué (entrée 8), d'aldéhydes aromatiques (entrées 4, 5, 6, et 14), de cétone cyclique (entrée 9) et formellement de formaldéhyde (entrées 3, 10 et 12) se comportent de la même manière, fournissant des esters de (*Z*)- $\alpha$ -haloénol avec de très bons rendements.

Par contre, les esters de dichloro- et dichlorofluoro-méthylcarbinols sont inertes dans ces conditions réactionnelles (entrées 15, 17 et 18). L'addition de TMEDA en tant que ligand chélatant, pour augmenter le pouvoir réducteur du chrome (II) ne modifie pas le résultat : l'ester du dichlorométhylcarbinol **70** reste inerte (entrée 16).<sup>26</sup>

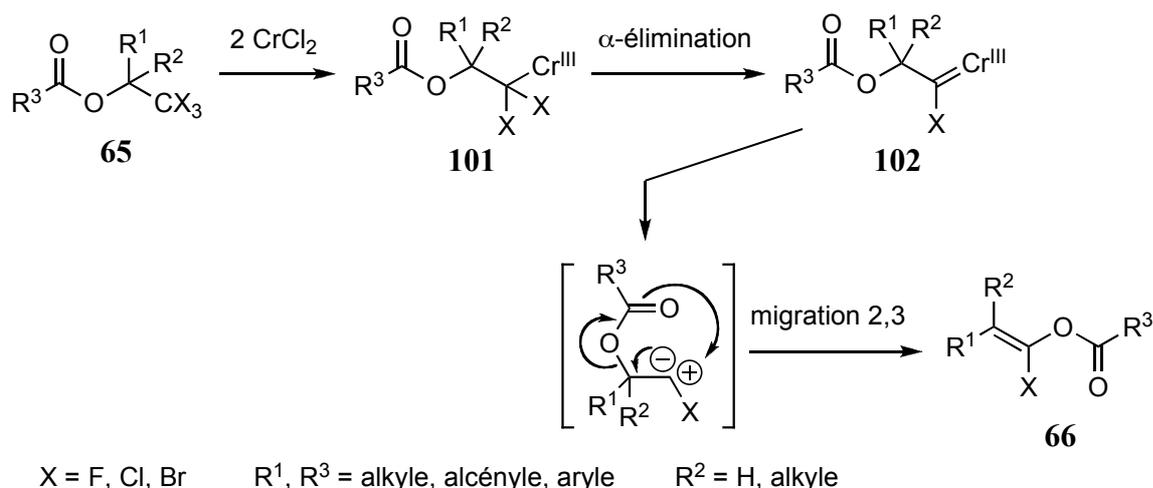
L'ester du 1,1,1-tribromométhylcarbinol **98** (entrée 19), quant à lui, démontre une bonne réactivité avec le chlorure chromeux, mais donne uniquement un mélange complexe de benzoate de 1-bromoéthényle **99**, 1-chloroéthényle **68**, 2,2-dibromoéthyle **100** et d'autres produits non identifiés. Le benzoate de 1-chloroéthényle provient d'une substitution du bromure par un ion chlorure de CrCl<sub>2</sub>.<sup>13,93</sup>

Les résultats obtenus indiquent également que les substituants R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et X du réactif **65** (Équation 7) influencent la stéréosélectivité du réarrangement. Par exemple, les dérivés d'aldéhydes aliphatiques et de 1,1,1-dibromofluorométhylcarbinols **80**, **88**, **92** et **94** fournissent exclusivement les isomères de configuration *Z* des esters **81**, **89**, **93** et **95**, respectivement, tandis que les dérivés d'aldéhydes aromatiques trichlorés **74**, **76** et **78** donnent un mélange d'isomères *Z* et *E* de **75**, **77** et **79**, respectivement.

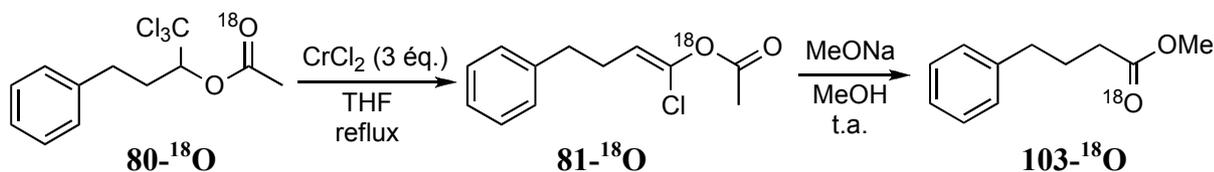
L'obtention dans certains cas de produits minoritaires tels que les esters de (*Z*)- $\beta$ -chloroénol **69** et **73** (entrées 1 et 3) peut être interprétée comme la migration 1,2 d'un hydrure, comme pour les éthers de 2,2,2-trichloroéthyles (page 36). Cela permet en outre d'affirmer que le groupement acyloxy a une meilleure aptitude à migrer qu'un hydrure.

#### 1.4.2. Mécanisme postulé

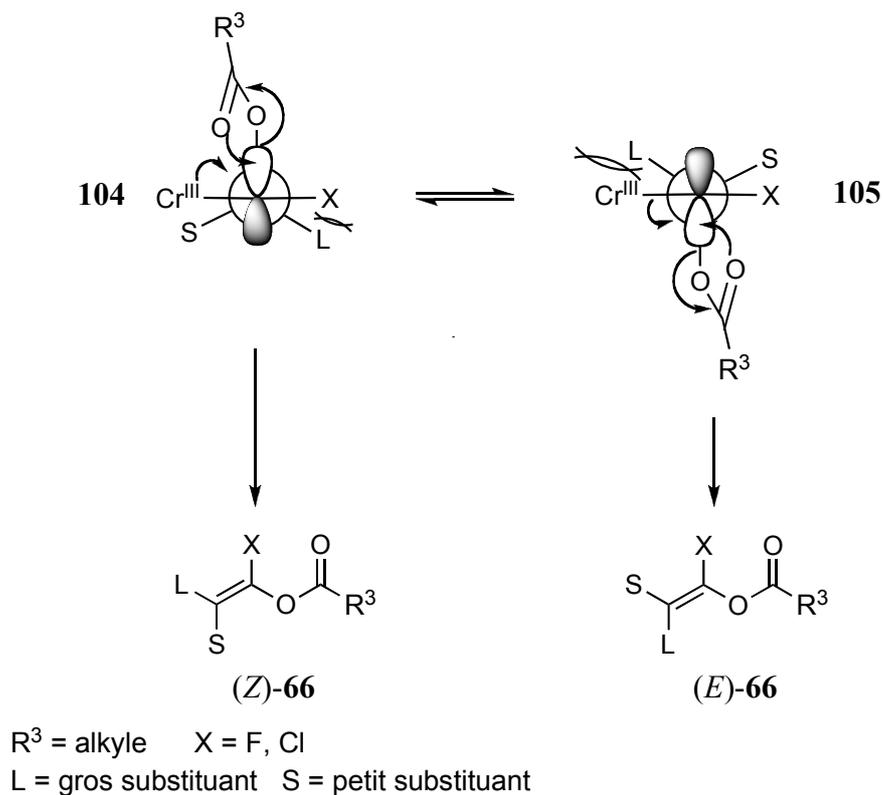
La rationalisation de la migration du groupement acyloxy nous conduit, comme pour les éthers de 2,2,2-trichloroéthyles, à postuler un intermédiaire de type carbène (page 37). Une insertion de CrCl<sub>2</sub> dans une des liaisons C–Cl de l'ester **65** conduit au dichlorocarbénoïde de chrome (III) **101**, qui se réarrange pour donner le carbène de chrome **102** (Schéma 16). Enfin, un réarrangement nucléophile intramoléculaire impliquant les électrons *n* non liants du carbonyle transforme cet intermédiaire réactif en ester **66**.

**Schéma 16.** Mécanisme de formation d'esters de (*Z*)- $\alpha$ -haloénol.

Le réarrangement suprafacial est sans doute un mécanisme concerté de migration 2,3 *via* un état de transition cyclique à 5 centres.<sup>94</sup> En effet la réduction du substrat **80**, marqué à l'oxygène-18, indique un échange total des oxygènes du carbonyle et du carboxyle (Équation 8). Le <sup>16</sup>O-acétate de <sup>18</sup>O-(*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényle **81-<sup>18</sup>O** a été caractérisé par spectroscopie infrarouge (fréquence de vibration de la liaison C=O) et par spectrométrie de masse du dérivé de méthanolyse, le <sup>18</sup>O-4-phénylbutyrate de <sup>16</sup>O-méthyle **103-<sup>18</sup>O**.

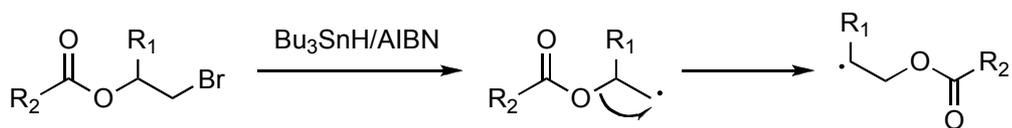
**Équation 8**

La stéréochimie *Z* observée des esters **75**, **77**, **79**, **81**, **83**, **89**, **93** et **95** peut être expliquée en prenant en considération deux conformations du complexe carbène-chrome **102** (Schéma 17). En effet, le conformère **104** est favorisé par rapport au conformère **105**, en raison d'interactions stériques entre le chrome hexacoordiné et le plus gros substituant L. Des interactions stériques secondaires entre le substituant L et l'atome d'halogène peuvent être la cause de la formation de l'isomères minoritaire *E*. On peut enfin noter que lorsque cette dernière interaction est réduite en utilisant un substituant moins encombré tel que le cinnamyle ou hydrocinnamyle (par rapport au *p*-tolyle) ou un fluor (par rapport au chlore), l'isomère *Z* est obtenu stéréospécifiquement avec de bons rendements (Tableau 4, entrées 7, 8, 11, 13 et 14).

**Schéma 17.** Modèle stéréochimique de la migration 2,3 d'acyloxy.

### 1.4.3. Réarrangement de Surzur-Tanner

Cette transformation est comparable au réarrangement de Surzur-Tanner qui implique une migration 1,2 suprafaciale du groupement acyloxy d'un halogénure de  $\beta$ -acyloxyalkyle, dans des conditions radicalaires.<sup>95</sup> Le réarrangement de Surzur-Tanner est généralement effectué à partir d'halogénures d'alkyles  $\beta$ -acyloxylés en présence de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  et d'AIBN (Équation 9). Le radical  $\beta$ -acyloxyalkyle, formé dans un premier temps, se réarrange ensuite vers le radical régioisomère le plus stable par migration 1,2 du groupement acyloxy.

**Équation 9.** Réarrangement de Surzur-Tanner.

$R^1, R^2 = \text{alkyle}$

Récemment, cette réaction a été étendue par Ram *et al.* aux carboxylates de 2,2,2-trichloroalkyle dans des conditions non réductrices pour conserver la fonction halogénée: l'ester du 2,2,2-trichloroéthyle effectue un réarrangement pour donner l'ester d' $\alpha$ -chlorovinyle avec un mélange de CuCl et de bipyridine (1:1).<sup>96</sup> On peut noter que le réarrangement, est effectué dans ce cas vers le radical le moins stable et que la formation d'un radical avec Bu<sub>3</sub>SnH et AIBN ne conduit pas au produit de réarrangement: seule la déchlorination réductrice est observée. Lacote *et al.* ont également montré que la migration du radical 1,2-acyloxy pouvait être améliorée par complexation avec des acides de Lewis.<sup>97</sup>

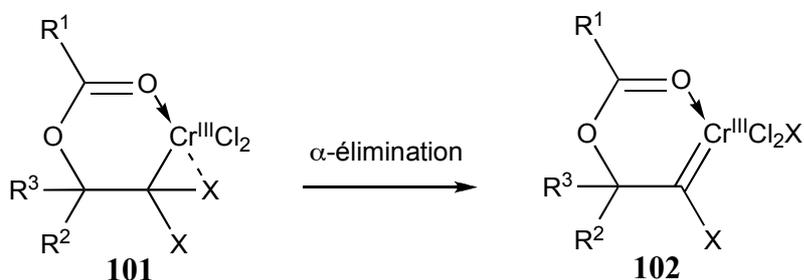
Tout cela indique que le radical formé avec l'aide d'un métal a une réactivité différente, que l'on peut rapprocher de nos résultats. En effet, Ram *et al* n'ont pas déterminé si la migration qu'ils ont observée était 1,2 ou 2,3.

#### 1.4.4. Conclusion

Nous démontrons ainsi que les esters de (*Z*)- $\alpha$ -haloénols **66** peuvent être obtenus efficacement et stéréosélectivement à partir d'esters de 1,1,1-trihalométhylcarbinols. Un mécanisme est proposé justifiant la nature des produits observés et la préférence pour la stéréochimie *Z*. Ce mécanisme reprend l'hypothèse d'un carbène de chrome présenté au chapitre 1.2.1.2 (page 28). Enfin, les résultats nous permettent d'établir une échelle de réactivité des composés *gem*-polyhalogénés vis-à-vis du chlorure chromique : CBr<sub>3</sub> (très réactif) > CCl<sub>3</sub> et CBr<sub>2</sub>F (réactifs) > CCl<sub>2</sub>F et CCl<sub>2</sub>H (non réactifs).

La réactivité particulière des esters de trihalométhylcarbinols est probablement due à l'oxygène du carbonyle qui coordonne le métal et provoque la réhybridation de l'espèce organochromique, empêchant ainsi la réduction par CrCl<sub>2</sub> d'une autre liaison C-Cl (Schéma 18).

**Schéma 18.** Réhybridation du carbénoïde **101**.

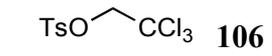
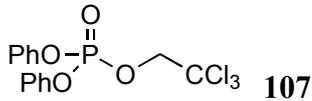
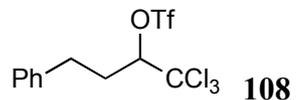
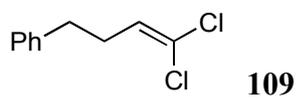


Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *Angewandte Chemie*.<sup>88,89</sup> Une étude de la réactivité des esters de (*Z*)- $\alpha$ -haloénol **66** en tant qu'équivalents synthétiques de cétènes est conduite dans le chapitre 3 (page 95).

## 1.5. Réactivité des esters sulfoniques et phosphoriques

Finalement, cette réactivité observée pour les esters carboxyliques et éthers de 2,2,2-trichloroéthyles nous conduit à étudier la réactivité des esters sulfoniques et phosphoriques en présence de chlorure chromeux (Tableau 5). Ceux-ci sont préparés à partir de dérivés du 2,2,2-trichloroéthanol **48**, par substitution catalysée par le DABCO.<sup>98</sup>

**Tableau 5.** Réactivité d'esters sulfoniques et phosphoriques de trichlorométhylcarbinols.

entrée	dérivé de trichlorométhylcarbinols	produit	rendement (%) <sup>a</sup>
1	 <b>106</b>	<i>b</i>	0
2	 <b>107</b>	<i>b</i>	0
3	 <b>108</b>	 <b>109</b>	67

a : Rendement déterminé à partir des quantités de produit isolés. b : Produits volatiles.

En présence de  $\text{CrCl}_2$ , aucun réarrangement n'est observé ; une fragmentation semble se produire menant à des 1,1-dichloroalcènes. En effet, la fragmentation des radicaux alkyles substitués en position  $\beta$  par un sulfonate ou un phosphate est une réaction compétitive au réarrangement de Surzur-Tanner.<sup>95</sup> Malheureusement les produits de fragmentation issus des composés **106** et **107** ne peuvent pas être aisément isolés en raison de leur volatilité (Tableau 5, entrées 1 et 2). Par contre lorsque le triflate de 1,1,1-trichloro-4-phénylbutan-2-yle **108** est réduit par  $\text{CrCl}_2$  dans le THF, le 1,1-dichloro-4-phénylbutène **109** est obtenu (entrée 3).

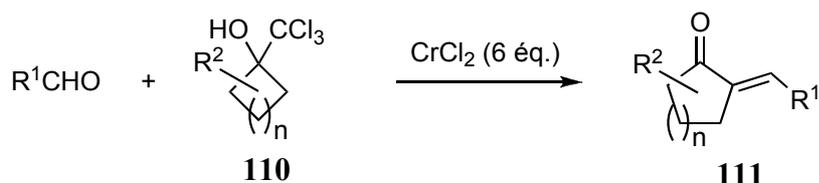
## 1.6. Réactivité des trichlorométhylcarbinols tertiaires cycliques

Les trichlorométhylcarbinols et leurs dérivés sont des alcools fonctionnalisés de structures diverses,<sup>78,98-101</sup> et facilement accessibles.<sup>77-80</sup> Leur réduction par le chrome (II) aqueux,<sup>81</sup> électrochimiquement,<sup>102</sup> ou par des métaux de valence nulle<sup>103-106</sup> mène généralement à des 1,1-dichlorooléfines (observée dans la réduction des esters sulfoniques et phosphoriques, page 47). Cependant, on a pu observer des produits d'une autre nature, issus de la réduction par le chlorure chromeux de trichlorométhylcarbinols secondaires (chapitre 1.2.2, page 31) et d'éthers ou esters de trichlorométhylcarbinols (chapitres 1.3 et 1.4, pages 36 et 40 respectivement), notamment des produits résultants de migrations d'hydrure, ou de groupement acyloxy. Nous nous sommes ainsi intéressés à la réactivité des trichlorométhylcarbinols tertiaires cycliques, très peu étudiés dans la littérature.

## 1.6.1. Résultats

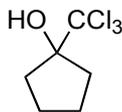
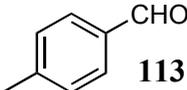
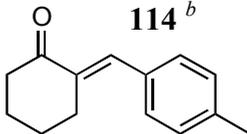
L'étude approfondie de la réduction de trichlorométhylcarbinols tertiaires cycliques **110** par  $\text{CrCl}_2$ , en présence d'aldéhydes nous permet de rapporter la formation de cétones conjuguées **111** via une réaction tandem d'expansion de cycle et d'oléfination (Équation 10).<sup>107</sup>

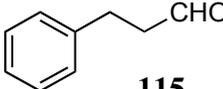
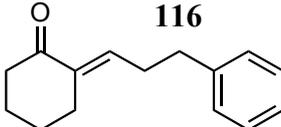
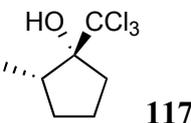
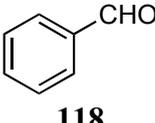
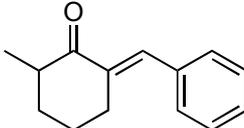
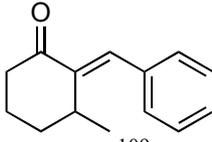
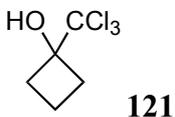
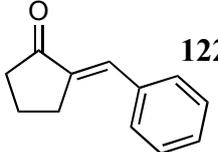
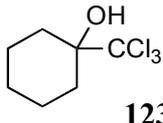
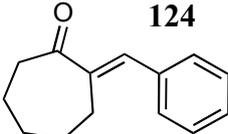
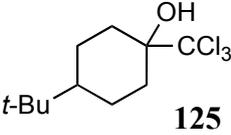
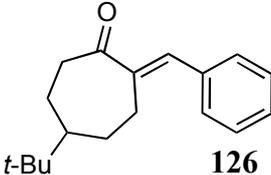
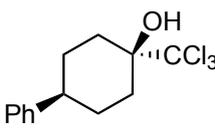
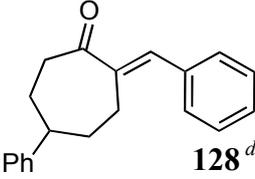
## Équation 10

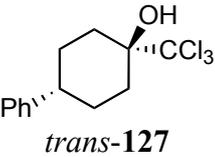


Lorsque le 1-trichlorométhylcyclopentanol **112**<sup>77</sup> et le *p*-tolualdéhyde **113** sont traités par le chlorure chromeux dans divers solvants, le (*E*)-2-(4-méthylbenzylidène)-cyclohexanone **114** est obtenu stéréosélectivement (Tableau 6, entrées 1 à 5). Les conditions optimales de réduction et de condensation semblent être à 40 °C dans un mélange (2 :1) de THF et d'HMPA (entrée 1). L'utilisation de THF sans HMPA ne donne pas de résultat satisfaisant et la diminution ou l'augmentation du rapport THF / HMPA ne permet pas d'améliorer le rendement du produit obtenu. L'utilisation de toluène et d'HMPA (entrée 5) est satisfaisante malgré un rendement plus faible.

**Tableau 6.** Réaction tandem d'expansion de cycle et d'oléfination de *tert*-trichlorométhylcarbinols cycliques.

entrée	trichlorométhyl-carbinol	aldéhyde	conditions expérimentales	produit	rendement (%) <sup>a</sup>
1	 <b>112</b>	 <b>113</b>	THF/HMPA 2:1 40 °C	 <b>114</b> <sup>b</sup>	72
2	<b>112</b>	<b>113</b>	THF/HMPA 2:1 t.a.	<b>114</b>	65
3	<b>112</b>	<b>113</b>	THF/HMPA 4:1 23 °C	<b>114</b>	53

entrée	trichlorométhyl-carbinol	aldéhyde	conditions expérimentales	produit	rendement (%) <sup>a</sup>
4	<b>112</b>	<b>113</b>	THF/HMPA 1:1 40 °C	<b>114</b>	60
5	<b>112</b>	<b>113</b>	toluène/HMPA 4:1 t.a.	<b>114</b>	55
6 <sup>c</sup>	<b>112</b>	 <b>115</b>	THF/HMPA 2:1 40 °C	 <b>116</b>	75
7 <sup>c</sup>	 <b>117</b>	 <b>118</b>	THF/HMPA 2:1 40 °C	 <b>119</b> <sup>b,108</sup>	50
				 <b>120</b> <sup>109</sup>	11
8 <sup>c</sup>	 <b>121</b>	<b>118</b>	THF/HMPA 2:1 40 °C	 <b>122</b>	63
9	 <b>123</b>	<b>118</b>	THF/HMPA 2:1 40 °C	 <b>124</b>	52
10	 <b>125</b> <i>cis/trans</i> = 3:1	<b>118</b>	THF/HMPA 2:1 40 °C	 <b>126</b>	31
11 <sup>c</sup>	 <i>cis</i> - <b>127</b>	<b>118</b>	THF/HMPA 2:1 40 °C	 <b>128</b> <sup>d</sup>	46

entrée	trichlorométhyl-carbinol	aldéhyde	conditions expérimentales	produit	rendement (%) <sup>a</sup>
12 <sup>c</sup>	 <i>trans</i> - <b>127</b>	<b>118</b>	THF/HMPA 2:1 40 °C	<b>128<sup>d</sup></b>	25

a : Rendement isolé. b : Structure établie par analyse RX de dérivé de *p*-tolylsulfonylhydrazone.  
c : Travaux effectués au laboratoire de J. R. Falck. d : Structure établie par analyse RX.

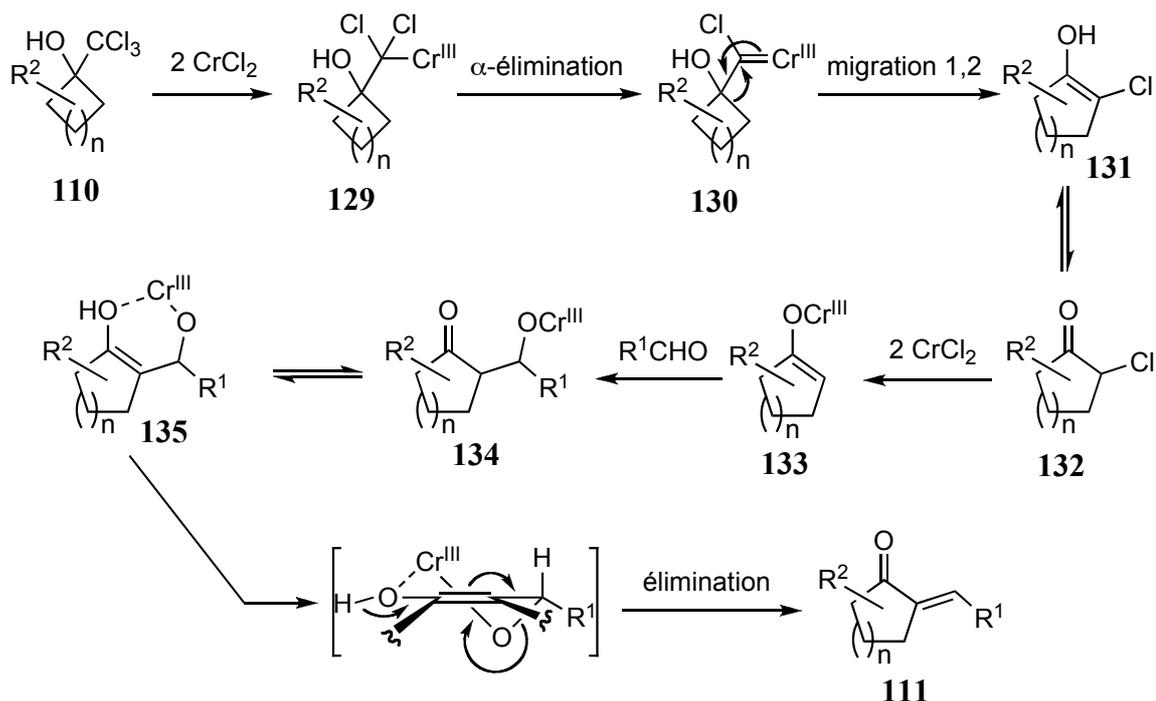
La réaction est également applicable aux aldéhydes aromatiques et aliphatiques (entrée 6) et dans tous les cas, le produit formé est l'oléfine exo-cyclique. De façon inattendue, la réaction du trichlorométhylcarbinol tertiaire substitué en position  $\alpha$  **117** conduit majoritairement au produit issu de la migration du carbone le moins substitué **119** (**119/120** = 82:18) (entrée 7).<sup>107,110</sup> Les cycles à 4 (entrée 8) et 6 carbones (entrées 9 à 12) conduisent également aux cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées correspondantes *via* un agrandissement de cycle.

Afin de mieux appréhender le mécanisme d'expansion de cycle, le substrat **127**, dont la conformation est bloquée, est traité dans les conditions standards, en présence de benzaldéhyde **118**. Dans ce cas, la cétone **128** est obtenue avec un meilleur rendement à partir de l'isomère *cis*, dont le groupement trichlorométhyle est disposé en position équatoriale (entrée 12).

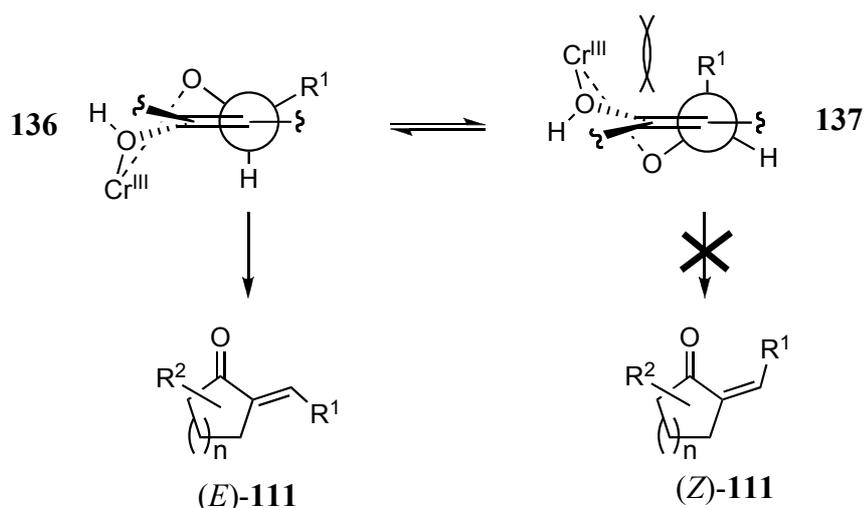
Dans tous les cas, la majorité des produits secondaires observés sont les 1,1-dichloroalcènes dérivés des trichlorométhylcarbinols, et résultants d'une simple  $\beta$ -élimination.

### 1.6.2. Mécanisme postulé

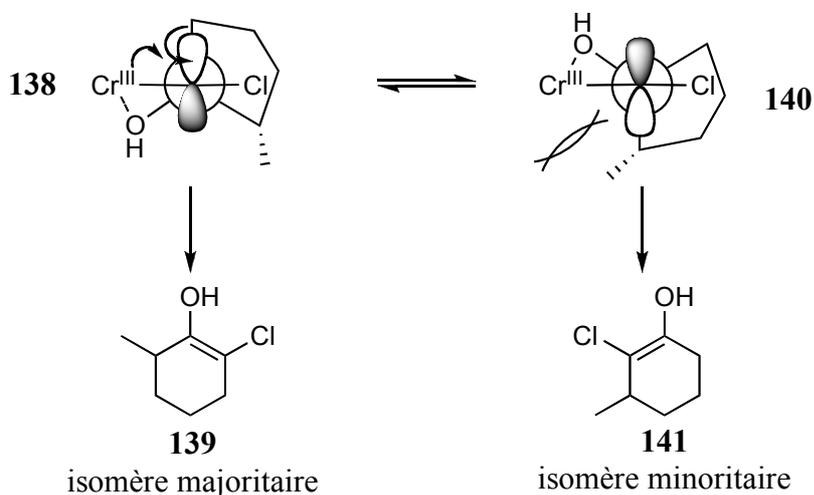
Tous les détails mécanistiques ne sont pas éclaircis, cependant un mécanisme, au moins, permet de rationaliser la formation des cétones conjuguées de stéréochimie *E* à partir de trichlorométhylcarbinols et d'aldéhydes.

**Schéma 19.** Mécanisme d'expansion de cycle et d'oléfination.

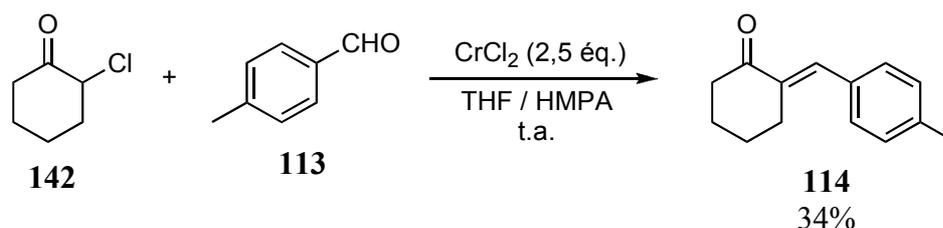
La réduction par  $\text{CrCl}_2$  d'une liaison C–Cl du trichlorométhylcarbinol **110** conduit au dichlorocarbénoïde de chrome (III) **129** (Schéma 19). Ce dernier peut subir une réhybridation ( $\alpha$ -élimination de  $\text{CrCl}_3$ ) et donner le chloroalkylidène de chrome (III) **130**. Un réarrangement par migration 1,2 d'un alkyle donne ensuite le chloroénol **131**, en équilibre tautomère avec la forme cétonique **132**. La réduction de type Reformatsky de la liaison C–Cl de l' $\alpha$ -chlorocétone **132** conduit à l'énolate de chrome (III) **133**. Une condensation aldolique sur l'aldéhyde électrophile conduit au  $\beta$ -cétoalcoolate de chrome (III) **134**, en équilibre tautomère avec sa forme énolique **135**. On peut noter qu'aucun produit issu de l'isomérisation de l'énolate **133** n'est observé. Puis une élimination *via* un état de transition cyclique à 6 centres conduit à la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **111**. Des deux conformations possibles permettant l'élimination, l'état de transition **136** est favorisé par rapport à **137** en raison des contraintes stériques entre le chrome hexacoordiné et le substituant  $\text{R}^1$  de l'aldéhyde (Schéma 20). Le premier conduisant à l'isomère *E* de la l'oléfine exo-cyclique **111**.

**Schéma 20.** Modèle stéréochimique de l'élimination.

Enfin, la migration du groupement alkyle le moins substitué peut être rationalisée sur la base du modèle suivant (Schéma 21). Des deux conformères du carbène **130** avec un recouvrement orbitalaire de l'orbitale p du carbène et de la liaison  $sp^3$  se rompant, celui minimisant les interactions stériques entre le chrome hexacoordiné et le méthyle du substrat **117** est favorisé, *i.e.*, **138** donne majoritairement **139** et **140** conduit à énol minoritaire **141**.

**Schéma 21.** Modèle stéréochimique de l'expansion de cycle.

Par ailleurs, la formation de cétone conjuguée **111** peut également être observée à partir d' $\alpha$ -chlorocétone **132**. En effet, la condensation de 2-chlorocyclohexanone **142** avec le *p*-tolualdéhyde en présence de  $CrCl_2$  dans un mélange de THF et d'HMPA conduit au (*E*)-2-(4-méthylbenzylidène)-cyclohexanone **114** (Équation 11).

**Équation 11.** Oléfination d' $\alpha$ -chlorocétone.

## 1.6.3. Conclusion

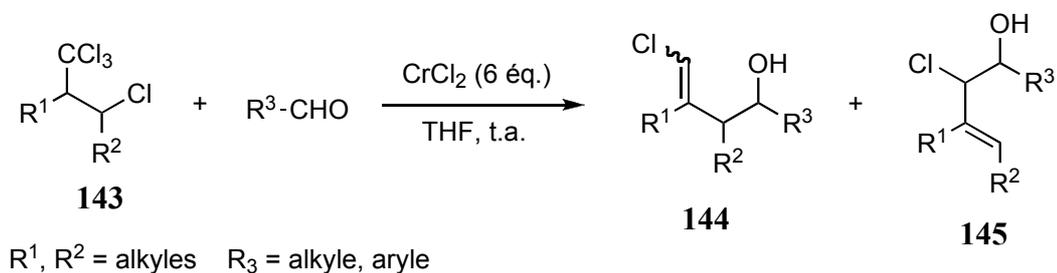
La réduction de trichlorométhylcarbinols cycliques par  $\text{CrCl}_2$  dans le mélange THF / HMPA, en présence d'un aldéhyde, nous permet ainsi d'obtenir des cétones conjuguées exocycliques par une réaction tandem d'expansion de cycle et d'oléfination régio et stéréosélective. Le mécanisme de la réaction met également en évidence un intermédiaire de type complexe de carbène de chrome (III) **130**.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *Organic Letters*.<sup>111</sup>

1.7. Réactivité des  $\beta$ -chloro-trichlorométhylalcanes

## 1.7.1. Résultats

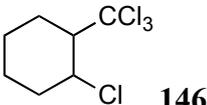
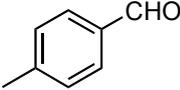
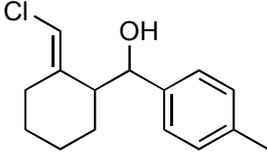
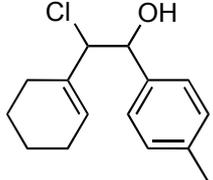
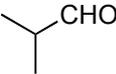
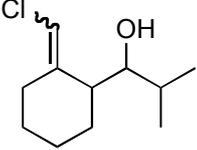
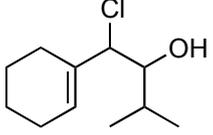
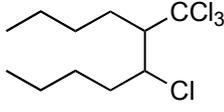
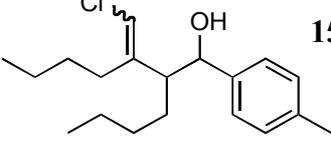
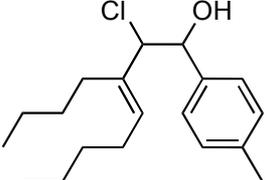
Les 1,1,1-trichloroalcanes **9** ont démontré qu'ils pouvaient donner des carbénoïdes vinyldènes de chrome (III) **12**, nucléophiles, conduisant ensuite à des alcools allyliques par condensation avec un aldéhyde (chapitre 1.1.3, page 23).<sup>22</sup> Les résultats obtenus au départ de  $\beta$ -chloro-trichlorométhylalcanes **143** semblent indiquer une autre réactivité. En effet, en présence d'un aldéhyde, les  $\gamma$ -chloro-*gem*-trichloroalcanes **143** traités par  $\text{CrCl}_2$  dans le THF, à température ambiante, conduisent aux alcools homoallyliques **144** et **145** (Équation 12).

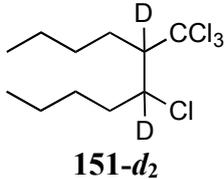
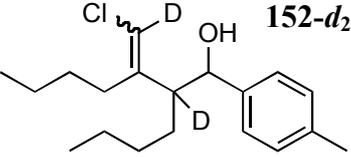
**Équation 12**

Les  $\gamma$ -halo-*gem*-trihaloalcanes sont aisément synthétisables par l'addition de Kharasch de polyhalométhyles sur des alcènes, catalysée par divers métaux.<sup>112</sup> Ainsi, le 1-chloro-2-trichlorométhylcyclohexane **146** et le 5-chloro-6-trichlorométhyldécane **151** ont été préparés

selon la procédure décrite par Bellesia *et al.* par addition de tétrachlorométhane sur l'alcène correspondant, en présence de poudre de fer (0).<sup>113</sup> Les résultats de la condensation de **146** et **151** sur des aldéhydes en présence de  $\text{CrCl}_2$  sont rassemblés dans le Tableau 7.

**Tableau 7.** Condensation de  $\beta$ -chloro-trichlorométhylalcanes sur des aldéhydes.

entrée	$\beta$ -chloro-trichloro-méthylalcanes	aldéhyde	produit	rendement (%) <sup>a</sup>
1	 <b>146</b> <i>anti/syn</i> = 2:1	 <b>113</b>	 <b>147</b>	58 <i>anti/syn</i> = 70:30
			 <b>148</b>	3
2	<i>anti</i> - <b>146</b>	<b>113</b>	<b>147</b>	<i>anti/syn</i> = 70:30
3	<b>146</b> <i>anti/syn</i> = 2:1	 <b>113</b>	 <b>149</b>	43 d.r. = 60:40
			 <b>150</b>	< 2 <sup>b</sup>
4	 <b>151</b> <i>anti/syn</i> = 2:1	<b>113</b>	 <b>152</b>	54 ratio = 45:30:25
			 <b>153</b>	< 2 <sup>b</sup>

entrée	$\beta$ -chloro-trichlorométhylalcanes	aldéhyde	produit	rendement (%) <sup>a</sup>
5	 <b>151-d<sub>2</sub></b>	<b>113</b>	 <b>152-d<sub>2</sub></b>	<sup>c</sup>

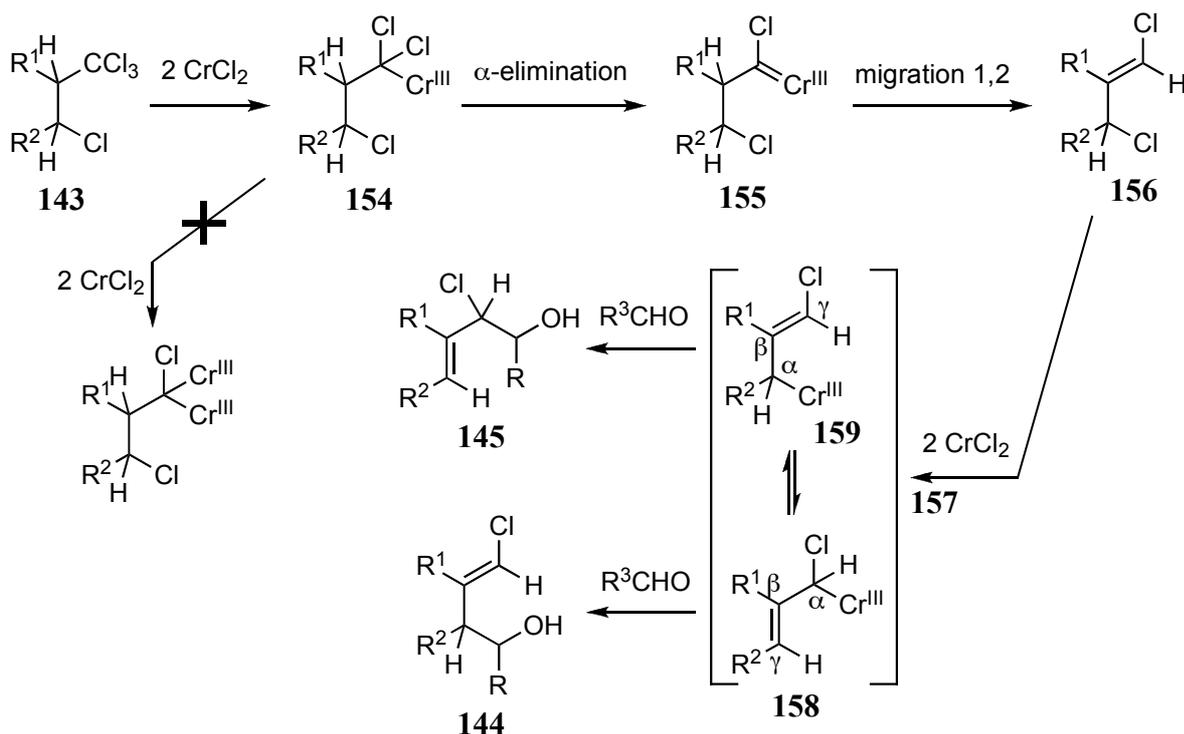
a : Rendements déterminés à partir des quantités de produit isolés. b : Produit non isolé.  
c : Rendement non déterminé.

La réaction d'un mélange d'isomères de 1-chloro-2-trichlorométhylcyclohexane **146** (*anti/syn* = 2:1) avec du *p*-tolualdéhyde en présence de CrCl<sub>2</sub> conduit à un mélange de diastéréoisomères de (*E*)-(2-chlorométhylencyclohexyl)-*p*-tolylméthanol **147** (*anti/syn* = 70:30) et à des traces de 2-chloro-2-cyclohexényl-1-*p*-tolyléthanol **148** (Tableau 7, entrée 1). On peut noter que la réaction de l'isomère *anti* du 1-chloro-2-trichlorométhylcyclohexane *anti*-**146** donne le même résultat (entrée 2). La stéréochimie relative des deux centres stéréogènes du réactif n'a ainsi aucune influence sur celle du produit formé. Dans les mêmes conditions, avec de l'isobutyraldéhyde, **146** fournit un mélange de diastéréoisomères **149** dont la stéréochimie n'est pas déterminée (entrée 3).

Enfin, le 5-chloro-6-trichlorométhyldécane **151**, en présence de *p*-tolualdéhyde, conduit à un mélange de stéréoisomères de l'alcool allylique **152** (Tableau 7, entrée 4). La transformation du substrat marqué au deutérium **151-d<sub>2</sub>** dans les mêmes conditions, avec du *p*-tolualdéhyde donne le produit de couplage 2-butyl-3-(chloro-*d*<sub>1</sub>-méthylène)-2-*d*<sub>1</sub>-1-*p*-tolylheptan-1-ol **152-d<sub>2</sub>** (entrée 5). La rationalisation de ces résultats nous conduit à postuler un mécanisme *via* une migration d'hydrure.

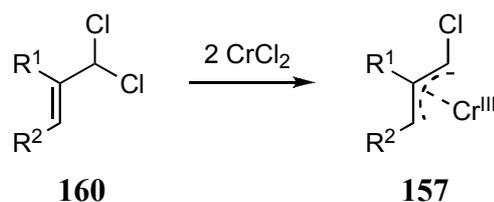
### 1.7.2. Mécanisme postulé

La formation des alcools homoallyliques **144** et **145** débute probablement *via* la réduction par CrCl<sub>2</sub> d'une liaison C–Cl du groupement trichlorométhyle (Schéma 22). Puis l'espèce carbénoïde de chrome (III) **154** se réarrange en carbène de chrome (III) **155** par réhybridation, empêchant une insertion de chrome dans une seconde liaison C–Cl géminale. Une migration 1,2 d'hydrure permet ensuite d'obtenir le chlorure d'allyle **156**. Les halogénures d'allyle sont connus pour réagir en présence de CrCl<sub>2</sub> pour donner des allyles de chrome (III) **157** nucléophiles qui s'additionnent sur le carbonyle de l'aldéhyde pour donner les alcools homoallyliques **144** et **145**. Il s'agit de la réaction d'allylation de Nozaki-Hiyama (chapitre 1.1.1, page 21).<sup>8,25,29,40,50,114-116</sup>

**Schéma 22.** Mécanisme de formation d'alcools homoallyliques.

La structure  $\eta^1$  ou  $\eta^3$ , de l'allyle de chrome n'a pas été déterminée, mais il est probable que l'intermédiaire ait une structure  $\eta^1$ , au moins dans l'état de transition lors de la réaction avec le composé carbonylé. Les composés organométalliques allyliques réagissent généralement avec le carbonyle en position  $\gamma$  par rapport à l'atome de métal *via* un état de transition cyclique à 6 centres de type Zimmerman-Traxler (**158**  $\rightarrow$  **144** et **159**  $\rightarrow$  **145**).<sup>13,117</sup> Le résultat suggère que le substituant favorise le métal en position  $\alpha$  par rapport à l'atome de chlore. En effet, en raison des interactions stériques entre le chrome hexacoordiné et les substituants alkyles sur le fragment allylique, l'équilibre est orienté vers l'allyle de chrome **158**.<sup>118</sup>

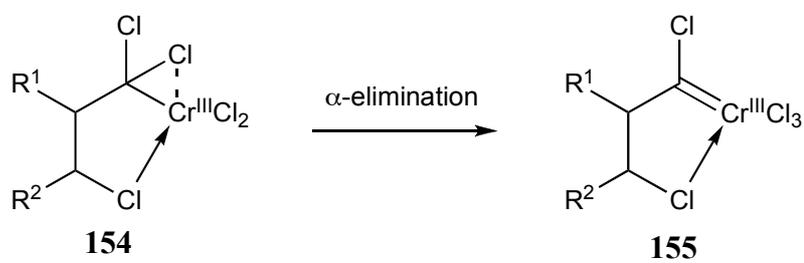
Comme un équilibre entre les 2 allyles de chrome isomériques peut exister, l'intermédiaire réactionnel **157** peut aussi être obtenu à partir de dérivés de 3,3-dichloropropènes **160** (Équation 13).<sup>119</sup>

**Équation 13**

### 1.7.3. Conclusion

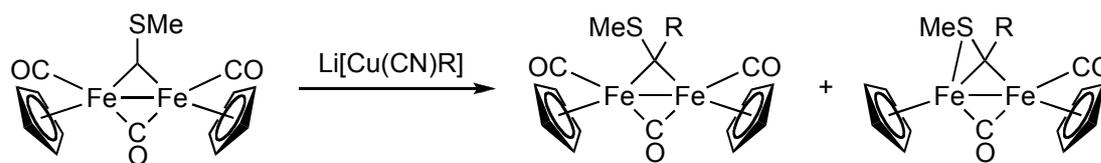
Les  $\gamma$ -chloro-*gem*-trichloroalcanes traités par  $\text{CrCl}_2$  sont des précurseurs d' $\alpha,\gamma$ -dichloroallyles qui conduisent à des alcools homoallyliques par une réaction d'allylation de Nozaki-Hiyama. On peut noter que le produit final est obtenu en deux étapes *via* deux intermédiaires organochromiques : un  $\alpha,\gamma$ -dichlorocarbène de chrome (III) **155** et un chloroallyle de chrome (III) **157**. Enfin, la réhybridation du carbénoïde en carbène de chrome (III) (chapitre 1.2.1.2, page 28) est sans doute liée à la coordination de l'atome de chrome par le chlore adjacent, induisant une réactivité différente de celle des *gem*-trichloroalcanes **9** précédemment étudiés (Schéma 23). Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *Tetrahedron Letters*.<sup>120</sup>

**Schéma 23.** Réhybridation du carbénoïde **154**.

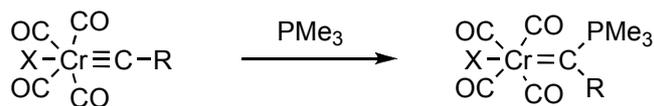


## 1.8. Réactivité de carbynes nucléophiles

La préparation de complexes d'alkylidynes de chrome est possible à partir de trichloroalcanes géminaux (page 27), soit en raison de réactions secondaires, soit parce que le substrat s'y prête (trichlorométhylaryles, page 34). Une investigation approfondie nous permet à présent de développer une voie de synthèse efficace d'intermédiaires chrome-alkylidyne à partir d'autres dérivés de trichlorométhylalcanes. En effet, le traitement de dérivés de *gem*-trichloroéthyles par la combinaison de chlorure chromeux et d'iodure de lithium dans le THF, ou par l'utilisation de chlorure chromeux dans des liquides ioniques ou l'HMPA donne lieu à des réactions *via* des complexes de carbynes nucléophiles. Les carbynes sont généralement décrits avec un carbone monovalent chargé négativement, mais les réactions observées et décrites dans la littérature sont généralement des additions de nucléophiles sur les carbynes (Schéma 24)<sup>121,122</sup> et sont interprétées comme des réactions contrôlées par les orbitales moléculaires frontières.<sup>123,124</sup>

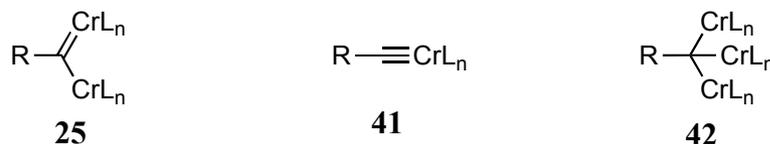
**Schéma 24.** Additions nucléophile sur des carbynes.<sup>121,122</sup>

R = méthyle, phényle



R = méthyle, benzyle, aryle      X = Cl, Br, I

Les réactions présentées ci-après permettent ainsi de décrire des complexes alkylidène-chrome d'un type nouveau du fait de leur réactivité de type carbène et carbanion. La structure des carbynes proposée et décrite dans la suite est du type ( $\mu^2$ -alkylidène)-dichrome **25**, afin de refléter la réactivité de l'espèce. Néanmoins, sa structure exacte n'est pas formellement identifiée et peut être de la forme ( $\eta^1$ -alkylidène)-chrome **41** ou ( $\mu^3$ -alkylidène)-trichrome **42** (Figure 2).

**Figure 2.** Alkylidènes de chrome.

### 1.8.1. Synthèse d'oléfine terminale

#### 1.8.1.1. Résultats

En présence d'iodure de lithium hydraté, la réduction de *gem*-trichloroalcane par  $\text{CrCl}_2$  conduit exclusivement à une oléfine terminale **161** (Équation 14, Tableau 8), *via* un complexe d'alkylidène de chrome **25** postulé dans le chapitre 1.2.1.2 (page 28).

## Équation 14

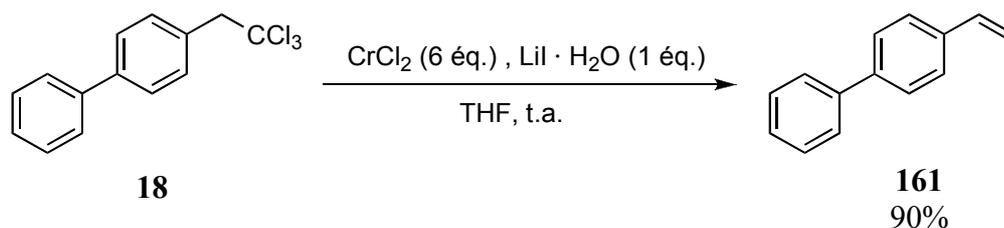
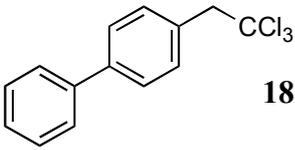
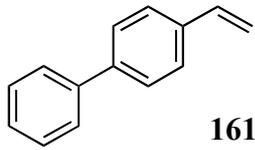
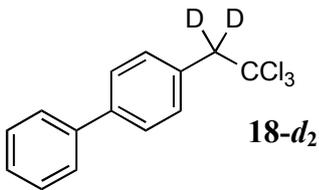
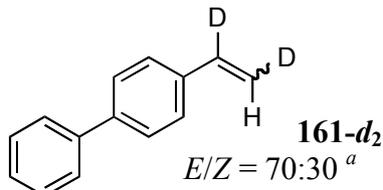
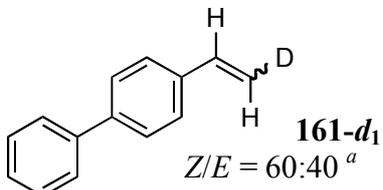


Tableau 8. Réduction de trichlorométhylalcanes en oléfines.

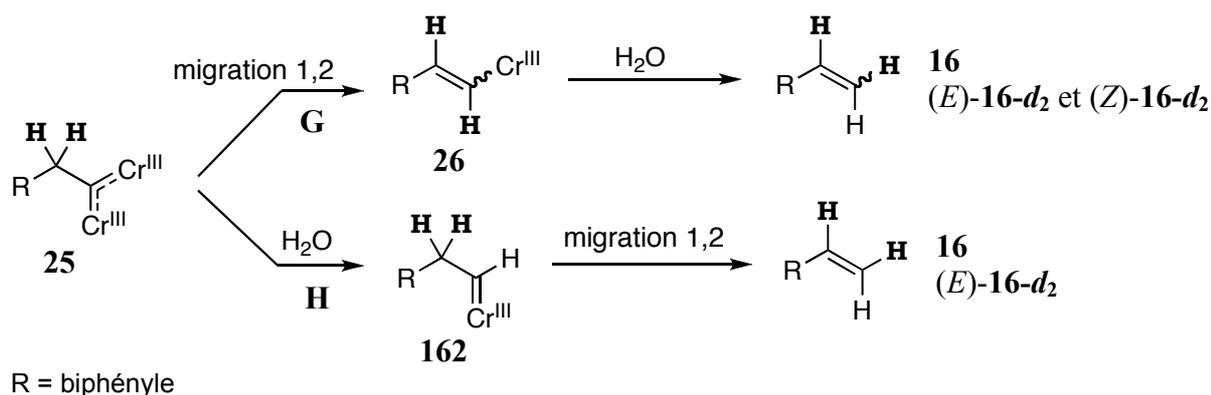
entrée	conditions expérimentales	trichlorométhylalcanes	oléfine
1	LiI · H <sub>2</sub> O	 <b>18</b>	 <b>161</b>
2	LiI · H <sub>2</sub> O	 <b>18-d<sub>2</sub></b>	 <b>161-d<sub>2</sub></b> <i>E/Z</i> = 70:30 <sup>a</sup>
3	LiI anhydre, D <sub>2</sub> O	<b>18</b>	 <b>161-d<sub>1</sub></b> <i>Z/E</i> = 60:40 <sup>a</sup>

a : Ratio déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H et <sup>2</sup>H.

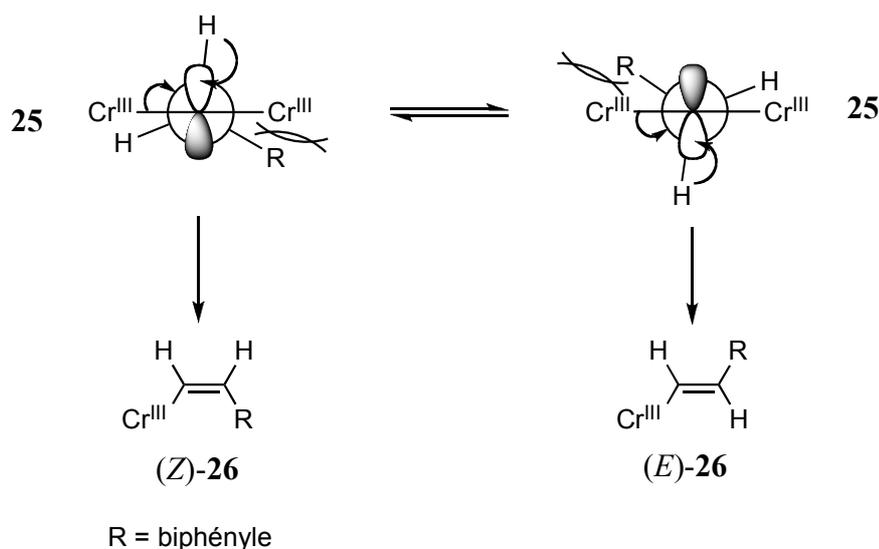
## 1.8.1.2. Mécanisme postulé

La formation de l'oléfine implique une migration 1,2 d'hydrure et une protonation du carbyne correspondant. En effet, l'addition de D<sub>2</sub>O à la suspension de CrCl<sub>2</sub>-LiI anhydre conduit à l'alcène deutéré en position terminale **161-d<sub>1</sub>**, et la réduction du substrat deutéré **18-d<sub>2</sub>** donne lieu à l'alcène deutéré en positions 1 et 2 **161-d<sub>2</sub>** confirmant une migration 1,2 d'hydrure ou de deutérure (Tableau 8, entrées 2 et 3).

Sur le plan mécanistique, l'intermédiaire alkylidyne **25** peut effectuer un réarrangement par migration 1,2 d'hydrure, suivi d'une protonation de l'espèce organochromique résultante **26** (Schéma 25, mécanisme G). La protonation de l'alkylidyne **25** peut conduire au carbène **162** qui par migration 1,2 d'hydrure donne également l'oléfine **16** (mécanisme H).

**Schéma 25.** Mécanisme de protonation d'un alkylidyne de chrome.

Les résultats des réarrangements d'éthers de 2,2,2-trichloroéthyles **48** indiquent que le réarrangement d'un carbène *via* la migration suprafaciale 1,2 d'hydrures donne sélectivement l'isomère *Z*, en raison des interactions stériques entre le chrome hexacoordiné et le groupement alkyle (Schéma 14, page 39). En revanche, à partir d'un alkylidyne de chrome **25** la migration 1,2 d'un hydrure devrait conduire aux deux isomères, en raison de l'absence de conformation favorisée (Schéma 26). Ainsi, la formation d'un mélange de stéréoisomères d'oléfines marquées au deutérium **161-d<sub>1</sub>** et **161-d<sub>2</sub>** (Tableau 8, entrées 2 et 3), implique que le mécanisme G, non stéréosélectif, au moins, participe à la réduction.

**Schéma 26.** Modèle stéréochimique du réarrangement d'un alkylidyne de chrome par migration 1,2 d'hydrure.

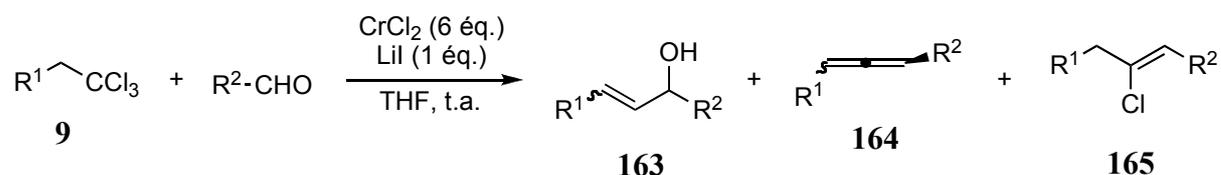
Nous avons ensuite étendu la méthodologie à la synthèse d'alcools allyliques et d'allènes.

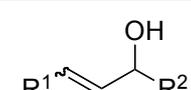
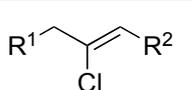
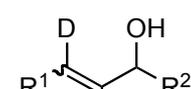
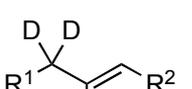
## 1.8.2. Synthèse d'alcools allyliques et d'allènes

## 1.8.2.1. Résultats

En présence d'un aldéhyde, la réduction d'un *gem*-trichloroalcane **9** avec un mélange de chlorure chromeux et d'iodure de lithium permet d'isoler deux produits de couplage principaux: un alcool allylique **163** et un allène **164**; et un produit minoritaire: un chlorure vinylique **165** (Équation 15). Les résultats obtenus à partir de *gem*-trichloroalcanes et d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques sont rassemblés dans le Tableau 9.

## Équation 15

Tableau 9. Formation d'alcools allyliques et d'allènes par réduction de *gem*-trichloroalcanes.

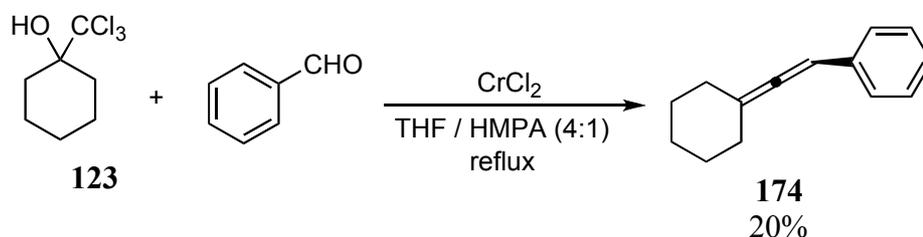
entrée	1,1,1-trichloroalcane R <sup>1</sup>	aldéhyde R <sup>2</sup>	rendement (%) <sup>a</sup>		
					
1	phényle <b>17</b>	<i>p</i> -tolyle <b>113</b>	<b>166</b> 45 ( <i>Z/E</i> = 80:20) <sup>b</sup>	<b>167</b> 41	<b>168</b> 5
2	<b>17-d<sub>7</sub></b> <sup>52</sup>	<b>113</b>	 <b>166-d<sub>7</sub></b> <sup>c</sup>	 <b>167-d<sub>6</sub></b> <sup>c</sup>	 <b>168-d<sub>7</sub></b> <sup>c</sup>
3	biphényle <b>18</b>	<i>t</i> -butyle <b>169</b>	<b>170</b> 65 ( <i>Z/E</i> = 50:50) <sup>b</sup>	<b>171</b> 7	<sup>c</sup>
4	hydrocinnamyle <b>19</b>	<i>t</i> -butyle <b>169</b>	<b>172</b> 44 ( <i>Z/E</i> = 64:36) <sup>b</sup>	<b>173</b> <sup>d</sup>	<sup>c</sup>

a : Rendements déterminés à partir des quantités de produit isolés. b : Ratio déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H et/ou GC. c : Rendement non déterminé. d : Produit non isolé.

La formation d'allène est également observée par réduction d'un triméthylcarbinol tertiaire par le chlorure chromeux, dans un mélange de THF et d'HMPA. En effet, lorsque le

1-trichlorométhylcyclohexanol **123** et le benzaldéhyde sont traités par  $\text{CrCl}_2$  à reflux dans un mélange THF / HMPA, il se forme le 2-cyclohexylidènevinylbenzène **174** (Équation 16). L'alcool allylique correspondant n'est pas formellement identifié.

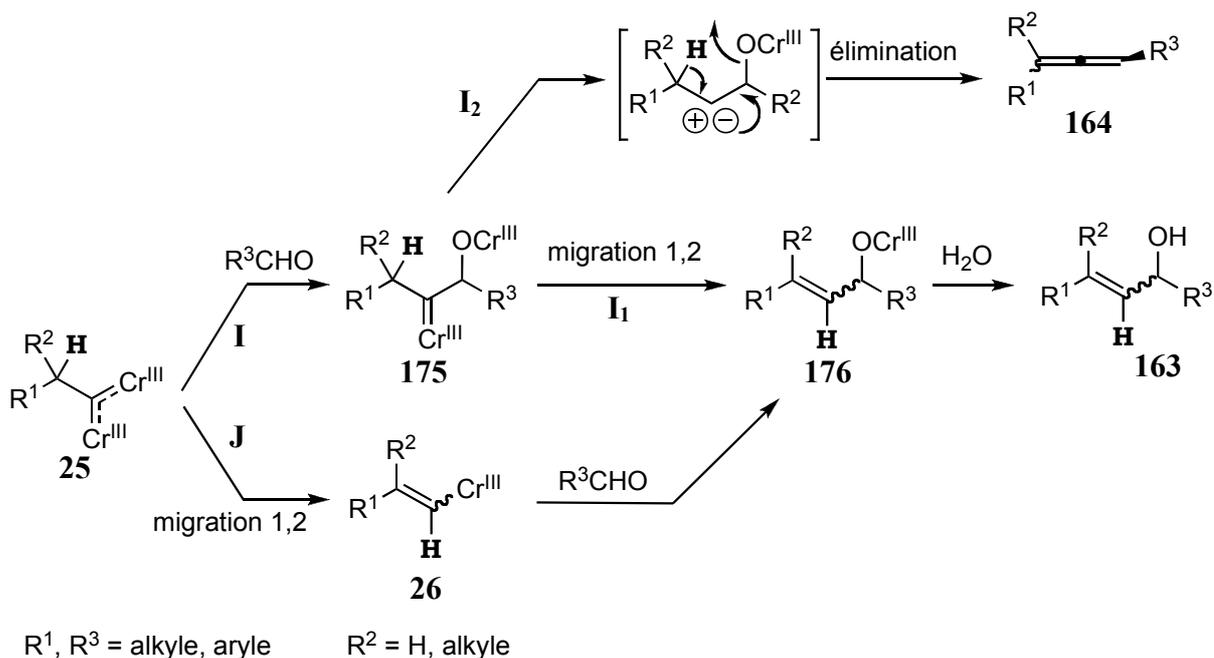
### Équation 16



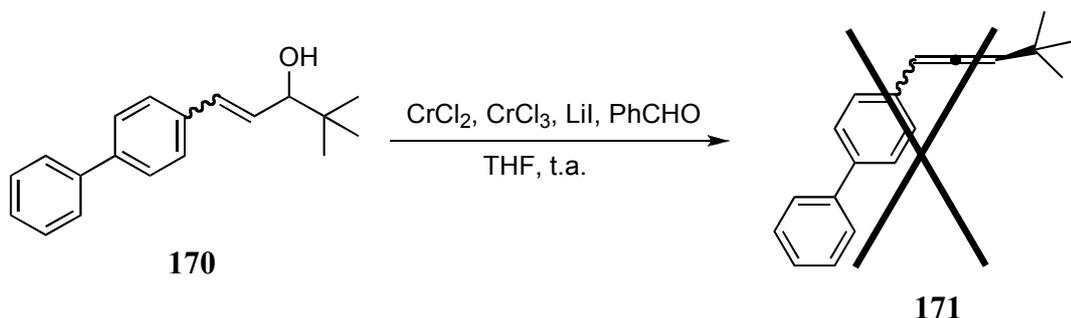
#### 1.8.2.2. Mécanisme postulé

Un mécanisme basé sur un alkylidyne de chrome **25** et son caractère nucléophile permet d'expliquer ces résultats. La réduction par  $\text{CrCl}_2\text{-LiI}$  du substrat marqué au deutérium **17- $d_7$**  indique une migration totale de l'atome de deutérium dans la formation de l'alcool allylique **166- $d_7$**  (Tableau 9, entrée 2).

Un complexe chrome-alkylidyne **25** peut être formé par réduction d'un *gem*-trichloroalcane par le chlorure chromeux (chapitre précédent, page 59). L'addition nucléophile de ce complexe sur un carbonyle conduit à un  $\beta$ -alkylidène alcoolate de chrome (III) **175** (Schéma 27, mécanisme I). L'insertion du carbène dans une liaison C-H intramoléculaire, *i.e.*, une migration 1,2 d'hydrure, transforme le  $\beta$ -alkylidène alcoolate de chrome (III) **175** en alcoolate allylique **176** (mécanisme I<sub>1</sub>), dont l'hydrolyse donne l'alcool allylique **163**. La formation d'alcools allyliques **163** peut également être effectuée *via* une inversion d'étapes, c'est à dire, une migration 1,2 d'hydrure suivie d'une addition nucléophile (mécanisme J).

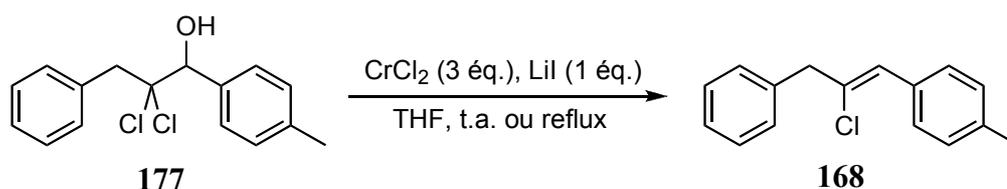
**Schéma 27.** Mécanisme de formation d'alcools allyliques et d'allènes.

Une déprotonation et élimination concertée du  $\beta$ -métaoxy converti l'intermédiaire carbène **175** en allène **164** (élimination *via* un intermédiaire cyclique à 5 centres, Schéma 27, mécanisme  $I_2$ ). Le traitement de l'alcool allylique 1-biphényl-4-yl-4,4-diméthylpent-1-èn-3-ol **170** dans les conditions standards ne conduit pas à un allène (Équation 17). L'alcool **170** est récupéré quantitativement. Ainsi, l'alcool allylique **163** n'est pas un intermédiaire, ce qui est en accord avec un mécanisme différent conduisant aux allènes **164** (mécanisme  $I_2$ ).

**Équation 17**

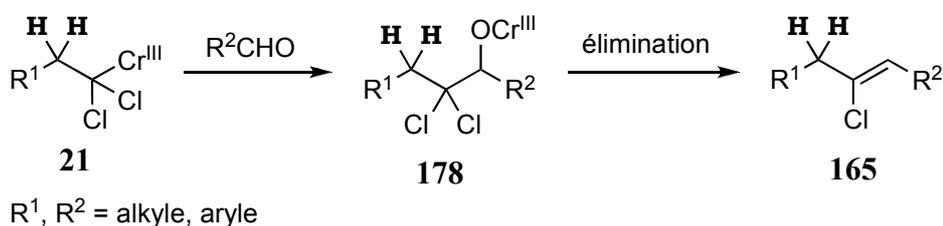
Enfin, des expériences de contrôle semblent indiquer que la formation du produit secondaire, le chlorure vinylique **165**, provient du carbénoïde 1,1-dichloroalcane de chrome (III) **21** (Schéma 28). En effet, le traitement du 2,2-dichloro-3-phényl-1-*p*-tolylpropanol **177** par  $\text{CrCl}_2$ -LiI conduit au 2-chloro-3-phényl-1-*p*-tolylpropényle **168** (Équation 18).

## Équation 18



Ainsi, l'addition nucléophile du carbénoïde **21** sur le carbonyle de l'aldéhyde conduit au 2,2-dichloroalcoolate de chrome (III) **178**. Puis une élimination donne le chlorure vinylique **165** (Schéma 28).

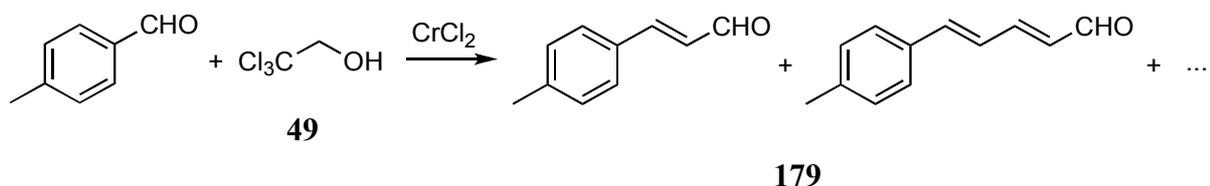
**Schéma 28.** Mécanisme de formation de chlorures vinyliques.

1.8.3. Synthèse d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés

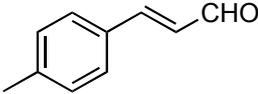
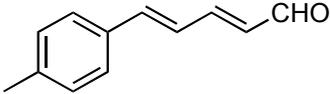
## 1.8.3.1. Résultats

Lorsqu'il est traité par un mélange de chlorure chromeux et d'iodure de lithium dans le THF, ou par du chlorure chromeux dans un liquide ionique,<sup>125</sup> le 2,2,2-trichloroéthanol **49** donne des produits de couplage avec des aldéhydes. Nous observons la formation d'une série d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés **179** (Équation 19). Les résultats, obtenus en fonction des conditions expérimentales, sont rassemblés dans le Tableau 10.

## Équation 19



**Tableau 10.** Formation d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés.

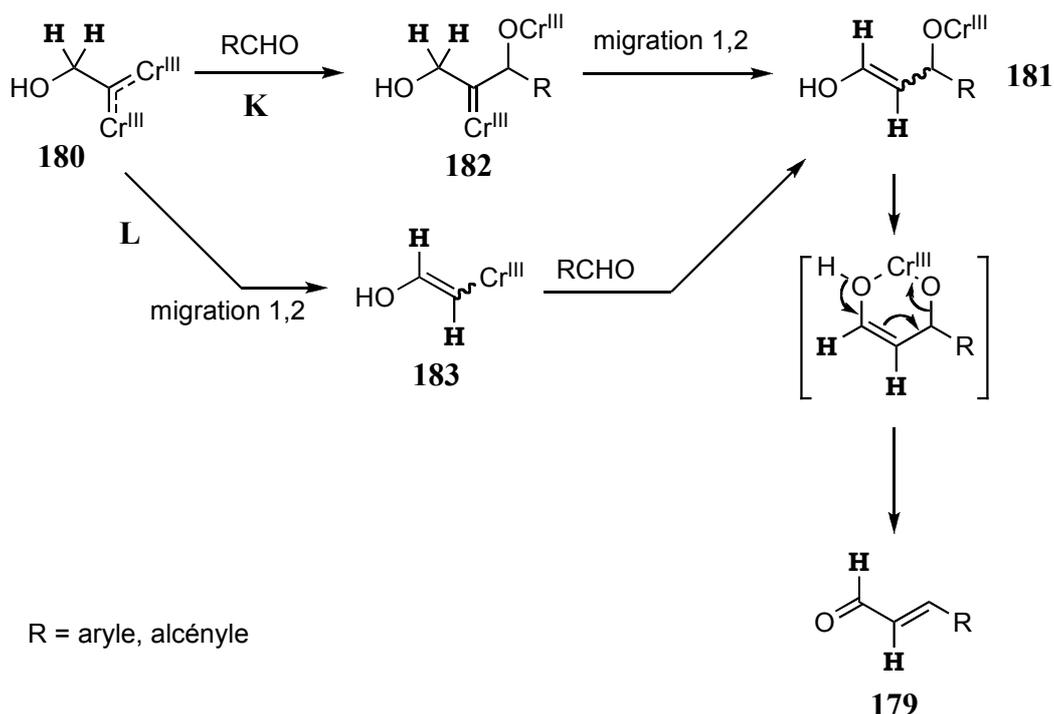
entrée	conditions expérimentales	température, durée	rendement (%) <sup>a</sup>	
				
1	THF, LiI	65 °C, 3 h	38	12
2	AcOEt, LiI	70 °C, 3 h	70	15
3	[bmim][Br]	65 °C, 15 h	18	< 2 <sup>b</sup>
4	[bmim][I]	90 °C, 15 h	31	10

a : Rendements déterminés à partir de l'analyse RMN <sup>1</sup>H du mélange isolé d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés. b : Produit non détecté par analyse RMN <sup>1</sup>H.

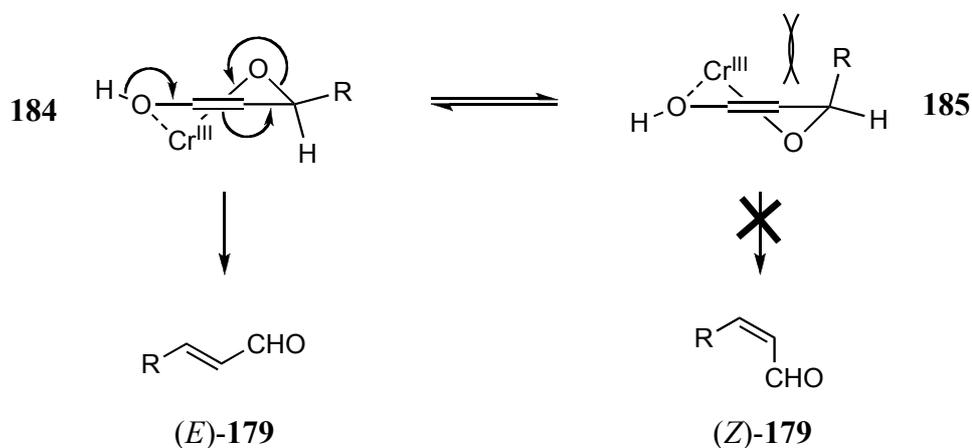
La formation d'un mélange d'aldéhydes vinylogués est liée au fait que le produit formé, un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé, électrophile, puisse de nouveau réagir avec l'espèce organométallique nucléophile. De plus, les mêmes produits, donc probablement aussi les mêmes intermédiaires réactionnels, sont formés dans des solvants classiques (Tableau 10, entrées 1 et 2) et dans des liquides ioniques du type halogénure de 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium (entrées 3 et 4). La réaction dans d'autres liquides ioniques : [bmim][Cl], [bmim][BF<sub>4</sub>] et [bmim][PF<sub>6</sub>] n'a pas permis d'obtenir des résultats exploitables.

### 1.8.3.2. Mécanisme postulé

Un mécanisme basé sur un  $\beta$ -hydroxyalkylidyne de chrome **180** et son caractère nucléophile permet de postuler la formation d'un alcoolate allylique de chrome (III) **181**, dont le réarrangement conduit aux produits observés. Cet alcoolate peut être généré soit par addition du carbyne **180** sur le carbonyle d'un aldéhyde, suivie d'un réarrangement par migration 1,2 d'un hydrure (**180**  $\rightarrow$  **182**  $\rightarrow$  **181**, Schéma 29, mécanisme K), soit *via* un mécanisme où les étapes sont inversées (**180**  $\rightarrow$  **183**  $\rightarrow$  **181**, mécanisme L).

**Schéma 29.** Mécanisme de formation d'aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés.

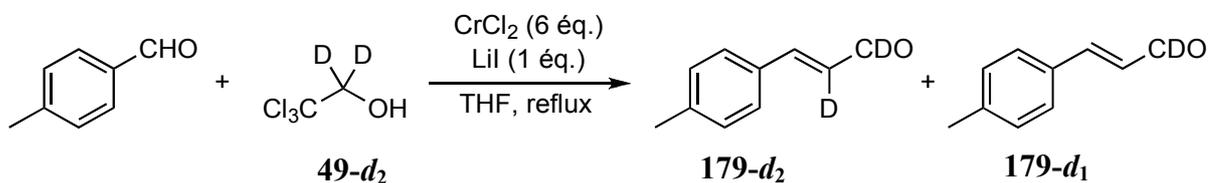
L'intermédiaire **181** subit ensuite une élimination *via* un état de transition à 6 centres, permettant d'obtenir sélectivement un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé. La configuration *E* du produit obtenu peut être rationalisée sur la base des deux conformations de l'alcoolate allylique de chrome (III) **184** et **185** (Schéma 30). En effet, le conformère **184**, favorisé en raison d'interactions stériques entre le chrome hexacoordiné et le substituant R, conduit à l'aldéhyde vinylique de configuration *E*.

**Schéma 30.** Modèle stéréochimique de l'élimination de l'alcoolate allylique de chrome (III).

La migration d'un hydruire est mise en évidence par la réaction de 2,2,2-trichloroéthanol marqué au deutérium **49- $d_2$** : un mélange d'aldéhydes vinyliques bis- et mono-deutérés **179- $d_2$**

et **179-d<sub>1</sub>** (2:1) est obtenu (Équation 20). La formation du composé mono deutéré **179-d<sub>1</sub>** implique probablement un équilibre d'énolisation de alcoolate allylique de chrome (III) **181**.

### Équation 20



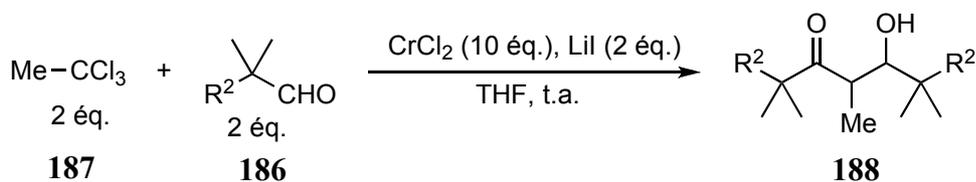
Enfin, l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé formé est électrophile et peut réagir de nouveau avec le  $\beta$ -hydroxyalkylidène de chrome **180** pour donner une série d'aldéhydes vinyliques.

## 1.8.4. Synthèse de $\beta$ -hydroxycétones

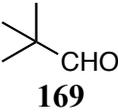
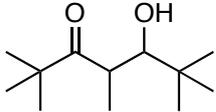
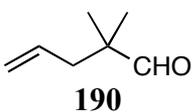
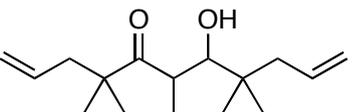
### 1.8.4.1. Résultats

En présence d'un dérivé de néopentanal **186**, la réduction de *gem*-trichloroéthane **187** par un mélange de chlorure chromeux et d'iodure de lithium dans le THF permet d'obtenir des  $\beta$ -hydroxycétones **188** (Équation 21, Tableau 11). Le produit résulte du couplage du 1,1,1-trichloroéthane avec deux équivalents d'aldéhyde.

### Équation 21



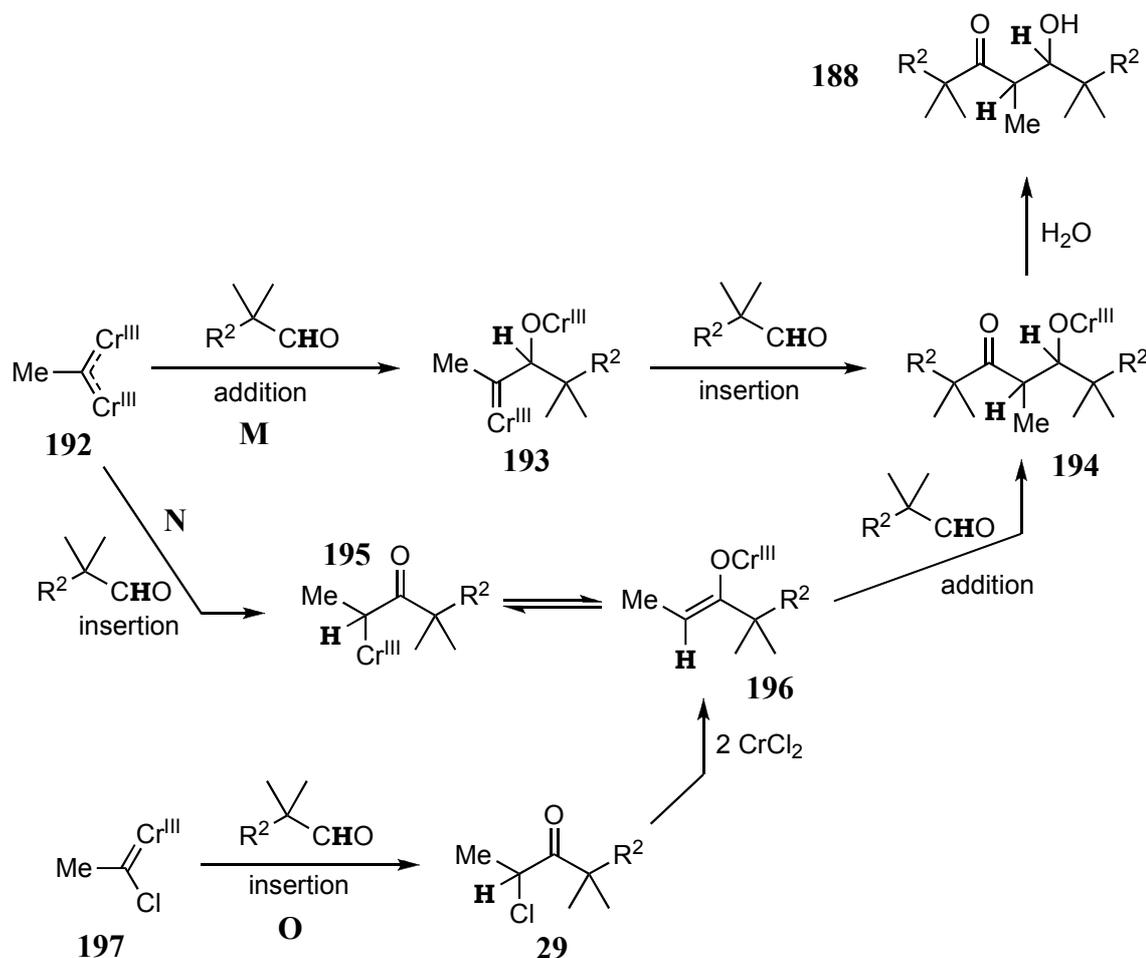
**Tableau 11.** Formation de  $\beta$ -hydroxycétones.

entrée	aldéhyde	Produit rendement (%) <sup>a</sup>
1	 <b>169</b>	 <b>189</b> 78 ( <i>like/unlike</i> = 84:16) <sup>b</sup>
2	 <b>190</b>	 <b>191</b> 58 ( <i>like/unlike</i> = 90:10) <sup>b</sup>

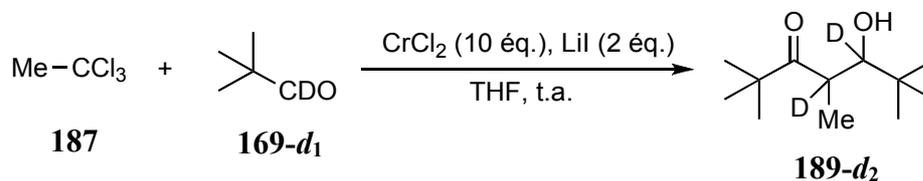
a : Rendements déterminés à partir des quantités de produit isolés. b : Ratio déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H.

#### 1.8.4.2. Mécanisme postulé

Un complexe chrome-éthylidyne **192**, formé par réduction du 1,1,1-trichloroéthane par  $\text{CrCl}_2\text{-LiI}$  (chapitre 1.8.1.2, page 59) peut s'additionner sur un carbonyle et conduire à un  $\beta$ -alkylidène alcoolate de chrome (III) **193** (Schéma 31, mécanisme M). L'insertion du carbène dans une liaison C–H intermoléculaire, c'est-à-dire dans une liaison C–H aldéhydique donne ensuite le  $\beta$ -cétoalcoolate de chrome (III) **194**, dont l'hydrolyse fournit la  $\beta$ -hydroxycétone **188**.

**Schéma 31.** Mécanisme de formation de  $\beta$ -hydroxycétone.

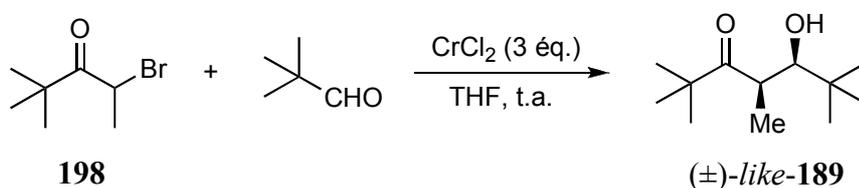
Par ailleurs, l'insertion du carbène **193** dans la liaison C–H de l'aldéhyde est démontrée par la formation de 4,5- $d_2$ -5-hydroxy-2,2,4,6,6-pentaméthylheptan-3-one **189- $d_2$**  à partir de pivaldéhyde marqué au deutérium **169- $d_1$**  (Équation 22).

**Équation 22**

Un autre mécanisme, dont les étapes sont inversées, permet également d'expliquer la formation de  $\beta$ -hydroxycétone **188**. L'insertion de l'éthylidyde **192** dans une liaison C–H aldéhydique donne la cétone  $\alpha$ -chromée **195** en équilibre avec l'énolate de chrome (III) **196** (Schéma 31, mécanisme N). L'addition sur un second aldéhyde conduit alors à l'alcoolate **194**. L'insertion d'un chloroalkylidène de chrome (III) **197** dans une liaison C–H aldéhydique peut

aussi conduire à l' $\alpha$ -chlorocétone **29**, dont il a été démontré qu'elle pouvait être réduite par du chlorure chromeux (mécanisme O). La réduction par  $\text{CrCl}_2$  de la liaison C–Cl de l' $\alpha$ -chlorocétone peut donc conduire à l'énolate de chrome (III) **196**. Cependant, ce mécanisme est supposé donner spécifiquement l'isomère *like*, car le couplage de l' $\alpha$ -bromocétone **198** avec le pivaldéhyde en présence de chlorure chromeux est décrit comme conduisant stéréospécifiquement à la  $\beta$ -hydroxycétone de configuration *like* (configuration *érythro* décrite, Équation 23).<sup>126,127</sup> Donc l'obtention d'un mélange d'isomères *like* et *unlike* à partir de 1,1,1-trichloroéthane **187** et de dérivés de néopentanal **186**, sans exclure les mécanismes N et O, valide le mécanisme M (Schéma 31).

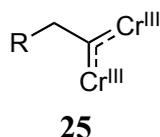
### Équation 23



### 1.8.5. Conclusion

Ces réactions permettent de valider l'existence d'une espèce rarement décrite comme intermédiaire réactionnel, *i.e.*, un complexe polynucléaire avec un ligand alkylidène pontant **25**, c'est-à-dire un complexe ( $\mu^2$ -alkylidène)-dichrome, lors de la réduction de dérivés *gem*-trihalogénés par le chlorure chromeux (Figure 3). Son caractère nucléophile est en outre démontré par les réactions observées avec l'eau et divers aldéhydes.

**Figure 3**



R = H, alkyle, aryle, hydroxyle

De précédents travaux ont montré que la formation de carbynes dépendait fortement des substituants.<sup>84,128</sup> En effet, le type de produit obtenu, oléfine, alcool allylique, allène, aldéhyde vinylique ou  $\beta$ -hydroxycétone, dépend des substituants de l'espèce organométallique et de l'électrophile.

En présence de LiI, l'espèce réactive peut être un chromate de type  $\text{Li}_2\text{CrCl}_2\text{I}_2$ , ou une espèce similaire, plus soluble dans les solvants organiques que le chlorure chromeux  $\text{CrCl}_2$ .<sup>129</sup>

Le rôle de l'iodure de lithium n'est donc pas clair, mais on peut supposer un effet d'acide de Lewis et une catalyse de l'iodure nucléophile.<sup>130</sup> On suppose qu'il permet ainsi d'inhiber l'effet de stabilisation que peut avoir le chlore géminale qui ligande l'atome de chrome avec deux électrons d'une paire non liante. LiI permet ainsi de provoquer une réhybridation du chlorocarbénoïde de dichrome en carbyne de chrome. En effet, l'abstraction d'halogénures par des acides de Lewis a été développée par E. O. Fischer *et al.* pour convertir des carbènes métallocène en complexes de carbyne.<sup>57</sup> La présence de LiI peut en outre favoriser les échanges d'halogène au niveau du dérivé *gem*-trihalogéné.

## 1.9. Conclusion

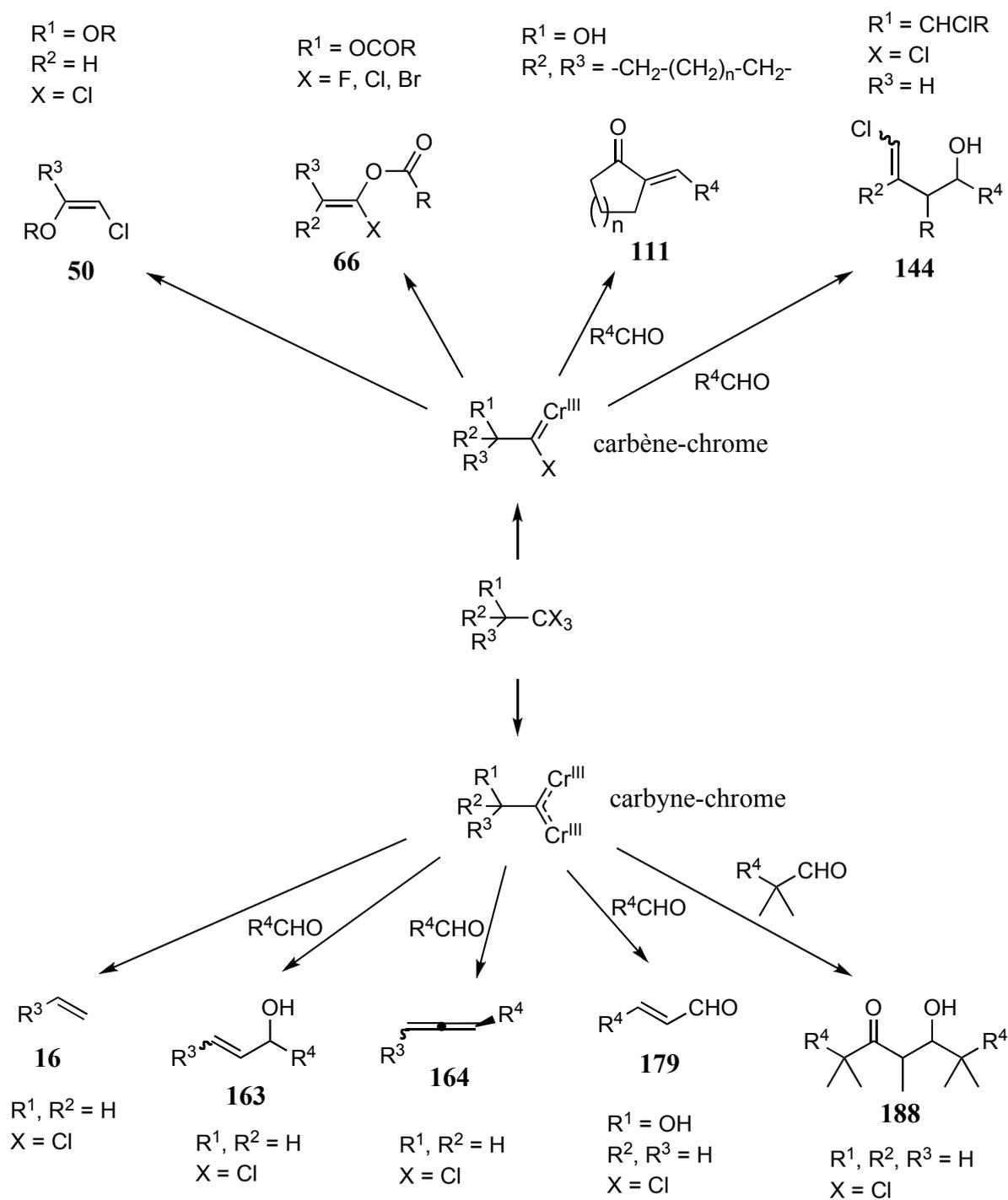
Les résultats présentés dans les précédentes pages, permettent d'avancer l'existence de nouveaux intermédiaires dans la réaction de substrats *gem*-trihalogénés avec le chlorure chromeux, qu'on peut résumer sous la forme de complexes de carbènes et de carbynes de chrome. Les complexes carbènes-chrome présentent une réactivité du type carbène de Fischer, c'est-à-dire une attaque nucléophile sur le carbone du ligand carbène, déficient en électron, lors des réarrangements par migration d'hydrure, de groupement alkyle, ou acyloxy. Quant aux intermédiaires carbynes, ils présentent une réactivité du type carbène de Fischer et carbanion.

Les raisons de la formation de ces espèces et notamment la réhybridation des carbénoïdes précurseurs ne sont pas totalement élucidées, mais on peut néanmoins postuler l'hypothèse d'un réarrangement des carbénoïdes en carbènes ou carbynes par l'effet de ligand que peuvent avoir:

- (i) l'oxygène du substrat, situé à proximité (réarrangement de trichlorométhylcarbinols, d'éthers et d'esters, pages 31, 36 et 40),
- (ii) l'atome de chlore en position  $\gamma$  (couplage de  $\gamma$ -chloro-*gem*-trichloroalcanes, page 53),
- (iii) l'iodure de lithium (page 57),
- (iv) l'HMPA (expansion de cycle, page 47),
- (v) ou l'halogénure des liquides ioniques (page 64).

Ces nouveaux intermédiaires trouvent, en outre, un intérêt synthétique dans les synthèses stéréosélectives et efficaces d'éthers de  $\beta$ -chloroénols, d'esters d' $\alpha$ -haloénols, d'alcools homoallyliques et allyliques, d'allènes, d'aldéhydes vinyliques et de  $\beta$ -hydroxycétones (Schéma 32). Nakagawa *et al.* se sont notamment basés sur les résultats obtenus avec les éthers de 2,2,2-trichloroéthyles et les esters de dibromofluorométhylcarbinols<sup>88,89</sup> pour développer une méthode de préparation d'éthers de (*Z*)- $\beta$ -fluorovinyles, catalytique en chrome.<sup>131</sup>

**Schéma 32.** Réactivité des complexes carbènes et carbynes de chrome (III).



## **2. DEUXIEME PARTIE**

### **Réactivité du fer (0) et du manganèse (0)**



## 2.1. Introduction

Les récents travaux effectués au laboratoire de C. Mioskowski, en collaboration avec le laboratoire de J. R. Falck,<sup>24,132-137</sup> ou dans d'autres laboratoires<sup>38,131,138-143</sup> ont permis d'expliquer la richesse mécanistique et la polyvalence des réactifs organochromiques. L'efficacité des transformations induites par les sels de chrome (II) et, dans un certain nombre de cas, une stéréo- et chimio-sélectivité sans précédent ont entretenu l'intérêt pour cette chimie organométallique. Cependant, les restrictions concernant l'utilisation de métaux toxiques dans la fabrication de composés organiques (bonnes pratiques de fabrication ou GMP: Good Manufacturing Practice) ont mis l'accent sur la nécessité d'une vaste étude des réactivités et stéréosélectivités de métaux moins dangereux pour la santé et de procédures ne nuisant pas à l'environnement.<sup>144-147</sup>

Nos décrivons ainsi, dans ce chapitre, des réactions où des métaux de valence nulle ont avantageusement substitué les sels de chrome (II) (Tableau 12).

**Tableau 12.** Potentiels d'oxydoréduction standards de diverses métaux et halogénures.<sup>148</sup>

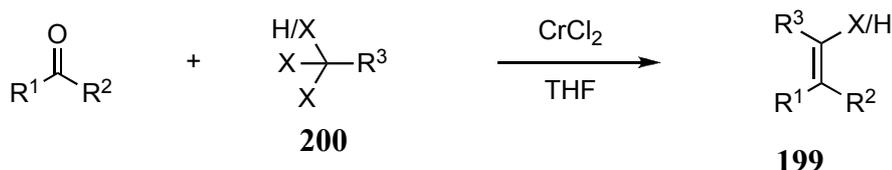
entrée	couple oxido-réducteur	potentiel E° (ESH)
1	Cr <sup>III</sup> / Cr <sup>II</sup>	-0,41 V
2	Fe <sup>II</sup> / Fe <sup>0</sup>	-0,45 V
3	Fe <sup>III</sup> / Fe <sup>0</sup>	-0,04 V
4	Zn <sup>II</sup> / Zn <sup>0</sup>	-0,76 V
5	Mn <sup>II</sup> / Mn <sup>0</sup>	-1,19 V
6	Al <sup>III</sup> / Al <sup>0</sup>	-1,66 V
7	Mg <sup>II</sup> / Mg <sup>0</sup>	-2,37 V
8	CCl <sub>4</sub> / CCl <sub>3</sub> <sup>-</sup>	+0,79 V
9	HCCl <sub>3</sub> / HCCl <sub>2</sub> <sup>-</sup>	+0,68 V

## 2.2. Réaction d'oléfination par le fer (0)

### 2.2.1. Introduction

Les laboratoires de C. Mioskowski et J. R. Falck ont récemment développé une méthode d'oléfination de cétones et d'aldéhydes par le chlorure chromeux.<sup>135-137,149</sup> Ce procédé permet d'accéder stéréosélectivement à des oléfines di-, tri- et tétra-substituées **199** par réduction de dérivés polyhalogénés **200**, addition nucléophile sur un carbonyle (réaction de type Reformatski),<sup>150-152</sup> et β-élimination (Équation 24).

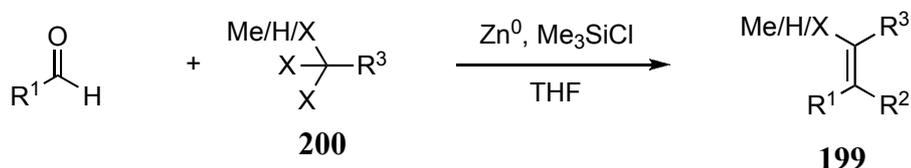
**Équation 24.** Oléfination de cétones et d'aldéhydes par CrCl<sub>2</sub>.



R<sup>1</sup> = alkyle, alcényle, aryle    R<sup>2</sup> = H, alkyle    X = F, Cl, Br    R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>R, CN, COR, aryle

De façon similaire, Ishino *et al.* ont mis au point un procédé d'oléfination stéréosélective d'aldéhydes et de cétones avec des dérivés polyhalogénés **200** en présence de chlorure de triméthylsilyle et de zinc (0) (Équation 25).<sup>153</sup>

**Équation 25.** Oléfination de cétones et d'aldéhydes par Zn/Me<sub>3</sub>SiCl.



R<sup>1</sup> = alkyle, aryle    R<sup>2</sup> = H, aryle    R<sup>3</sup> = H, aryle, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>    X = Cl, Br

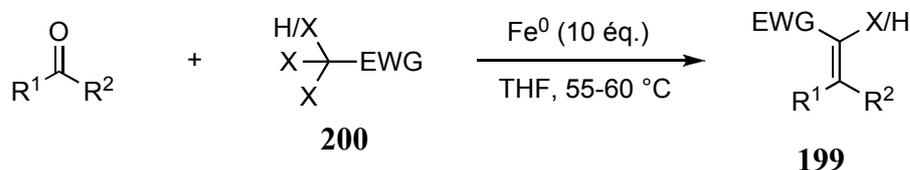
Les oléfines substituées sont des éléments structurels communs à un très grand nombre de composés, dont les produits naturels et composés pharmaceutiques.<sup>154</sup> Les acrylates, en particulier, sont largement utilisés comme intermédiaires synthétiques dans la préparation d'acides α-aminés,<sup>155</sup> d'hétérocycles,<sup>156</sup> de polymères,<sup>157,158</sup> ou d'aziridines.<sup>159</sup> Les composés α-haloacrylates présentent, quant à eux, un intérêt pour des réactions de couplage de Stille,<sup>160</sup> de Sonogashira,<sup>161</sup> et de Suzuki,<sup>162</sup> et enfin pour la synthèse de divers autres produits fonctionnalisés.<sup>163-166</sup>

Les procédures développées pour la synthèse de ce type de composés impliquent généralement des réactions de déhalogénéation,<sup>167</sup> de réarrangement,<sup>168</sup> d'élimination,<sup>169,170</sup> ou de condensation de type Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons ou Peterson.<sup>171-179</sup> Cependant ces réactions ont l'inconvénient d'avoir souvent une faible chimio-, ou stéréo-sélectivité et des rendements parfois faibles. Certaines procédures nécessitent, en outre, des réactifs coûteux ou de nombreuses étapes.

Le procédé mis au point par Falck, Mioskowski *et al.* avec du chlorure chromeux présente une bonne stéréosélectivité et d'excellents rendements mais nécessite l'emploi d'un excès de chlorure chromeux,<sup>135-137,149</sup> cher et toxique. Nous rapportons ainsi une nouvelle méthode de

condensation de polyhalogénures, avec des aldéhydes et cétones, induite par le fer (0) (Équation 26).

**Équation 26.** Oléfination de cétones et d'aldéhydes par  $\text{Fe}^0$ .



$\text{R}^1$  = alkyle, alcényle, aryle     $\text{R}^2$  = H, alkyle     $\text{X}$  = F, Cl, Br, OMe    EWG =  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ , CN

Le fer est le métal le plus largement utilisé dans l'industrie et le moins cher. Principalement sous forme d'oxydes, c'est le métal le plus abondant sur terre et représente 95% du tonnage produit dans le monde. Présent dans le complexe hème, le fer est également essentiel à la plupart des organismes vivants. Le rôle de cet élément a grandi en chimie, à partir de la fin du 19<sup>ème</sup> siècle avec le développement des procédés Haber-Bosch et Fischer-Tropsch et la découverte du complexe de fer pentacarbonyle et de ferrocène. Il occupe ainsi une place prépondérante en chimie bioorganique, en catalyse et en science des matériaux. Plus récemment, le fer métallique a trouvé des applications en tant qu'agent réducteur dans le traitement des eaux souterraines<sup>180,181</sup> et en tant qu'initiateur radicalaire.<sup>113,182</sup>

Le fer et ses dérivés répondent aux critères attendus pour des réactions organométalliques, c'est-à-dire un minimum de toxicité, une facilité de manipulation, une bonne stabilité, une disponibilité commerciale sous diverses formes et un faible coût. L'utilité des sels de fer ou des complexes de  $\text{Fe}^0$  pour former des liaisons carbone-carbone a été démontrée par de nombreux travaux.<sup>183-187</sup> Cependant l'utilisation de fer de valence nulle pour la synthèse d'espèces organométalliques reste pratiquement inexplorée. En effet, la réaction directe d'un halogénure d'alkyle avec la poudre de fer se heurte à la faible réactivité du métal.

Les chimistes ont longtemps cherché à améliorer la réduction de substrats organiques en augmentant le pouvoir réducteur du fer métallique, notamment en accroissant sa surface active. Rieke *et al.* ont ainsi développés une méthode de préparation de poudres de fer extrêmement réactives, par réduction de sels de fer avec des métaux alcalins.<sup>188,189,190</sup> La réduction par le fer (0) peut également être réalisée avec du fer (0) commercial en utilisant des substrats organiques activés. Nous avons ainsi pu remarquer que la présence de substituants électroattracteurs, *i.e.*, des polyhaloacétates et polyhaloacétonitriles, permet la réduction de liaisons carbone-halogène par de la poudre de fer commerciale. Nous rapportons ainsi une étude comparative de la condensation de polyhalogénures, avec des aldéhydes et cétones, induite par le fer (0) et les sels de chrome (II) (Tableau 13 et Tableau 14).

## 2.2.2. Résultats

De façon attendue, le chrome (II) et le fer (0) induisent des transformations similaires. Le fer métallique et les sels de chrome (II) ont, en effet, des potentiels de réduction standards très proches (Tableau 12, entrées 1 et 2). Cependant les différences de géométrie, d'aggrégation ou d'acidité de Lewis entre les réactifs organoferreux<sup>191</sup> et les espèces organochromiques comparables<sup>25</sup> peut avoir une influence sur la stéréosélectivité et la compatibilité avec les groupements fonctionnels.

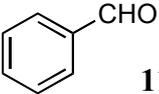
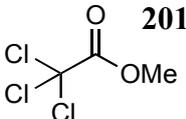
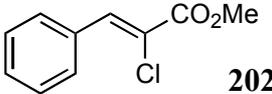
## 2.2.2.1. Condensation avec des aldéhydes

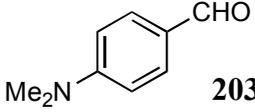
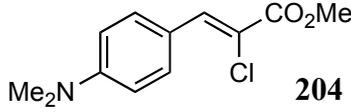
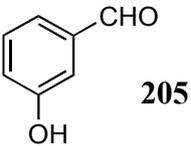
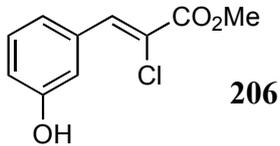
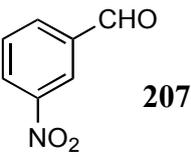
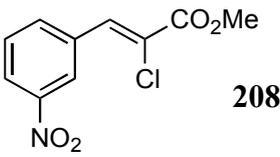
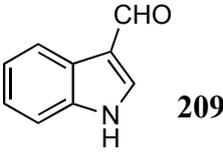
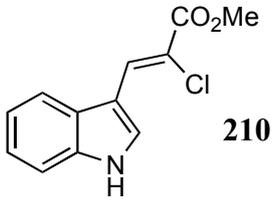
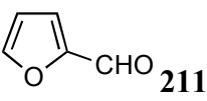
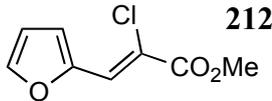
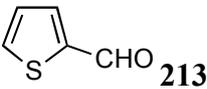
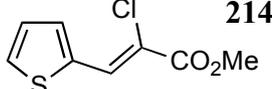
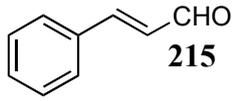
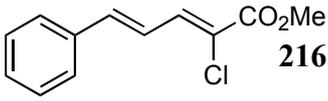
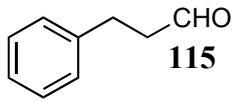
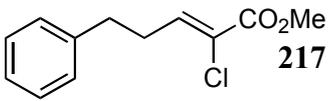
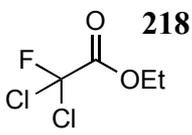
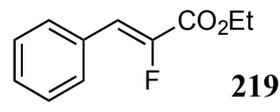
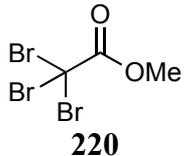
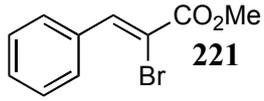
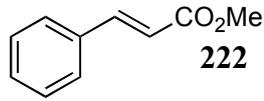
2.2.2.1.1. Étude comparative entre Fe<sup>0</sup> et CrCl<sub>2</sub>.

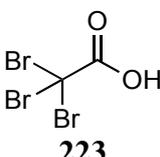
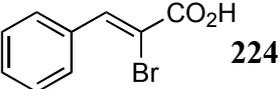
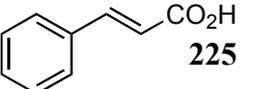
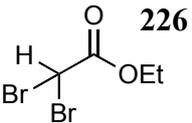
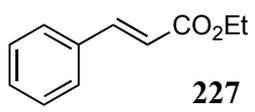
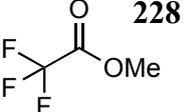
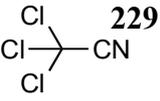
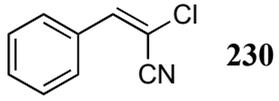
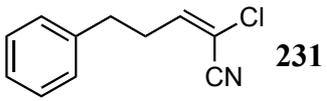
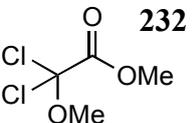
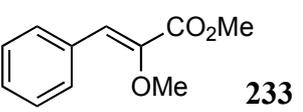
La condensation de benzaldéhyde **118** et diméthylaminobenzaldéhyde **203** avec le trichloroacétate de méthyle **201** dans le THF à 55-60 °C pendant 14 h, avec de la poudre métallique de fer ou, comme précédemment rapporté,<sup>135</sup> CrCl<sub>2</sub>, conduit stéréosélectivement et avec de bon rendements aux  $\alpha$ -haloacrylates **202** et **204** (Tableau 13, entrées 1 et 2). Les rendements et la stéréosélectivité sont équivalents pour les deux réactifs.

L'étude de la réactivité de divers substrats indique cependant quelques différences entre les deux métaux réducteurs. En présence de fer (0), le phénol **205** et le dérivé nitré **207** donnent les acrylates **206** et **208**, respectivement, avec de bon rendements et une excellente stéréosélectivité ( $Z/E > 98:2$ ) (entrées 3 et 4). Il est intéressant de noter l'absence de réduction compétitive du dérivé nitré.<sup>181</sup> Par contre les produits **206** et **208** ne peuvent pas être obtenus avec CrCl<sub>2</sub>, à température ambiante ou à reflux. Les aldéhydes hétérocycliques sont bien tolérés, tel qu'on peut le voir avec la conversion de dérivés de l'indole **209**, du furane **211** et du thiophène **213** (entrées 5, 6 et 7). Avec cette série d'aldéhydes, le chrome (II) présente une stéréosélectivité supérieure, tandis que le fer donne de meilleurs rendements, excepté pour le carboxaldéhyde de 3-indolyle **209**. Les aldéhydes conjugués et aliphatiques donnent des résultats analogues (entrées 8 et 9); CrCl<sub>2</sub> conduisant toutefois aux acrylates avec un meilleur rendement et un meilleur rapport  $Z/E$  des isomères.

**Tableau 13.** Oléfination d'aldéhydes induite par Fe<sup>0</sup> et Cr<sup>II</sup>.

entrée	aldéhyde	polyhalogénure	produit	rendement (%) <sup>a</sup> ( $Z/E$ )	
				Fe <sup>0</sup> <sup>b</sup>	Cr <sup>II</sup> <sup>c</sup>
1	 <b>118</b>	 <b>201</b>	 <b>202</b>	99 ( $> 98:2$ )	99 <sup>d</sup> ( $> 98:2$ )

entrée	aldéhyde	polyhalogénure	produit	rendement (%) <sup>a</sup> (Z/E)	
				Fe <sup>0b</sup>	Cr <sup>IIc</sup>
2	 <b>203</b>	<b>201</b>	 <b>204</b>	99 <sup>e</sup> (> 98:2)	98 <sup>d</sup> (> 98:2)
3	 <b>205</b>	<b>201</b>	 <b>206</b>	89 <sup>f</sup> (> 98:2)	0 <sup>g</sup>
4	 <b>207</b>	<b>201</b>	 <b>208</b>	79 <sup>e</sup> (> 98:2)	0 <sup>g</sup>
5	 <b>209</b>	<b>201</b>	 <b>210</b>	65 <sup>h</sup> (> 98:2)	91 <sup>d,i</sup> (> 98:2)
6	 <b>211</b>	<b>201</b>	 <b>212</b>	90 (80:20)	71 <sup>d</sup> (95:5)
7	 <b>213</b>	<b>201</b>	 <b>214</b>	99 (85:15)	68 <sup>d</sup> (95:5)
8	 <b>215</b>	<b>201</b>	 <b>216</b>	89 (86:14)	99 <sup>d</sup> (> 98:2)
9	 <b>115</b>	<b>201</b>	 <b>217</b>	95 (94:6)	99 <sup>d</sup> (> 98:2)
10	<b>118</b>	 <b>218</b>	 <b>219</b>	79 (> 98:2)	99 <sup>d</sup> (> 98:2)
11	<b>118</b>	 <b>220</b>	 <b>221</b>	79 <sup>j,k</sup> (89:11)	99 <sup>d</sup> (97:3)
			 <b>222</b>	15	

entrée	aldéhyde	polyhalogénure	produit	rendement (%) <sup>a</sup> (Z/E)	
				Fe <sup>0b</sup>	Cr <sup>IIc</sup>
12	118	 223	 224	80 <sup>f</sup> (> 98:2)	0 <sup>g</sup>
			 225	20	
13	118	 226	 227	82 <sup>j</sup> (3:97)	83 <sup>d</sup> (> 98:2)
14	118	 228		0 <sup>g</sup>	<sup>k</sup>
15	118	 229	 230	77 <sup>f</sup> (25:75)	70 <sup>d</sup> (50:50)
16	115	229	 231	89 <sup>f</sup> (40:60)	0
17	118	 232	 233	25 (97:3)	92 (97:3)

a : Rendement isolé. Ratio Z/E déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H ou GC du produit brut. b : Fe<sup>0</sup> (10 éq.), THF, 55-60 °C, 14 h. c : CrCl<sub>2</sub> (6 éq.), THF, température ambiante, 1-2 h. d : Décrit dans la littérature.<sup>135,149</sup> e : Travaux effectués au laboratoire de J. R. Falck. f : Température ambiante, 4 h. g : Température ambiante ou reflux. h : 35% de **209** récupéré. i : 8 éq. de CrCl<sub>2</sub> et 1,5 éq. de **201**. j : 90 °C. k : Réaction non réalisée.

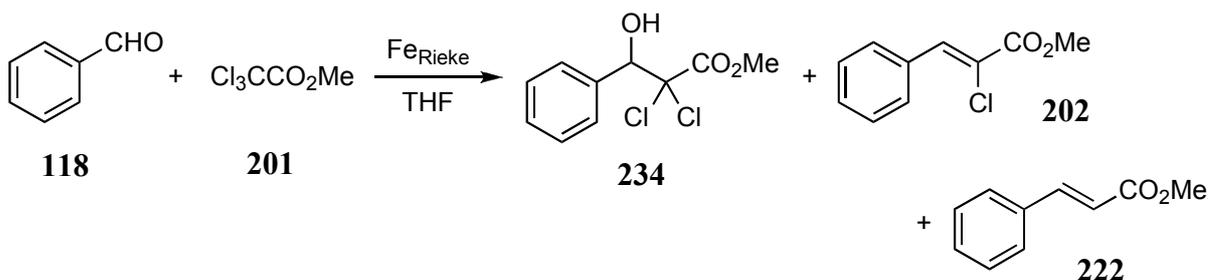
La gamme de dérivés polyhalogénés conduisant à des réactions de couplage inclut le dichlorofluoroacétate d'éthyle **218**, le tribromoacétate de méthyle **220**, l'acide tribromoacétique **223**, le dibromoacétate d'éthyle **226**, le trichloroacétonitrile **229** et le 2,2-dichloro-2-méthoxyacétate de méthyle **232**. Le trifluoroacétate de méthyle **228** ne réagit pas avec le fer (0) (entrée 14). Ces réactifs permettent d'accéder au (Z)- $\alpha$ -fluoroacrylate **219** (entrée 10), au (Z)- $\alpha$ -bromoacrylate **221** (entrée 11), à l'acide (Z)- $\alpha$ -bromoacrylique **224** (entrée 12), au (E)-acrylate **227** (entrée 13),<sup>141,143</sup> aux nitriles  $\alpha$ -chloré- $\alpha,\beta$ -insaturés **230** et **231** (entrées 15 et 16) et au (Z)- $\alpha$ -méthoxyacrylate **233** (entrée 17). Même si les rendements et la stéréosélectivité sont globalement similaires, la compatibilité du fer (0) avec les

groupements fonctionnels est manifeste (entrées 3, 4, 12 et 16). Seule la réaction avec le 2,2-dichloro-2-méthoxyacétate de méthyle **232** n'est pas totalement satisfaisante (entrée 17).

#### 2.2.2.1.2. Condensation avec du Fer de Rieke

Comme prévu, le fer préparé selon la méthode de Rieke démontre une plus grande réactivité que la poudre métallique de fer commerciale ( $< 10 \mu\text{m}$ , 99,9%).<sup>190</sup> Alors que le benzaldéhyde **118** et le trichloroacétate de méthyle **201** doivent être chauffés à 55 °C pendant 14 h pour donner le (*Z*)-2-chloro-3-phénylacrylate de méthyle **202** avec du fer commercial, le fer de Rieke permet d'obtenir un mélange de 2,2-dichloro-3-hydroxy-3-phénylpropanoate de méthyle **234**, de chloroacrylate **202** et d'acrylate déhalogénée **222** à température ambiante. Une température plus élevée conduit à un mélange plus complexe de produits. Le fer de Rieke, extrêmement réactif, ne permet pas de mener une réaction contrôlée et de former sélectivement les produits désirés.

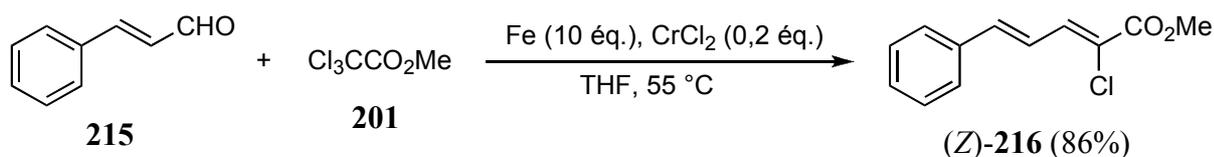
**Équation 27.** Couplage avec du fer de Rieke.



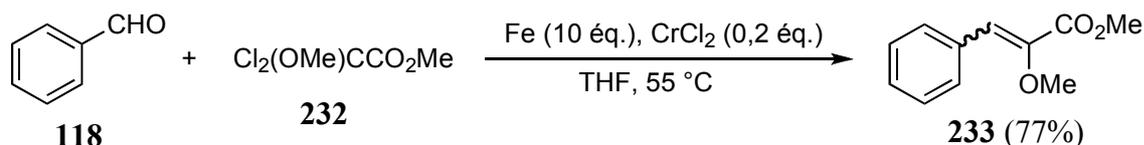
#### 2.2.2.1.3. Condensation avec $\text{Fe}^0$ et $\text{CrCl}_2$ catalytique

Enfin, on peut noter que la présence d'une quantité catalytique de  $\text{CrCl}_2$  lors des condensations induites par  $\text{Fe}^0$ , permet de retrouver les stéréosélectivités obtenues lors des condensations au chrome (II). L'isomère (*2Z,4E*) du 2-chloro-5-phénylpent-2,4-diénoate de méthyle **216** est notamment obtenu stéréospécifiquement, avec 86% de rendement lors de la condensation du cinnamaldéhyde **215** et du trichloroacétate de méthyle **201** (Équation 28). Quant au rendement de formation du 2-méthoxy-3-phénylacrylate de méthyle **233**, il a pu être amélioré à 77%, également par la présence d'une quantité catalytique de  $\text{CrCl}_2$  (Tableau 13, entrée 17 et Équation 29). Un système catalytique, basé sur la réduction du chrome (III) en chrome (II) par  $\text{Fe}^0$ , décrit par Hu *et al.*, est sans doute la raison de ces résultats.<sup>192</sup>

**Équation 28.** Condensation de **215** et **201** avec Fe<sup>0</sup> et CrCl<sub>2</sub> catalytique.



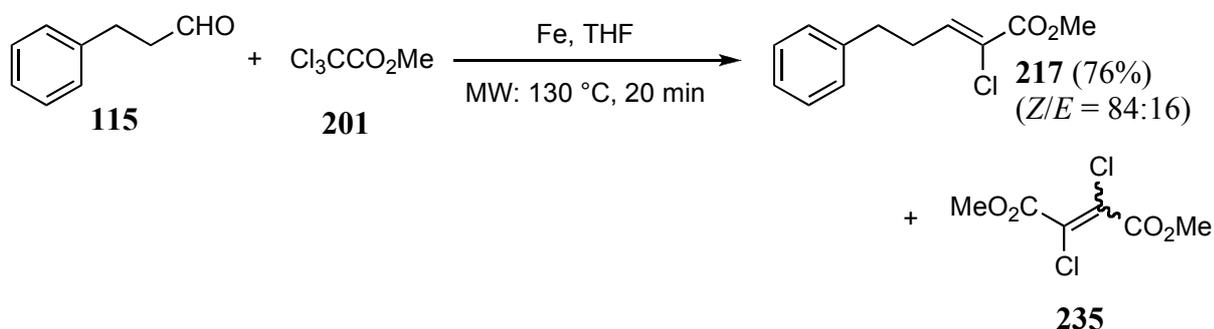
**Équation 29.** Condensation de **118** et **232** avec Fe<sup>0</sup> et CrCl<sub>2</sub> catalytique.



#### 2.2.2.1.4. Condensation avec Fe<sup>0</sup> sous micro-ondes

L'utilisation de micro-ondes en tube scellé permet d'augmenter radicalement la vitesse de réaction: alors qu'en conditions normales (55 °C, pression atmosphérique), la condensation nécessite 4 à 15 h, il suffit de 20 min pour obtenir une conversion complète d'hydrocinnamaldéhyde **115** en 2-chloro-5-phénylpent-2-énoate de méthyle **217** sous l'influence de micro-ondes (Équation 30).<sup>193</sup> La réaction nécessite, dans ces conditions, 2,5 équivalents de trichloroacétate de méthyle **201**, en raison d'une réaction secondaire de formation de dichlorofumarate et dichloromaléate de diméthyle **235** par dimérisation de trichloroacétate de méthyle. De façon inattendue, l'augmentation de la température de réaction (supérieure à 130 °C) provoque une diminution de la conversion de l'aldéhyde et une augmentation de la proportion de produit **235** formé.

**Équation 30.** Couplage sous micro-ondes.

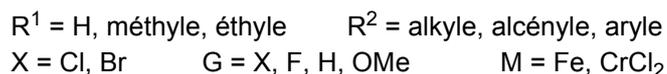
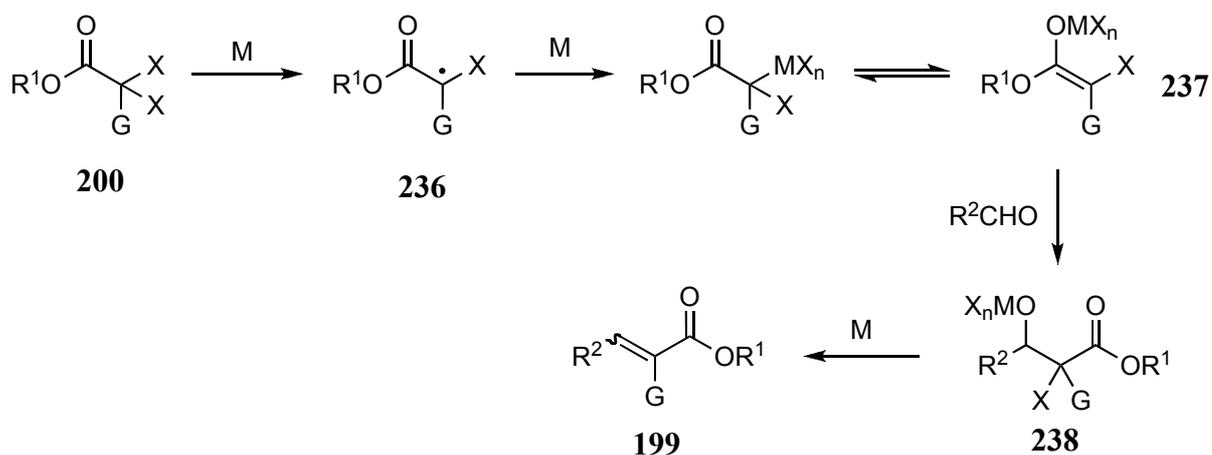


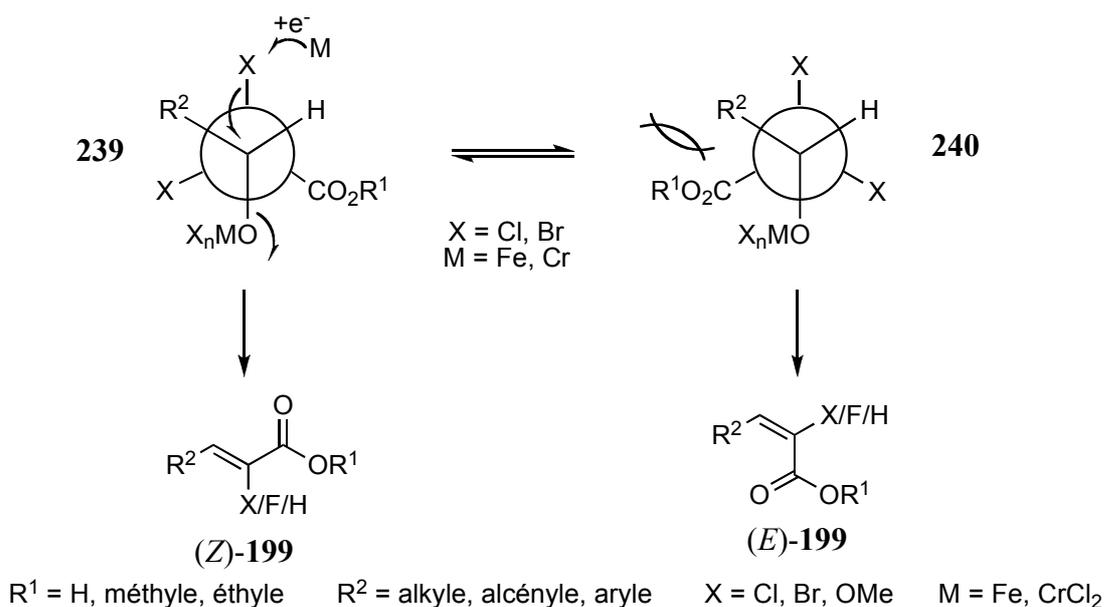
#### 2.2.2.1.5. Mécanismes postulés

Les détails mécanistiques n'ont pas été totalement élucidés, mais il apparaît que la condensation induite par Fe<sup>0</sup> suit sensiblement le même mécanisme réactionnel que

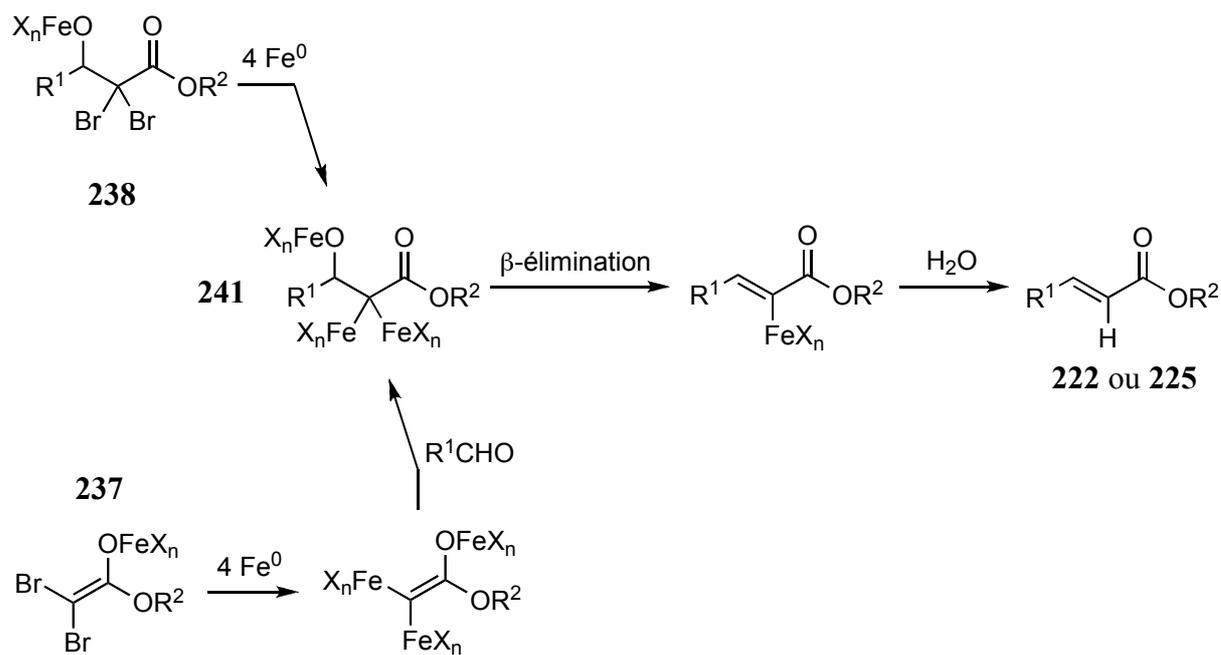
l'oléfination induite par  $\text{CrCl}_2$ .<sup>135,141</sup> Un transfert d'électron de la surface du métal vers le dérivé polyhalogéné conduit à la rupture d'une liaison C–X (Schéma 33).<sup>194</sup> Puis une réduction de l'intermédiaire radicalaire **236** par le métal réducteur ( $\text{Fe}^0$  ou  $\text{Cr}^{\text{II}}$ ) donne un complexe métal-énolate **237**. Que le transfert d'électron soit effectué dans la sphère interne ou externe de coordination du fer n'est pas déterminé. L'addition de l'espèce organométallique sur le carbonyle semble rapide et conduit au produit de Reformatsky **238**.<sup>150-152</sup> Puis une élimination réductrice et antipériplanaire donne l'oléfine Z (Schéma 34). Le modèle stéréochimique proposé reflète la prédominance du conformère **239** sur le conformère **240**, en raison d'interactions stériques entre le substituant de l'aldéhyde  $\text{R}^2$  et le groupement carboxylique ou entre  $\text{R}^2$  et le nitrile. La stéréosélectivité est d'ailleurs moins bonne avec les dérivés de nitrile **230** et **231** (Tableau 13, entrées 15 et 16).

**Schéma 33.** Mécanisme de formations des oléfines di- et tri-substituées.



**Schéma 34.** Modèle stéréochimique de formation d'oléfines di- et tri-substituées.

On peut également remarquer la formation d'acrylates déhalogénés **222** et **225** parallèlement à la formation des acrylates  $\alpha$ -bromés **221** et **224** (Tableau 13, entrées 11 et 12). Les expériences de contrôle indiquent que les dérivés **221** et **224** sont stables dans les conditions expérimentales de formation des oléfines. Les produits secondaires déhalogénés proviennent donc probablement d'un mécanisme de double métallation du produit de Reformatsky **238** ou de l'énolate **237** conduisant à l'alcoolate **241** (Schéma 35). En effet la formation d'intermédiaires *gem*-dimétalés a été largement évoqué dans le chapitre 1.1.3 (page 23) et dans la littérature.<sup>22,195</sup> La plus grande réactivité des dérivés bromés mène donc à ce mécanisme compétitif du mécanisme exposé précédemment (Schéma 33).

**Schéma 35.** Mécanisme de formation des acrylates déhalogénés.

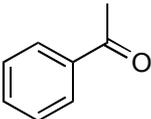
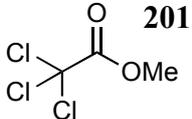
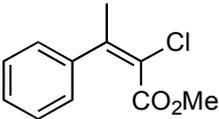
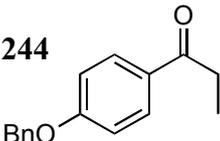
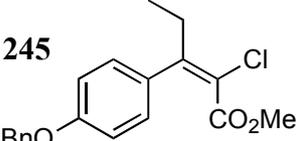
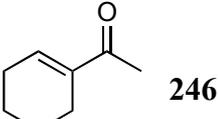
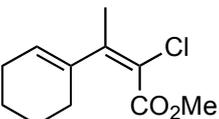
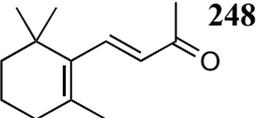
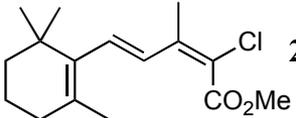
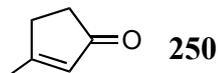
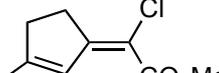
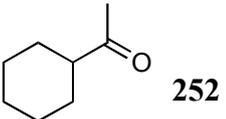
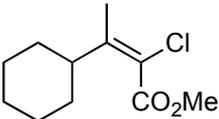
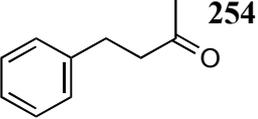
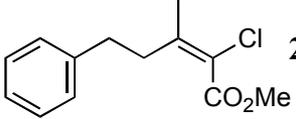
$\text{R}^1 = \text{alkyle, aryle}$      $\text{R}^2 = \text{H, méthyle}$

### 2.2.2.2. Condensation avec des cétones

#### 2.2.2.2.1. Étude comparative entre $\text{Fe}^0$ et $\text{CrCl}_2$

Un large éventail de cétones donne également des produits de condensation avec les trichloroacétates, en présence de fer (0) (Tableau 14). Les oléfines tétrasubstituées sont obtenues avec de bons rendements à partir de cétone aromatiques **242**, **244** (entrées 1 et 2), de cétones conjuguées **246**, **248** et **250** (entrées 3, 4 et 5), et de cétones aliphatiques **252** et **254** (entrées 6 et 7). Malgré la description, dans la littérature, de déprotection d'éthers de benzyle par des sels de chrome ou de fer,<sup>196,197</sup> aucune rupture de liaison carbone-oxygène n'est observée dans la condensation de la cétone 1-(4-benzyloxyphényl)propan-1-one **244** avec le trichloroacétate **201** (entrée 2). On peut également remarquer que le chrome (II) conduit généralement aux oléfines avec de meilleurs rendements que le fer (0), excepté pour la cétone cyclique **250** (entrée 5). Enfin, comme prévu, le rapport des isomères *E/Z* varie de la même façon que la différence d'encombrement stérique des substituants des cétones. Mais, de façon inattendue, l'isomère formé préférentiellement est l'isomère *E*, en totale opposition avec la stéréosélectivité *Z* des aldéhydes (Tableau 13). L'isomère majoritaire de l'oléfine **243** issue de la condensation de l'acétophénone **242** et du trichloroacétate de méthyle **201** est décrit *Z* dans la littérature,<sup>174</sup> mais doit être révisé *E*, d'après nos résultats. De plus, le fer (0) démontre une meilleure stéréosélectivité que le chrome (II).

**Tableau 14.** Oléfination de cétones induite par Fe<sup>0</sup> et Cr<sup>II</sup>.

entrée	cétone	polyhalogénure	produit	rendement (%) <sup>a</sup> (Z/E)	
				Fe <sup>0</sup> <sup>b</sup>	Cr <sup>II</sup> <sup>c</sup>
1				80 (5:95)	90 <sup>d</sup> (20:80)
2		<b>201</b>		82 <sup>f</sup> (3:97)	80 <sup>d</sup> (12:88)
3		<b>201</b>		77 (10:90)	95 <sup>d</sup> (30:70)
4		<b>201</b>		63 (15:85)	85 <sup>h</sup> (20:80)
5		<b>201</b>		95 <sup>g</sup> (40:60 ou 60:40) <sup>i</sup>	76 <sup>h</sup> (50:50)
6		<b>201</b>		82 <sup>e,j</sup> (5:95)	95 <sup>e</sup> (17:83)
7		<b>201</b>		99 (20:80)	99 <sup>h</sup> (33:67)

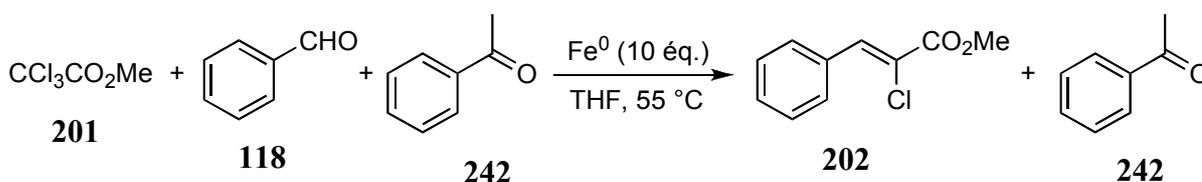
a : Rendement isolé. Ratio Z/E déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H ou GC du produit brut. b : Fe<sup>0</sup> (10 éq.), THF, 55-60 °C, 14 h. c : CrCl<sub>2</sub> (6 éq.), THF, température ambiante, 1-2 h. d : Décrit dans la littérature.<sup>135,149</sup> e : Travaux effectués au laboratoire de J. R. Falck. f : 20 éq. de Fe<sup>0</sup> et 3 éq. de **201**. g : 15 éq. de CrCl<sub>2</sub> et 3 éq. de **201**. h : 8 éq. de CrCl<sub>2</sub> et 1,5 éq. de **201**. i : Stéréochimie indéterminée. j : 12 h à 40 °C.

Contrairement aux résultats obtenus avec des aldéhydes (Tableau 13, entrée 11), le tribromoacétate de méthyle conduit à des mélanges complexes de produits, en présence de cétones (Tableau 14). Cela met en évidence la tendance des dérivés bromés, plus réactifs, à donner des réactions secondaires, et l'influence du substrat dans la réaction.

## 2.2.2.2.2. Chimiosélectivité

La chimie organoferreuse démontre également une excellente chimiosélectivité. En effet, lorsque le trichloroacétate de méthyle **201** est traité par  $\text{Fe}^0$  en présence d'une quantité équimolaire de benzaldéhyde **118** et d'acétophénone **242**, à 55-60 °C, l'espèce organométallique réagit exclusivement avec l'aldéhyde pour donner l'acrylate **202** (Équation 31). Aucune trace de l'oléfine **243** n'a pu être détectée par analyse RMN  $^1\text{H}$  du produit brut, et la cétone peut être récupérée quantitativement.

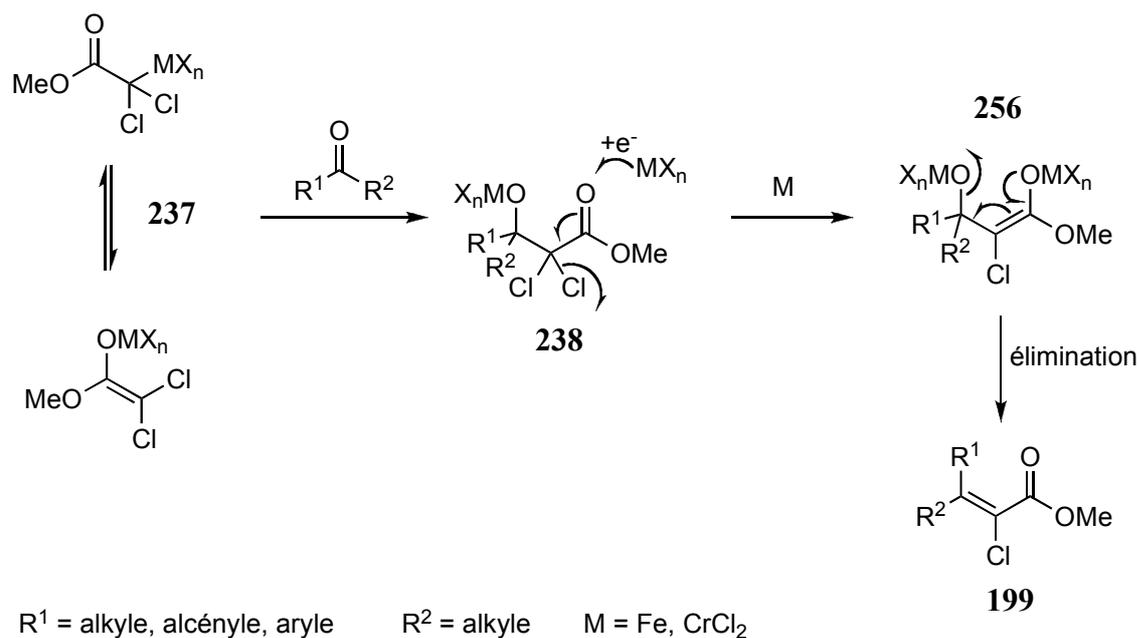
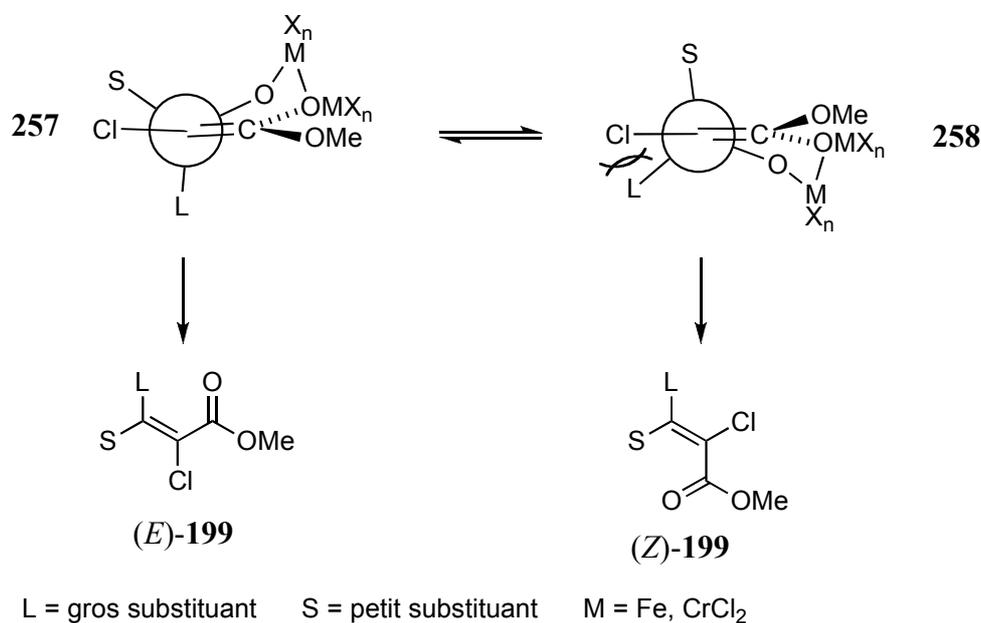
## Équation 31



## 2.2.2.2.3. Mécanisme postulé

De la même façon que pour la réaction de condensation aldéhyde-polyhalogénure par le fer (0) (chapitre 2.2.2.1.5, page 82), la formation de sels de fer (II) est postulée. En effet, compte tenu des potentiels de réduction standards des couples oxydo-réducteurs  $\text{Fe}^{\text{II}}/\text{Fe}^0$  (-0.45 V),  $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^0$  (-0.04 V) et  $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^{\text{II}}$  (-0.41 V) et du couple  $\text{Cr}^{\text{III}}/\text{Cr}^{\text{II}}$  (-0.45 V), les sels de fer formés sont sans doute des chlorures ferreux ( $\text{Fe}^{\text{II}}$ ) (Tableau 12). Contrairement à  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_2$  est un acide de Lewis très faible,<sup>198</sup> ce qui permet d'expliquer pourquoi, aucune déprotection d'éther benzylique n'a lieu (Tableau 14, entrée 2)

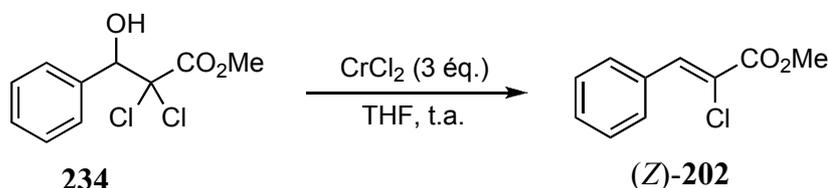
Pour l'oléfination de cétones, nous proposons un mécanisme différent afin de rationaliser la divergence de stéréochimie entre les aldéhydes et les cétones. Puisque la réduction de la liaison carbone-halogène, relativement plus encombrée, du produit de Reformatsky **238** est sans doute plus lente, un transfert d'électron du métal à l'oxygène du carbonyle génère l'énolate métallé **256** (Schéma 36). Puis une élimination *via* le conformère **257** conduit à l'isomère *E* de l'oléfine tétrasubstituée **199** (Schéma 37). La conformation **257** favorisée par rapport à **258** minimise, en effet, les interactions stériques entre l'halogène et le plus gros groupement L et maximise le recouvrement orbitalaire des oxygènes riches en électrons, *i.e.*,  $\text{MeO}^-$  and  $\text{X}_n\text{MO}^-$ , avec les orbitales p de l'énolate (double liaison C=C).

**Schéma 36.** Mécanisme de formation d'oléfines tétrasubstituées.**Schéma 37.** Modèle stéréochimique de formation d'oléfines tétrasubstituées.

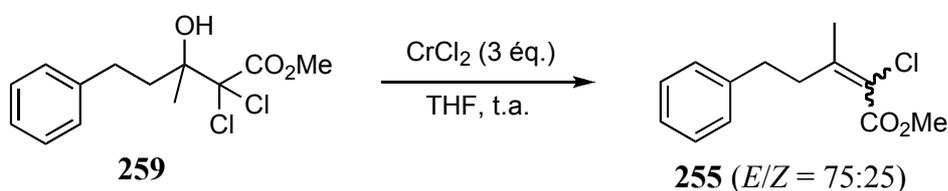
La transformation de dichlorohydrines en oléfines trisubstituées de stéréochimie *Z* ou tétrasubstituées de stéréochimie *E* par traitement avec du fer (0) ou des sels de chrome (II) permet de valider ce mécanisme. En effet, le 2,2-dichloro-3-hydroxy-3-phénylpropanoate de méthyle **234** donne exclusivement le 2-chloro-3-phénylacrylate de méthyle **202** de

stéréochimie *Z* (Équation 32), et le 2,2-dichloro-3-hydroxy-3-méthyl-5-phénylpentanoate de méthyle **259** donne un mélange d'isomères (*E/Z* = 75:25) de 2-chloro-3-méthyl-5-phénylpent-2-énoate de méthyle **255** en présence de  $\text{CrCl}_2$  (Équation 33).

### Équation 32



### Équation 33



### 2.2.3. Conclusion

Ces résultats fournissent un nouvel aperçu de la chimie des organoferreux. La poudre de fer (0) est effectivement un réducteur performant pour les condensations carbonyle-polyhalogénure et permet d'obtenir des oléfines di-, tri- et tétra-substituées, avec de bons rendements, une excellente chimiosélectivité et une stéréosélectivité supérieure à celle obtenue avec  $\text{CrCl}_2$  dans le cas des cétones. Enfin,  $\text{Fe}^0$  affiche une excellente compatibilité avec un large éventail de fonctionnalités et l'on peut s'attendre à ce que l'oléfination induite par le  $\text{Fe}^0$  trouve des applications dans un certain nombre de synthèses de produits fonctionnalisés.

L'étude comparative entre les condensations induites par  $\text{Fe}^0$  ou  $\text{Cr}^{\text{II}}$  a également permis de mettre en évidence une surprenante inversion de stéréosélectivité entre les aldéhydes et les cétones. Bien que nous puissions difficilement déterminer la nature ionique ou radicalaire du mécanisme de réduction avec le fer, car ces espèces n'ont pas ou peu été décrites dans la littérature, nous proposons deux mécanismes, communs au fer (0) et au chrome (II), basés sur la réactivité, plus ou moins connue, des espèces organochromiques. Ces deux modèles spéculés permettent néanmoins de rationaliser l'inversion de stéréosélectivité.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *The Journal of Organic Chemistry*.<sup>199</sup>

## 2.3. Tétrahydrofuranylation d'alcools par le manganèse (0)

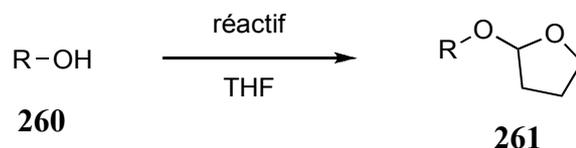
### 2.3.1. Introduction

Une importante méthode de protection des alcools en synthèse organique consiste à les convertir en acétal.<sup>200</sup> La conversion en éther de tétrahydropyran-2-yle (THP) est ainsi la protection la plus courante, communément effectuée par une addition de l'alcool sur le dihydropyrane, catalysée en milieu acide. Les éthers de THP correspondant sont généralement stables en milieu alcalin, en présence d'acide de Lewis ou d'espèces organométalliques et peuvent être hydrolysés dans des conditions douces pour donner l'alcool. En comparaison l'éther de tétrahydrofuran-2-yle (THF) offre la même stabilité, mais peut être hydrolysé dans des conditions encore plus douces. Les liaisons O-THF peuvent notamment être sélectivement rompues en présence d'éthers de THP.<sup>200,201</sup>

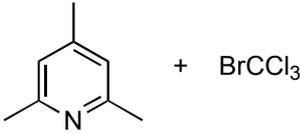
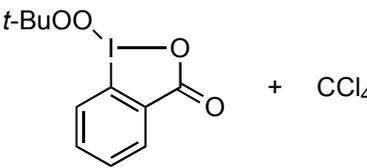
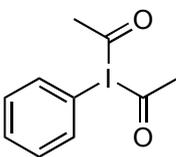
Malgré son excellente réputation de groupement protecteur souple et polyvalent, l'éther de THF est souvent négligé en faveur de son homologue l'éther de THP.<sup>200,201</sup> La faible utilisation d'éthers de THF est due, dans une certaine mesure, aux difficultés que rencontrent les chimistes à former ces éthers. Cela peut nécessiter, en effet, des réactifs non disponibles commercialement, corrosifs, incompatibles avec certaines fonctionnalités, ou instables, *i.e.*, à partir de 2-chlorotétrahydrofurane,<sup>201</sup> de dihydrofurane,<sup>202,203</sup> par échange d'acétal,<sup>204</sup> avec du cérium (IV),<sup>205</sup> ou avec de l'hydrure de sodium<sup>206</sup>.

Enfin, quelques méthodes de protection efficaces d'alcools **260** en éther de tétrahydrofuran-2-yle **261**, par génération d'espèces radicalaires, ont été développées (Équation 34, Tableau 15, entrées 1, 2, 4 et 5).<sup>207-210</sup> Selon un mécanisme sensiblement similaire, les laboratoires de C. Mioskowski et J. R. Falck ont mis au point une procédure permettant de protéger efficacement les alcools par l'utilisation de CrCl<sub>2</sub> et de CCl<sub>4</sub> dans le THF (entrée 3).<sup>211</sup> Cependant le coût élevé de CrCl<sub>2</sub>, et la toxicité du chrome (III),<sup>144,145</sup> nous ont incités à chercher une alternative moins dangereuse pour l'environnement et plus économique.

**Équation 34.** Protection d'alcools sous forme d'éthers de THF.



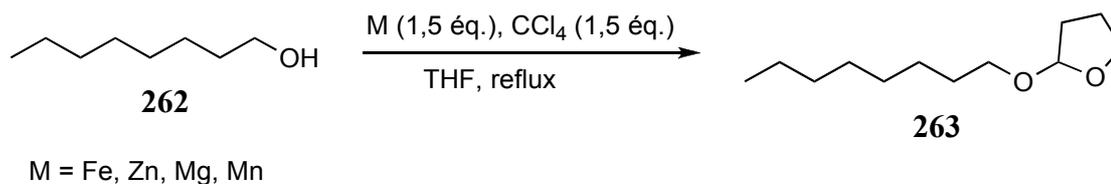
**Tableau 15.** Protection d'alcools sous forme d'éthers de THF.

entrée	réactif	référence
1	$(n\text{-Bu}_4\text{N})_2\text{S}_2\text{O}_8$	Jung <i>et al.</i> <sup>207</sup>
2	 + $\text{BrCCl}_3$	Barks <i>et al.</i> <sup>208</sup>
3	$\text{CrCl}_2 + \text{CCl}_4$	Falck, Mioskowski <i>et al.</i> <sup>211</sup>
4	 + $\text{CCl}_4$	Ochiai <i>et al.</i> <sup>209</sup>
5		French <i>et al.</i> <sup>210</sup>

### 2.3.2. Réactivité de quelques métaux

La réactivité de métaux facilement disponibles, et relativement bénins pour l'environnement a ainsi été mise à l'épreuve dans la réaction de 2-tétrahydrofuranylation. Dans des conditions équivalentes à celle mis au point par Baati *et al.*,<sup>211</sup> le *n*-octanol **262** a été traité par un métal et le tétrachlorométhane dans le THF à 65 °C (Équation 35). Le fer (0) qui a démontré une excellente réactivité avec d'autres polyhalogénures dans des réactions d'oléfination (chapitre précédent, page 75) et le zinc (0) donnent l'éther **263** avec de bons rendements (73% et 63% respectivement).<sup>212</sup>  $\text{Mg}^0$  avec un potentiel de réduction extrêmement élevé (Tableau 12) ne permet d'obtenir que 5% de l'éther de tétrahydrofuran-2-yle **263**. Les résultats les plus encourageants ont été obtenus avec de la poudre de manganèse (0) (Tableau 16, entrée 1).

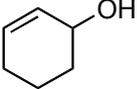
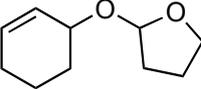
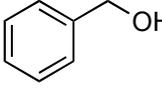
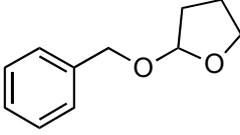
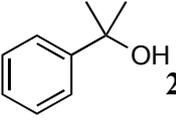
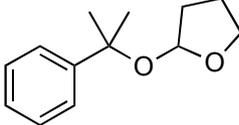
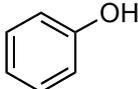
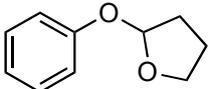
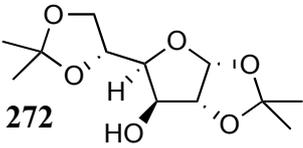
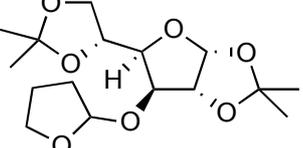
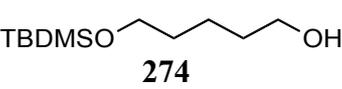
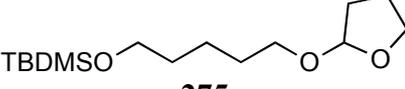
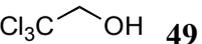
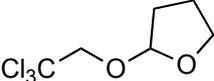
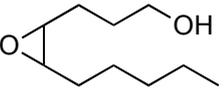
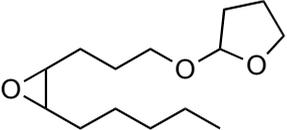
#### Équation 35

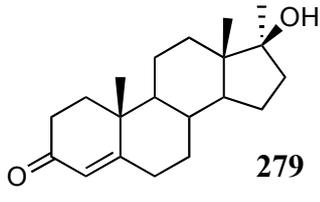
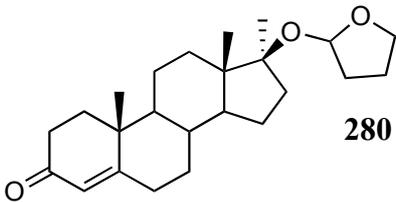


2.3.3. Formation d'éthers de tétrahydrofuran-2-yle avec  $Mn^0/CCl_4$ 

Les résultats du couplage de différents alcools sont rassemblés dans le Tableau 16.

**Tableau 16.** Formation d'éthers de THF.

entrée	alcool	éther de THF	temps de réaction (h)	rendement (%) <sup>a</sup>
1	<b>262</b>	<b>263</b>	11	96
2 <sup>b</sup>	 <b>264</b>	 <b>265</b>	7	85 <sup>c</sup>
3	 <b>266</b>	 <b>267</b>	4	93
4	 <b>268</b>	 <b>269</b>	6	88
5 <sup>b</sup>	 <b>270</b>	 <b>271</b>	6	91
6	 <b>272</b>	 <b>273</b>	6	99 <sup>c,d</sup>
7 <sup>b</sup>	 <b>274</b>	 <b>275</b>	3	96
8	 <b>49</b>	 <b>276</b>	4	88
9 <sup>b</sup>	 <b>277</b>	 <b>278</b>	13	85 <sup>c</sup>

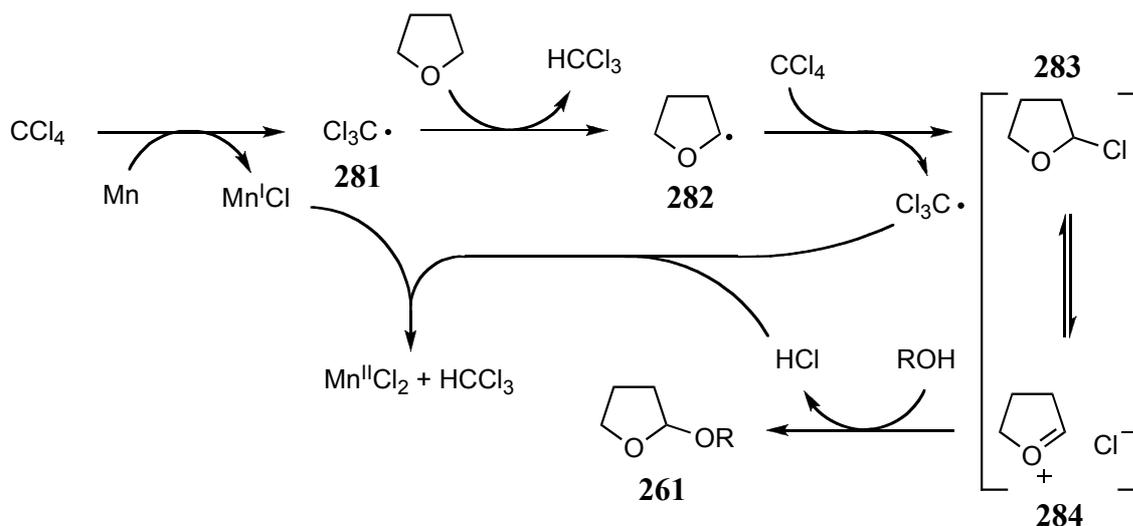
entrée	alcool	éther de THF	temps de réaction (h)	rendement (%) <sup>a</sup>
10 <sup>b</sup>	 <b>279</b>	 <b>280</b>	8	91 <sup>c,d</sup>

a : Rendement isolé, 1,5 éq. de Mn<sup>0</sup> et CCl<sub>4</sub>. b : Travaux effectués au laboratoire de J. R. Falck.  
c : Mélange de diastéréoisomères 50:50. d : 2 éq. de Mn<sup>0</sup> et CCl<sub>4</sub>.

De la même manière que pour le *n*-octanol **262**, les éthers d'alcools secondaires **265** et **273** (entrées 2 et 6), tertiaires **269** et **280** (entrées 4 et 10), allylique **265** (entrée 2), benzyliques **267** et **269** (entrée 3 et 4) et de phénol **271** (entrée 5) sont formés sans difficulté. La réaction est également compatible avec un certain nombre de fonctionnalités, *i.e.*, les groupements acétone et silyle sont bien tolérés et donnent les éthers **273** et **275** avec des rendements satisfaisants (entrées 6 et 7). Enfin, la protection ne pose aucun problème pour le 2,2,2-trichloroéthanol **49** susceptible de réagir avec le métal (entrée 8), ou les espèces sensibles en milieu acide telles que l'époxyde **277** ou la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée stéroïdique **279** (entrées 9 et 10).

#### 2.3.4. Mécanisme postulé.

Le mécanisme de la réaction de tétrahydrofuranylation avec Mn<sup>0</sup> est sans doute équivalent à celui décrit pour CrCl<sub>2</sub>.<sup>211</sup> Un transfert d'électron (SET) du métal au tétrachlorométhane génère probablement le radical trichlorométhyle **281** (Schéma 38).<sup>213</sup> Ce radical, en arrachant un atome d'hydrogène au THF en position  $\alpha$  génère le radical tétrahydrofuran-2-yle **282** et du chloroforme.<sup>208,209</sup> L'abstraction d'un atome de chlore à CCl<sub>4</sub>, ou l'oxydation du radical **282** par CCl<sub>4</sub> (SET) conduit ensuite au 2-chlorotétrahydrofurane **283** ou à l'oxonium **284** avec la formation d'un nouveau radical trichlorométhyle **281** qui peut soit propager la réaction par une abstraction d'hydrogène, soit être réduit par le manganèse. Le chlorure de 2-tétrahydrofuranyle **283** ou **284** peut ensuite facilement effectuer un transfert du groupement tétrahydrofuranyle sur l'alcool par substitution nucléophile.<sup>214</sup>

**Schéma 38.** Mécanisme de tétrahydrofuranylation.

### 2.3.5. Conclusion

La méthode développée, utilisant du manganèse (0) et du tétrachlorométhane dans le THF pour introduire un groupement tétrahydrofuran-2-yle sur un alcool, s'avère efficace, économique et simple de surcroît. Le manganèse (0) et les sels de manganèse (II) formés sont en outre nettement moins toxiques que les réactifs utilisés précédemment. Enfin, en raison de leur tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels, les conditions peuvent être largement appliquées à la synthèse de molécules complexes, nécessitant la protection d'alcools primaires, secondaires ou tertiaires. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *Tetrahedron Letters*.<sup>215</sup>

### **3. TROISIEME PARTIE**

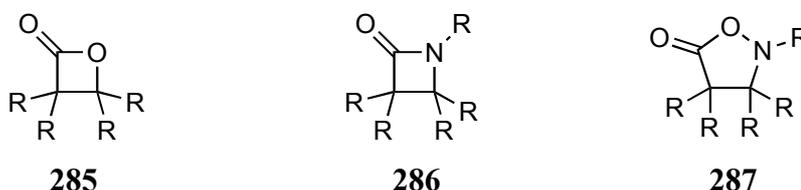
## **Réactivité des acétates d' $\alpha$ -haloénols**



### 3.1. Introduction

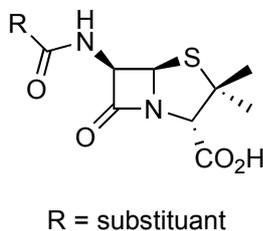
Les structures cycliques hétéroatomiques oxétan-2-ones **285** ( $\beta$ -lactones), azétidin-2-ones **286** ( $\beta$ -lactames) et isoxazolidin-5-ones **287** présentent un grand intérêt en raison de leurs applications en synthèse et de leur utilité thérapeutique potentielle (Figure 4).<sup>216-220</sup> En effet, la tension inhérente aux cycles à 4 chaînons a été largement exploitée dans des réactions de décarboxylation, de réarrangement, d'attaque nucléophile ou de formation d'énolate.<sup>221,222</sup> Les oxétan-2-ones **285**, azétidin-2-ones **286** et isoxazolidin-5-ones **287** sont en outre d'excellents précurseurs dans la préparation d'acides  $\beta$ -aminés,<sup>223-226</sup> puis de peptides.<sup>227,228</sup>

**Figure 4**



Présents dans un certain nombre de produits naturels, les acides  $\beta$ -aminés et  $\beta$ -hydroxylés, les  $\beta$ -lactones et les  $\beta$ -lactames présentent un intérêt pour la chimie médicinale. Les acides  $\beta$ -aminés sont en effet présents chez l'homme, l'animal, les microorganismes et les plantes.<sup>229-231</sup> Ce sont des éléments structuraux de produits naturels peptidiques aux propriétés antibiotiques,<sup>229</sup> antifongiques,<sup>232,233</sup> cytotoxiques,<sup>232,234</sup> ou pharmacologiques diverses.<sup>231,235,236</sup> Les  $\beta$ -lactames sont présents dans de nombreux antibiotiques,<sup>237,238</sup> et divers inhibiteurs.<sup>237,239-242</sup> Enfin, les  $\beta$ -lactones sont d'importants intermédiaires pour la synthèse de produits naturels,<sup>222,243,244</sup> et de polymères biodégradables,<sup>245</sup> et présentent également des propriétés inhibitrices.<sup>246-248</sup>

**Figure 5.** Antibiotiques de la famille des  $\beta$ -lactames: les pénicillines.



Depuis la première préparation d'une  $\beta$ -lactame par Staudinger *et al.* en 1907,<sup>249</sup> puis d'une  $\beta$ -lactone en 1911,<sup>250</sup> par une réaction de cycloaddition [2+2] entre un cétène et une

imine, ou entre un cétène et un dérivé carbonylé, de nombreuses méthodes chimiques ont été développées pour la synthèse de cycles oxétan-2-one ou azétin-2-one.<sup>251</sup> On peut distinguer:

(i) les réactions de cycloaddition [2+2] : cétène-imine, cétène-carbonyles (connues sous le nom de réactions de Staudinger),<sup>252,253</sup> et isocyanate-alcène,<sup>254</sup>

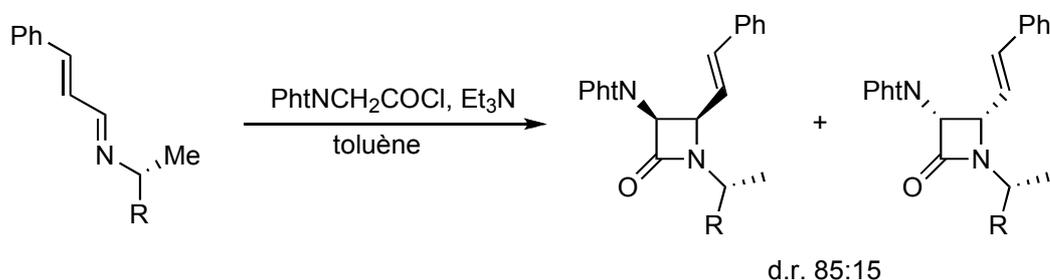
(ii) les réactions de lactonisation *via* la formation d'une liaison oxygène-alkyle ou azote-alkyle, à partir d'acides carboxyliques ou d'hydroxamates fonctionnalisés en position  $\beta$ .<sup>255</sup>

(iii) les réactions de lactonisation *via* la formation d'une liaison oxygène-acyle ou azote-acyle : la lactonisation de dérivés d'acide  $\beta$ -hydroxylé ou  $\beta$ -aminé.<sup>256</sup>

(iv) et diverses autres méthodes, comme par exemple, l'utilisation de carbènes.<sup>257,258,259</sup>

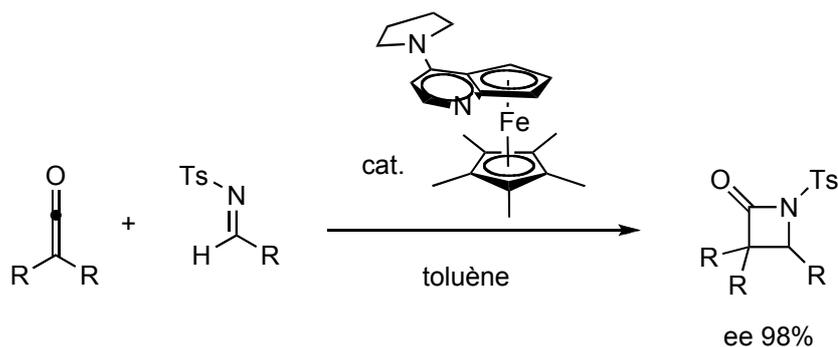
La réaction de Staudinger, largement étudiée permet généralement l'obtention de produits de cycloaddition de stéréochimie *cis*, sauf à quelques exceptions (chloral, bromal). Elle permet, en effet, d'obtenir stéréosélectivement des hétérocycles, substitués en position 3 et 4. La difficulté majeure, concernant la faible stabilité des cétènes, a été levée par la formation de cétènes *in situ* généralement à partir de chlorures d'acyle par élimination d'HCl avec des amines tertiaires, ou à partir de chlorures d' $\alpha$ -haloacyle, par élimination réductrice avec des métaux. L'induction asymétrique par l'imine, le carbonyle et/ou le cétène permet ainsi la synthèse diastéréosélective d'hétérocycles à 4 centres (Équation 36).<sup>260</sup>

**Équation 36.** Cycloaddition [2+2] diastéréosélective.<sup>260</sup>

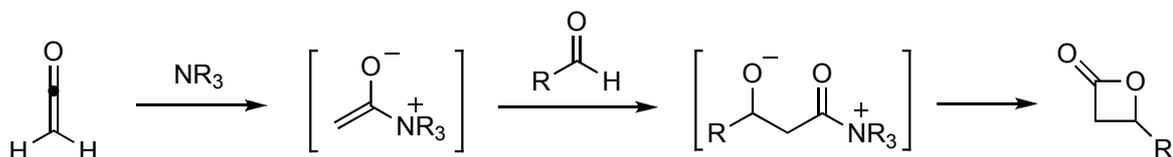


La mise au point de réactions de cycloaddition [2+2] énantiosélectives entre un cétène et une imine nécessite l'emploi de catalyseur nucléophile (Équation 37).<sup>261</sup> On peut ainsi rapprocher cette réaction de la synthèse de Wynberg *et al.*, qui par une réaction tandem d'aldolisation, catalysée par un nucléophile, et de lactonisation (NCAL) permet l'obtention de  $\beta$ -lactones, mais nécessite un aldéhyde activé (Schéma 39).<sup>262</sup> Récemment Romo *et al.* ont cependant développé une nouvelle réaction NCAL intramolécule avec un aldéhyde non-activé et un cétène généré *in situ*, permettant la synthèse asymétrique de  $\beta$ -lactones bicycliques (Équation 38).<sup>263,264</sup>

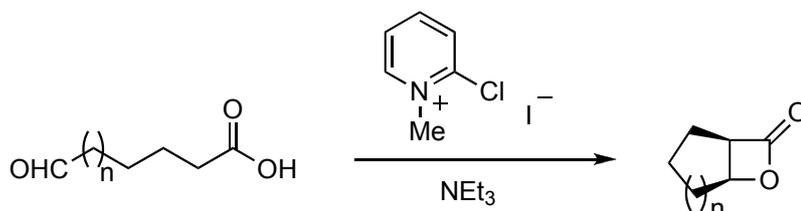
**Équation 37.** Cycloaddition [2+2] énantiosélective.<sup>261</sup>



**Schéma 39.** Réaction tandem d'aldolisation catalysée par un nucléophile et de lactonisation.<sup>263</sup>

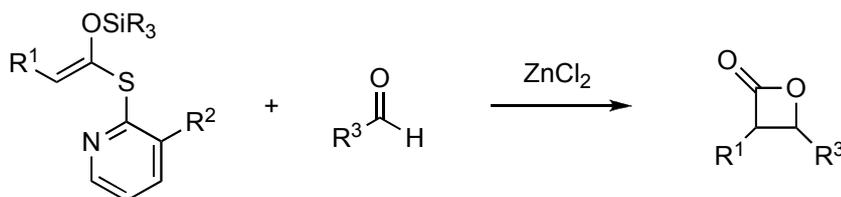


**Équation 38.** NCAL intramoléculaire.<sup>264</sup>



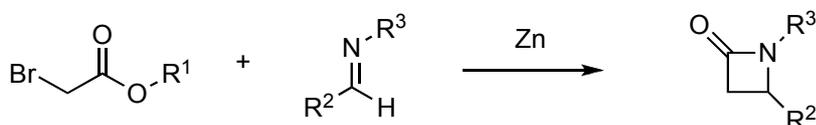
Les méthodes développées, impliquant une lactonisation d'un dérivé de  $\beta$ -hydroxyacyle ou de  $\beta$ -aminoacyle *via* la formation d'une liaison oxygène-acyle ou azote-acyle, nécessitent l'activation du groupement carboxy et l'attaque intramoléculaire de l'atome d'oxygène (ou d'azote) sur ce dernier pour former l'hétérocycle. C'est notamment le cas pour les réactions tandem d'aldolisation et lactonisations à partir d'énolate de lithium,<sup>265</sup> ou pour la réaction tandem d'aldolisation de Mukaiyama et de lactonisation (TMAL) (Équation 39).<sup>266</sup>

**Équation 39.** Réaction tandem d'aldolisation de Mukaiyama et de lactonisation.<sup>266</sup>



La réaction tandem d'addition de Reformatsky et de lactonisation permet par un mécanisme similaire d'obtenir des  $\beta$ -lactones ou  $\beta$ -lactames (Équation 40).<sup>267</sup>

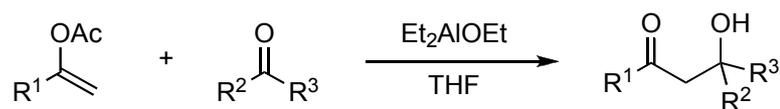
**Équation 40.** Réaction tandem d'addition de Reformatsky et de lactonisation.



L'ensemble de ces méthodes a été appliqué à un large éventail de structures carbonées.<sup>268,269</sup> Bien que la réaction d'aldolisation ait généralement lieu sans difficulté, et conduit aux produits désirés avec des rendements satisfaisants,<sup>270</sup> les acides de Lewis, utilisés comme catalyseurs, induisent parfois des réactions secondaires, *i.e.*, des déprotections, des isomérisations et des réarrangements, lorsque les substrats sont sensibles en milieu acide. L'utilisation de réactifs plus stables, tels que les esters d'énols, devrait permettre d'éviter ces réactions secondaires. Un certain nombre de réactions d'aldolisation d'esters d'énols ont été rapportées en milieu basique, telle que la préparation d'un énolate de lithium à partir d'un ester d'énol avec du lithium de méthyle.<sup>271</sup> Cependant, à ce jour, peu de réactions, effectuées en milieu faiblement acide ou neutre, ont été décrites.<sup>272,273</sup>

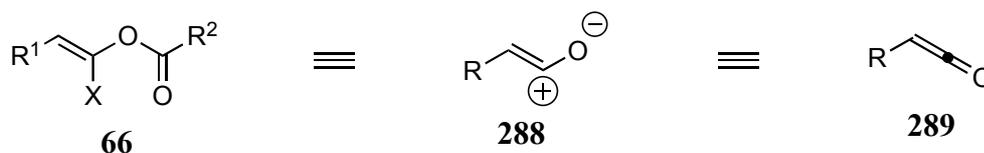
Récemment Mukaiyama *et al.* ont examiné un nouveau réactif induisant efficacement les réactions d'aldolisation à partir d'acétates d'énols: il s'agit de l'éthoxyde de diéthylaluminium ( $\text{Et}_2\text{AlOEt}$ , Équation 41).<sup>274,275</sup> Or nous avons justement rapporté une méthode de synthèse efficace et stéréosélective d'esters d' $\alpha$ -énol **66** (chapitre 1.4, page 40). Ces composés sont des équivalents synthétiques de cations acyles et d'énolates (synthon **288**), c'est-à-dire de cétènes **289** (Figure 6)

**Équation 41.** Aldolisation avec  $\text{Et}_2\text{AlOEt}$ .



$\text{R}^1 = \text{H, Me}$      $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{alkyle, aryle}$

**Figure 6.** Ester d' $\alpha$ -haloénol et équivalents synthétiques.



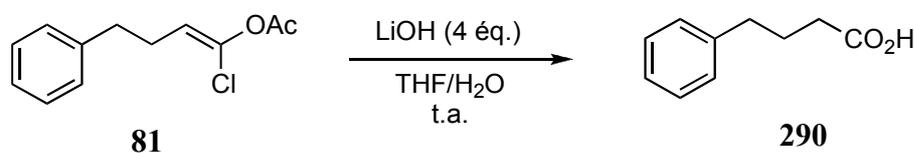
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{alkyle, aryle}$      $\text{X} = \text{F, Cl}$

### 3.2. Réactivité de l'acétate d' $\alpha$ -haloénol avec les espèces nucléophiles

Les réactions attendues avec des nucléophiles permettent de transformer les esters d' $\alpha$ -haloénols en divers composés, *i.e.*, acides carboxyliques, esters et amides.

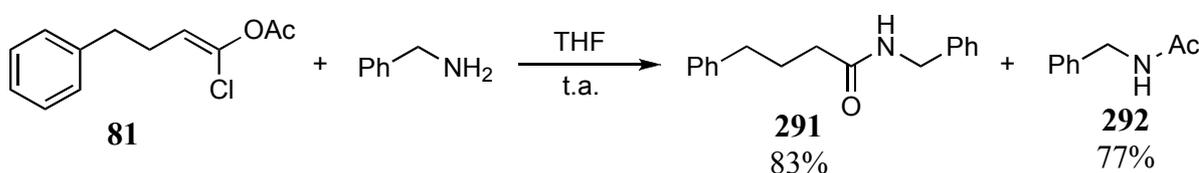
En effet, les réactions d'hydrolyse ou d'alcoolyse de l'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbut-1-ényle **81** conduisent quantitativement à l'acide carboxylique **290** (Équation 42) et au 4-phénylbutyrate de méthyle **103** (Équation 8, page 44) respectivement.

**Équation 42.** Hydrolyse de l'acétate d' $\alpha$ -haloénol.



L'aminolyse de l'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbut-1-ényle **81** conduit aux deux amides **291** et **292** avec de bons rendements (Équation 43).

**Équation 43.** Aminolyse de l'acétate d' $\alpha$ -haloénol.



Les acétates d' $\alpha$ -haloénols **66** se comportent donc comme des cétones en présence d'un nucléophile, tout en présentant une bonne stabilité: ils peuvent être isolés et conservés à température ambiante.

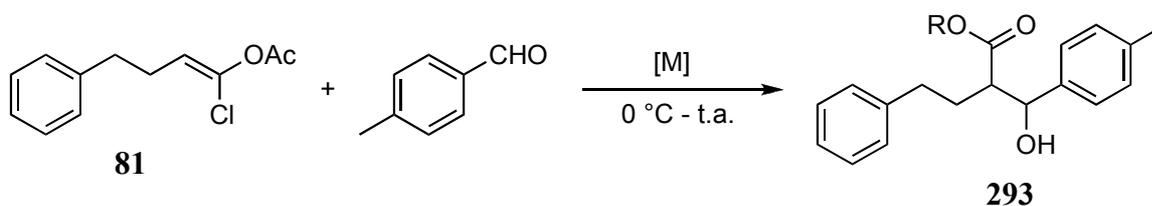
### 3.3. Condensation d'aldol et de Claisen

Outre les réactions avec des nucléophiles, les acétates d' $\alpha$ -haloénols **66** présentent une réactivité avec des électrophiles *via* une réaction d'aldolisation ou une condensation de Claisen.

#### 3.3.1. Réactions d'aldolisation

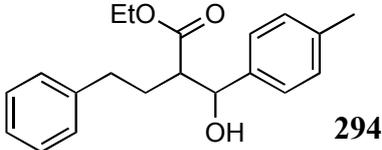
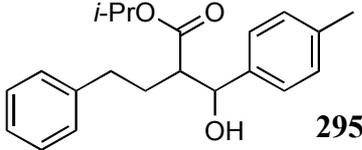
L'éthoxyde de diéthylaluminium et le tétraisopropoxyde de titane sont des promoteurs efficaces de la réaction d'aldolisation des acétates d' $\alpha$ -haloénols **66** avec des aldéhydes conduisant aux esters  $\beta$ -hydroxylés **293** (Équation 44).<sup>275</sup> Les résultats du traitement de l'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbut-1-ényle **81** par l'éthoxyde de diéthylaluminium ou le tétraisopropoxyde de titane sont rassemblés dans le Tableau 17.

#### Équation 44. Aldolisation.



R = éthyle, isopropyle    [M] =  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ,  $\text{Et}_2\text{AlOEt}$

**Tableau 17.** Réactions d'aldolisation.

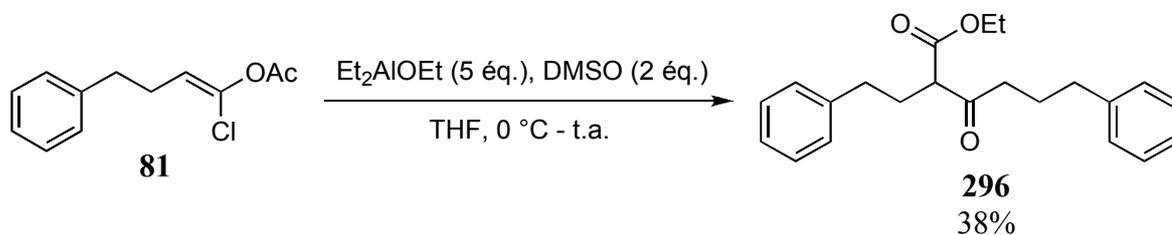
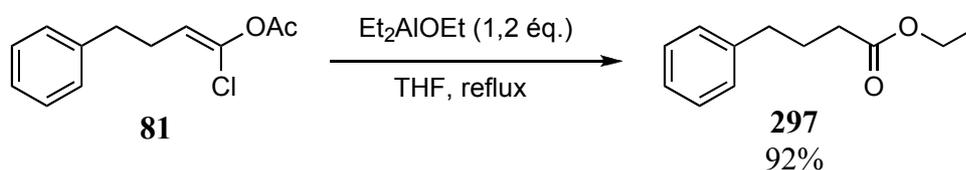
entrée	conditions expérimentales	produit	rendement (%) <sup>a</sup>
1	Et <sub>2</sub> AlOEt (5 éq.) THF / EtOH (1:1)	 <b>294</b>	85 <i>syn/anti</i> = 70:30 <sup>b</sup>
2	Ti(O- <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub> (2 éq.) THF	 <b>295</b>	74 <i>syn/anti</i> = 1:1 <sup>b</sup>

a : Rendements isolés. b : Ratio déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H.

On peut remarquer que la réaction d'aldolisation est effectuée sans difficulté en milieu protique (Tableau 17, entrée 1). Mais le promoteur de la réaction, dans ces conditions, est très probablement le triéthoxyde d'aluminium, formé à partir de l'éthoxyde de diéthylaluminium dans l'éthanol.<sup>276</sup>

### 3.3.2. Condensation de Claisen

Traités par de l'éthoxyde de diéthylaluminium en présence de DMSO, les acétates d' $\alpha$ -haloénols conduisent à un produit de condensation **296** (Équation 45). Le mécanisme et les raisons de cette réaction ne sont pas clairs, néanmoins, la réaction peut être interprétée comme la condensation de type Claisen de deux carboxylates d'éthyle. En effet, le traitement des esters d' $\alpha$ -haloénols avec l'éthoxyde de diéthylaluminium en absence d'électrophile peut conduire aux carboxylate d'éthyle correspondant **297** (Équation 46).

**Équation 45.** Condensation de Claisen.**Équation 46**

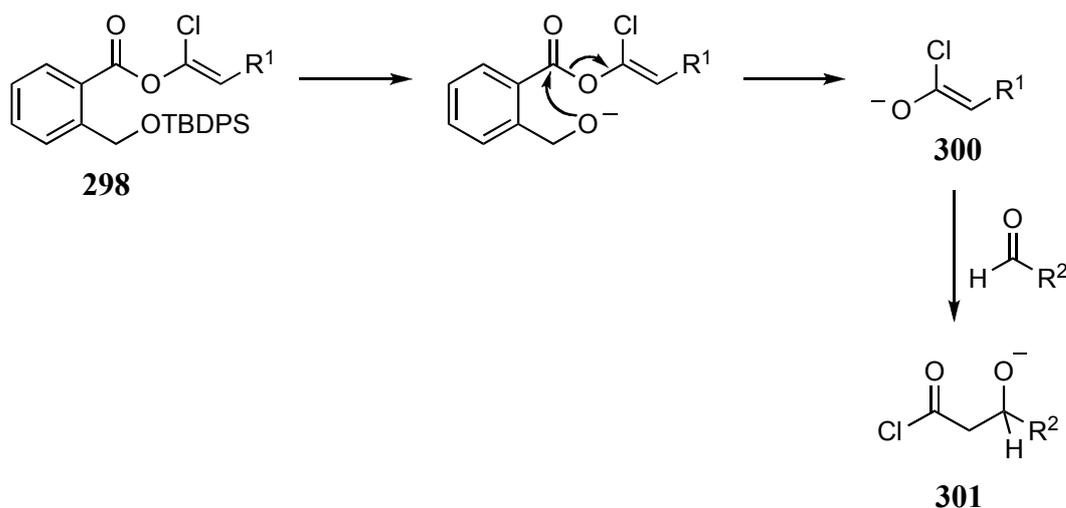
### 3.4. Réaction tandem d'aldolisation-lactonisation

La mise au point d'une réaction tandem d'aldolisation-lactonisation nécessite un réactif capable de déprotéger l'ester d' $\alpha$ -haloénol et de promouvoir une réaction d'aldolisation puis une lactonisation de l'intermédiaire. Il s'agit donc de conditions non nucléophiles, afin d'éviter les réactions d'addition nucléophile sur l'ester d' $\alpha$ -haloénol (chapitre 3.2, page 101) ou les réactions d'addition nucléophile sur le produit d'aldolisation (chapitre 3.3.1, page 102).

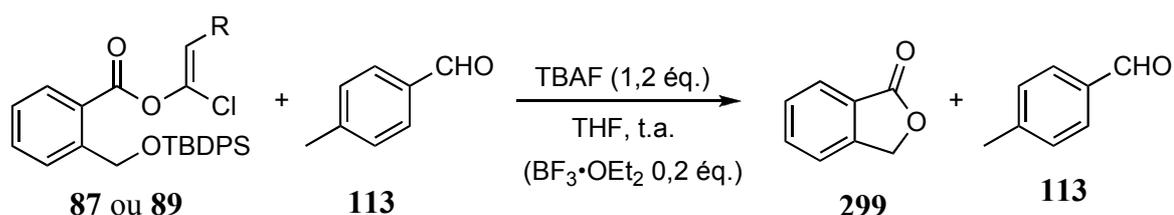
#### 3.4.1. Dérivés de 2-(silanyloxyméthyl)benzoate

Dans un premier temps, l'utilisation de dérivés de 2-(*t*-butyldiphénylsilanyloxyméthyl)-benzoate **298** est envisagée. La rupture de la liaison oxygène-silicium génère un alcoolate qui s'additionne sur le carbonyle adjacent pour former du phthalide **299** et générer l' $\alpha$ -chloroénolate désiré **300** (Schéma 40). L'addition de l'énolate sur un électrophile peut conduire au produit d'aldolisation **301**.

Schéma 40



Cependant aucun des réactifs envisagés n'a permis d'obtenir le produit d'aldolisation. Le fluorure de tétrabutylammonium<sup>200</sup> permet de rompre la liaison O-Si et de générer le phthalide **299**, mais l'aldéhyde électrophile utilisé, le *p*-tolualdéhyde, est récupéré quantitativement (Équation 47). Ceci semble indiquer que l' $\alpha$ -chloroénolate **300** est généré mais que les conditions utilisées ne permettent pas une addition sur l'électrophile. Cela peut être lié à une dégradation de l'intermédiaire **300** dans ces conditions opératoires. L'addition d'un acide de Lewis, l'éthérate de trifluorure de bore, au mélange réactionnel, ne modifie pas les résultats.<sup>277</sup> L'emploi de trichlorure d'aluminium est tout aussi inefficace.<sup>198</sup>

**Équation 47**

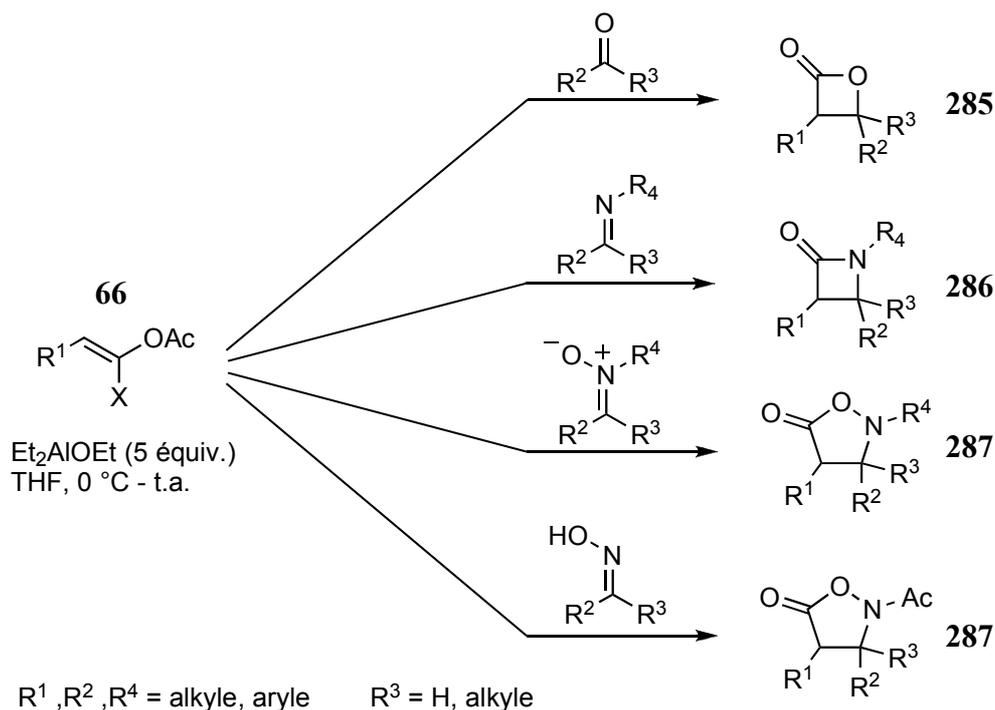
R = H, hydrocinnamyle

## 3.4.2. Réactifs à base de titane

Le tétraisopropoxyde de titane a démontré qu'il pouvait induire une réaction d'aldolisation (chapitre 3.3.1, page 102), cependant il ne permet pas d'obtenir le produit issu d'une lactonisation. En effet, de par son excellente capacité à transférer un isopropanolate sur le produit d'aldolisation, un  $\beta$ -hydroxyester est formé et aucune cyclisation *via* la formation d'une nouvelle liaison oxygène-acyle n'est observée (Tableau 17, entrée 2). Le chlorure de triisopropoxyde de titane (2 éq., 0 °C - t.a.), qui ne transfère pas d'isopropanolate, présente cependant une réactivité plus faible vis-à-vis des esters d' $\alpha$ -haloénols, conduisant à de faibles proportions de produits de réaction tandem d'aldolisation-lactonisation et à des résultats malheureusement non reproductibles.

## 3.4.3. Éthoxyde de diéthylaluminium

En revanche, l'éthoxyde de diéthylaluminium induit efficacement la réaction tandem d'aldolisation-lactonisation, pour conduire à des 2-oxétanones **285** en présence d'aldéhydes ou de cétones, des 2-azétidinones **286** en présence d'imines, ou des 5-isoxazolidin-2-ones **287** avec des nitrones ou des oximes (Schéma 41). Nous décrivons ainsi la première réaction tandem d'aldolisation-lactonisation avec des acétates d' $\alpha$ -haloénols **66**, induite par de l'éthoxyde de diéthylaluminium.

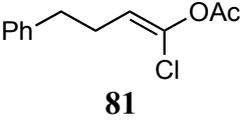
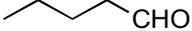
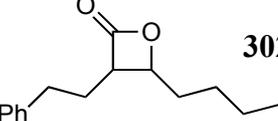
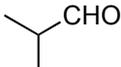
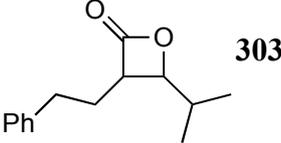
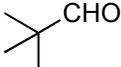
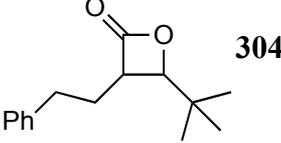
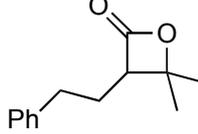
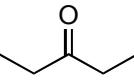
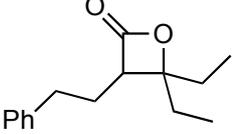
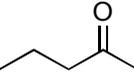
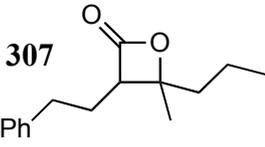
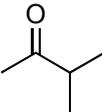
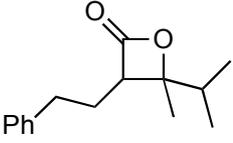
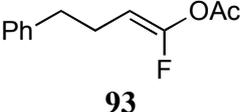
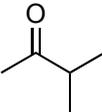
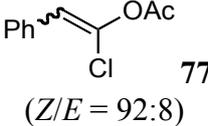
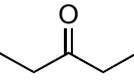
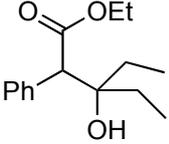
**Schéma 41.** Réaction tandem d'aldolisation-lactonisation avec  $\text{Et}_2\text{AlOEt}$ .

## 3.4.3.1. Réactivité avec les aldéhydes et cétones

## 3.4.3.1.1. Réaction avec des aldéhydes et cétones aliphatiques

Les résultats de la réaction d'aldolisation-lactonisation, induite par  $\text{Et}_2\text{AlOEt}$  dans le THF, de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  à température ambiante, avec des dérivés carbonylés aliphatiques sont rassemblés dans le Tableau 18. L'éthoxyde de diéthylaluminium est préparé juste avant la réaction, par addition d'éthanol sur un excès de triéthylaluminium.<sup>276</sup> L'éthoxyde de diéthylaluminium commercial conduit, en effet, à des mélanges de  $\beta$ -lactones et de  $\beta$ -hydroxycarboxylates d'éthyle. Cela résulte sans doute de la présence dans le réactif commercial d'un mélange d'éthoxydes d'éthylaluminium:  $\text{Et}_2\text{AlOEt}$  et  $\text{EtAlOEt}_2$ . En effet, le diéthoxyde d'éthylaluminium possède sans doute une meilleure capacité à transférer un éthanolate, d'où la formation d'ester  $\beta$ -hydroxylé à partir du produit d'aldolisation.

**Tableau 18.** Réaction d'acétates d' $\alpha$ -haloénols avec des carbonyles aliphatiques.

entrée	$\alpha$ -haloénolate	carbonyle	produit	rendement (%) <sup>a</sup> (rendement corrigé) <sup>b</sup>
1	 <b>81</b>		 <b>302</b>	63 (72) <i>cis/trans</i> = 70:30
2	<b>81</b>		 <b>303</b>	67 (76) <i>cis/trans</i> = 35:65
3	<b>81</b>		 <b>304</b>	68 (76) <i>cis/trans</i> = 50:50
4	<b>81</b>		 <b>305</b>	80 (87)
5	<b>81</b>		 <b>306</b>	69 (74)
6	<b>81</b>		 <b>307</b>	74 (82) <i>cis/trans</i> = 33:66
7	<b>81</b>		 <b>308</b>	68 (74) <i>cis/trans</i> = 6:94
8	 <b>93</b>		<b>308</b>	52 <i>cis/trans</i> = 21:79
9	 <b>77</b> ( <i>Z/E</i> = 92:8)		 <b>309</b>	60 (65) <sup>c</sup>

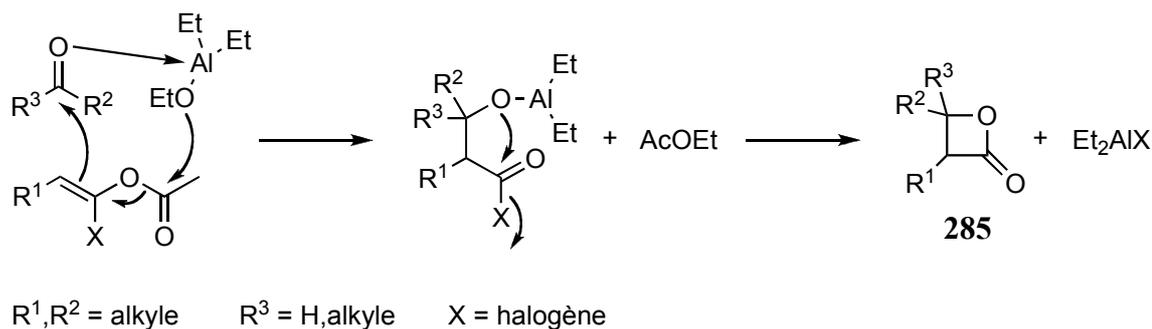
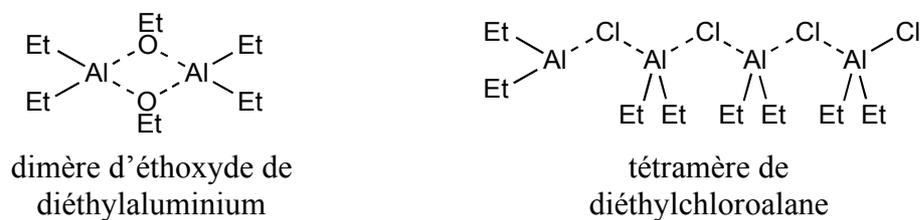
a : Rendements isolés. b : Rendements corrigés, basés sur la conversion de l'acétate d' $\alpha$ -haloénol  
66. c : La fraction d'énol **77** n'ayant pas réagi est un mélange d'isomères *Z/E* = 67:33.

Lorsque le dérivé aliphatique, l'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényle **81**, en présence d'aldéhyde ou de cétone aliphatique, est traité par l'éthoxyde de diéthylaluminium, les lactones di- et tri-substituées correspondantes sont obtenus avec des rendements modérés (Tableau 18, entrées 1 à 7). L'éventail des acétates d' $\alpha$ -haloénols adéquats comprend également le dérivé fluoré, *i.e.*, l'acétate de (*Z*)-1-fluoro-4-phénylbutényle **93**, bien que la  $\beta$ -lactone soit obtenue avec un rendement plus faible et une moins bonne stéréosélectivité qu'avec le dérivé chloré (entrée 8). Les résultats obtenus à partir de l'acétate d'énol fluoré semblent exclure un intermédiaire commun, du type cétène, lors de la réaction, si celle-ci n'est pas catalysée par un halogénure de diéthylaluminium ( $\text{Et}_2\text{AlX}$ ). Lorsqu'il est traité dans les mêmes conditions, le dérivé aromatique d' $\alpha$ -haloénol, *i.e.*, l'acétate de 1-chloro-2-phényléthényle **77**, conduit au produit d'aldolisation correspondant, le  $\beta$ -hydroxyester **309** (entrée 9). La formation du produit d'aldolisation, étudié au chapitre précédent (page 102), peut être rationalisée par l'encombrement stérique ou l'environnement électronique du cycle aromatique, défavorisant la lactonisation.

Les résultats obtenus à partir des divers dérivés carbonyles indiquent une stéréosélectivité inhabituelle:

- (i) en effet, une inversion de stéréosélectivité peut être observée entre les  $\beta$ -lactones obtenues à partir d'aldéhydes linéaires et celles dérivées d'aldéhydes ramifiés (Tableau 18, entrées 1 et 2),
- (ii) les cétones conduisent à des  $\beta$ -lactones avec une meilleure sélectivité que les aldéhydes (entrées 2 et 7),
- (iii) la présence d'un substituant encombrant sur l'aldéhyde ne conduit à aucune stéréosélectivité (entrée 3).

Ces résultats ne peuvent pas être rationalisés sur la base d'un modèle stéréochimique simple. En effet, Mukaiyama *et al.* ont démontré que l'ester d'énol était activé par une attaque nucléophile du groupement éthoxy de  $\text{Et}_2\text{AlOEt}$  sur le groupement acétyle, après une coordination de l'aluminium par le carbonyle de l'aldéhyde ou de la cétone (Schéma 42).<sup>275</sup> La formation d'acétate d'éthyle à partir d'un mélange d'acétate d'énol et d'éthoxyde de diéthylaluminium est en effet très lente. Puis un état de transition cyclique conduit à la  $\beta$ -lactone avec l'élimination de diéthylhaloalane  $\text{Et}_2\text{AlX}$ . Les alkylhaloalanes et alkylalkoxyalanes forment généralement des complexes oligomériques grâce à des interactions relativement faibles et réversibles (Schéma 43).<sup>278,279</sup> Ainsi, plusieurs états de transition peuvent être impliqués en fonctions des interactions stériques entre les substituants.

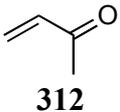
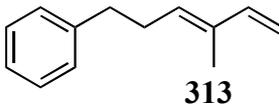
**Schéma 42.** Activation de l'acétate d'énol par  $\text{Et}_2\text{AlOEt}$ .**Schéma 43.** Exemples d'oligomères d'organoaluminiums.

## 3.4.3.1.2. Condensation avec des aldéhydes et cétones conjuguées

Lorsque l'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényl **81** est traité dans les mêmes conditions par l'éthoxyde de diéthylaluminium, en présence d'aldéhydes ou de cétones conjuguées, des oléfines di- et tri-substituées sont obtenues (Tableau 19).

**Tableau 19.** Réaction d'acétates d' $\alpha$ -haloénols avec des carbonyles aromatiques ou vinyliques.

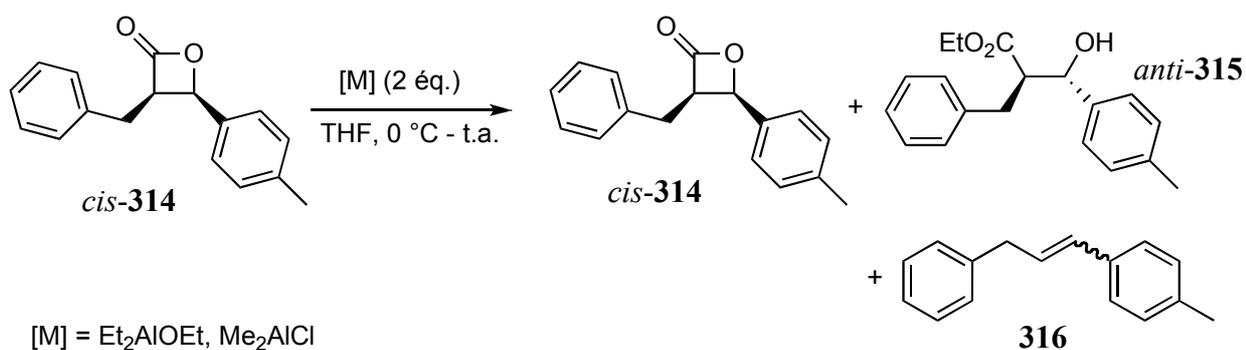
entrée	$\alpha$ -haloénolate	carbonyle	produit	rendement (%) <sup>a</sup>
1				68 <i>E/Z</i> = 86:14
2		<b>113</b>	<b>310</b>	82 <i>E/Z</i> = 63:37
3	<b>81</b>			52 <i>E/Z</i> = 70:30

entrée	$\alpha$ -haloénolate	carbonyle	produit	rendement (%) <sup>a</sup>
4	<b>81</b>			<i>b</i>

a : Rendements isolés. b : Produit instable, rendement non déterminé.

La décarboxylation de la  $\beta$ -lactone attendue, provoquée par le dialkyléthoxyalane ou le dialkylhaloalane, est vraisemblablement la cause de la formation d'oléfines à la place de  $\beta$ -lactones. En effet, des traces de  $\beta$ -lactones peuvent être détectées par analyse RMN  $^1\text{H}$  du produit brut et le traitement de  $\beta$ -lactones avec de l'éthoxyde de diéthylaluminium ou du chlorure de diméthylaluminium conduit à des mélanges de  $\beta$ -lactones,  $\beta$ -hydroxyesters et oléfines (Équation 48, Tableau 20).

#### Équation 48



**Tableau 20.** Décarboxylation de *cis*- $\beta$ -lactone.

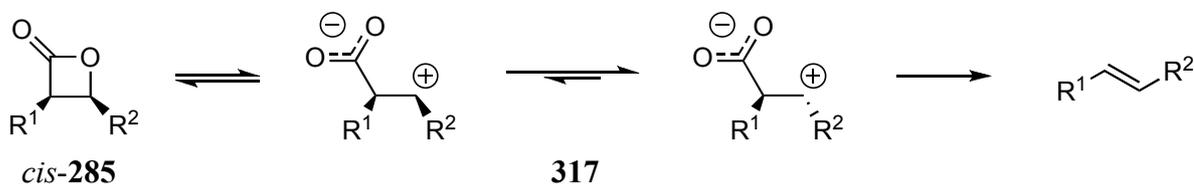
entrée	conditions expérimentales	ratio de produits (%) <sup>a</sup>		
		<i>cis</i> -314	<i>anti</i> -315	316
1	Et <sub>2</sub> AlOEt (2 éq.)	56	27	16 <i>E/Z</i> = 70:30
2	Me <sub>2</sub> AlCl (2 éq.)	4	20	75 <i>E/Z</i> = 80:20

a : Déterminé par analyse RMN  $^1\text{H}$  du produit brut.

La décarboxylation intervient avec les dérivés insaturés d'oxétan-2-ones sans doute en raison de la densité électronique du noyau aromatique ou de la double liaison. En effet, la présence d'un groupe riche en électron, en position 4 de l'oxétan-2-one, favorise la

décarboxylation.<sup>221,280</sup> Enfin, le mécanisme de formation de l'oléfine implique un intermédiaire zwitterionique **317** (Schéma 44), car des oléfines de stéréochimie *E* et des  $\beta$ -hydroxycétones *anti* sont obtenues majoritairement à partir de *cis*- $\beta$ -lactones (Tableau 20).

**Schéma 44.** Élimination *via* un intermédiaire zwitterionique.



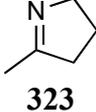
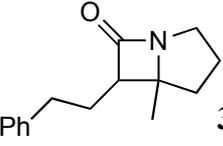
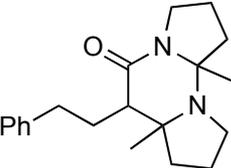
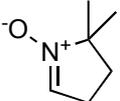
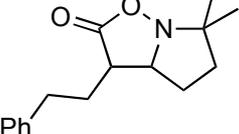
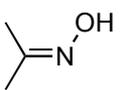
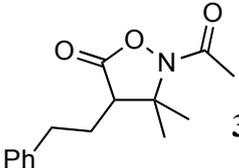
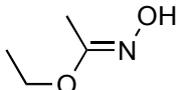
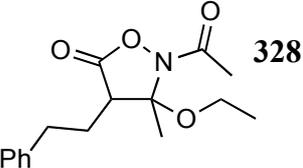
R<sup>1</sup> = alkyle    R<sup>2</sup> = aryle, vinylo

#### 3.4.4. Réactivité avec les imines, nitrones et oximes

Les résultats de la réaction d'aldolisation-lactonisation d'acétates d' $\alpha$ -haloénols avec des imines, nitrones ou oximes, par Et<sub>2</sub>AlOEt dans les mêmes conditions, sont rassemblés dans le Tableau 21.

**Tableau 21.** Réaction d'acétates d' $\alpha$ -haloénols avec des imines, nitrones et oximes.

entrée	$\alpha$ -haloénolate	électrophile	produit	rendement (%) <sup>a</sup> (rendement corrigé) <sup>b</sup>
1				73 (77) <i>cis/trans</i> = 12:88
2	<b>81</b>			30 (34) <i>cis/trans</i> = 5:95
3	<b>81</b>			13 <sup>c</sup> (19) <i>cis/trans</i> = 50:50
				29 (42) <i>syn/anti</i> = 50:50

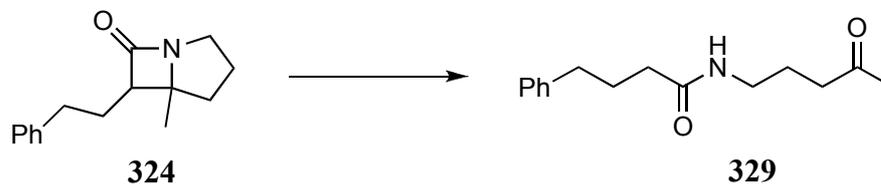
entrée	$\alpha$ -haloénolate	électrophile	produit	rendement (%) <sup>a</sup> (rendement corrigé) <sup>b</sup>
4	<b>81</b>	 <b>323</b>	 <b>324</b>	<sup>d</sup>
			 <b>325</b>	25
5	<b>81</b>	 <b>326</b>	 <b>327</b>	60 (65) <i>cis/trans</i> = 80:20
6	<b>81</b>	 <b>328</b>	 <b>329</b>	65
7	<b>81</b>	 <b>330</b>	 <b>331</b>	80 <sup>e</sup> <i>cis/trans</i> > 98:2 <sup>f</sup>

a : Rendements isolés. b : Rendements corrigés, basés sur la conversion de l'acétate d' $\alpha$ -chloroénol **81**. c : Rendement déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H du mélange de **320** et **321**. d : Produit non isolable: il donne quantitativement le *N*-(4-oxopentyl)-4-phénylbutanamide **329**. e : Conservé sur gel de silice **328** donne le 2-acétyl-3-méthyl-4-(2-phényléthyl)isoxazol-5(2*H*)-one **330**. f : Un seul isomère détecté par analyse RMN <sup>1</sup>H du produit brut.

Lorsqu'il est traité avec des imines, en présence de Et<sub>2</sub>AlOEt (5 éq.), l'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényle **81** conduit à des  $\beta$ -lactames et des  $\beta$ -aminoesters (Tableau 21, entrées 1 à 4). La formation majoritaire de l'ester  $\beta$ -aminé **322** par rapport à l'azétidin-2-one **321** (entrée 3) peut être expliquée par le faible caractère nucléophile de l'amidure intermédiaire, stabilisé par le groupement sulfonyle. La réaction avec l'imine cyclique **323** doit permettre l'obtention de  $\beta$ -lactame bicyclique **324**. Malheureusement, la 5-méthyl-6-(2-phényléthyl)-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-one **324**, qui peut être détectée par analyses RMN <sup>1</sup>H et GC/MS du produit brut, ne peut pas être isolée (entrée 4). Le produit se décompose sur gel de silice ou d'alumine en *N*-(4-oxopentyl)-4-phénylbutanamide **329** (Équation 49). Mais

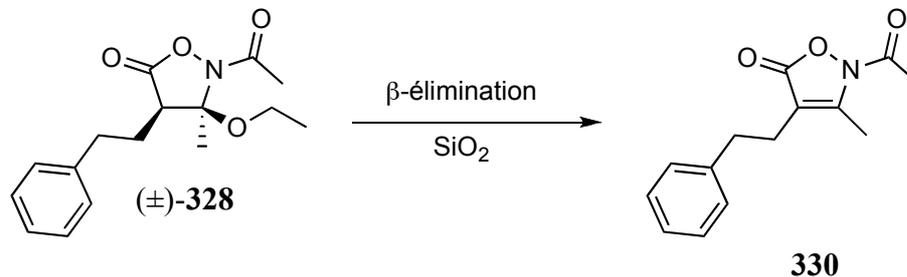
on peut remarquer la formation d'un produit secondaire, le tricyclic **325** issu de l'addition nucléophile en cascade sur deux imines.

#### Équation 49



Les acétates d' $\alpha$ -haloénols démontrent également une réactivité avec les nitrones (Tableau 21, entrée 5) et les oximes (entrées 6 et 7) pour donner des 5-isoxazolidinones **287** avec de bons rendements. De façon intéressante, les oximes conduisent à des 5-isoxazolidinones *N*-acétylées **327** et **328**; l'acétyle provenant sans aucun doute de l'aminolyse de l'acétate d'éthyle catalysée par l'halogénure de diéthylaluminium.<sup>281</sup> Enfin, on peut remarquer que sur gel de silice, l'isoxazolidin-5-one **328** effectue une  $\beta$ -*anti*-élimination lente pour donner l'isoxazol-5(2*H*)-one **330** (Équation 50).

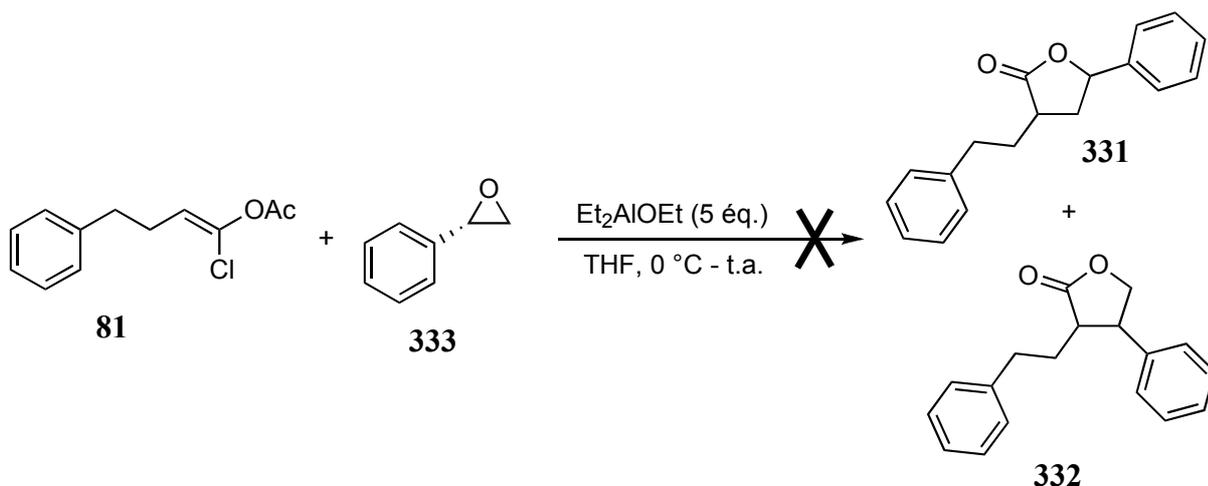
#### Équation 50



#### 3.4.5. Réactivité avec les oxiranes

Compte tenu de la réactivité des acétates d' $\alpha$ -chloroénol avec les aldéhydes, cétones, imines, nitrones et oximes, la réaction avec l'éthoxyde de diéthylaluminium, en présence d'un oxirane devrait permettre l'obtention de  $\gamma$ -lactones. Cependant aucun composé de type dihydrofuran-2-one **331** ou **332** n'est sélectivement obtenu, dans les conditions opératoires décrites précédemment, à partir de l'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényle **81** et de (*S*)-phényloxirane **333** (Équation 51).

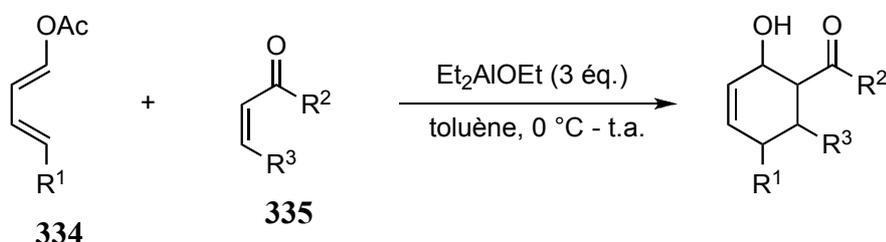
## Équation 51



## 3.5. Réaction de Diels-Alder

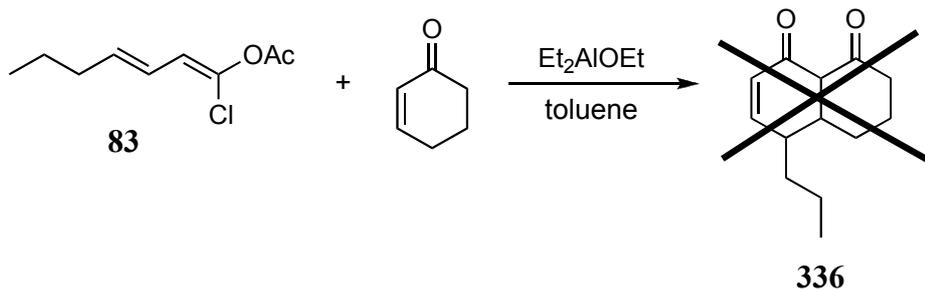
Parallèlement à la réaction d'aldolisation croisée induite par l'éthoxyde de diéthylaluminium,<sup>275</sup> Mukaiyama *et al.* ont décrit une réaction de Diels-Alder entre des acétoxy-1,3-butadiènes **334** et des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées **335** induite par le même réactif (Équation 52).<sup>274</sup>

## Équation 52. Réaction de Diels-Alder



La tentative de reproduction de cette réaction avec un dérivé acétoxy-1-chloro-1,3-butadiène **83** ne conduit pas à des résultats satisfaisants. En effet, il n'est pas possible d'isoler un dérivé de 3,4,4a,8a-tétrahydronaphtalène-1,8(2*H*,5*H*)-dione **336** (Équation 53).

## Équation 53



### 3.6. Conclusion

Les acétates d' $\alpha$ -haloénols démontrent ainsi qu'ils peuvent être des réactifs polyvalents s'apparentant à des cétènes. Leur réactivité vis-à-vis d'espèces nucléophiles conduit aux mêmes types de produits que pour un cétène, *i.e.*, des acides carboxyliques, des esters ou des amides. Combinés avec l'éthoxyde de diéthylaluminium, ils permettent également d'accéder à des oxétan-2-ones, des azétidin-2-ones ou des isoxazolidin-5-ones *via* un mécanisme d'aldolisation-lactonisation. La formation de ces hétérocycles peut également être rapprochée de la cycloaddition [2+2] d'un cétène avec un carbonyle ou une imine, ou la cycloaddition [3+2] d'un cétène avec une nitroène ou une oxime.<sup>282</sup> Les acétates d' $\alpha$ -haloénols sont ainsi des équivalents synthétiques de cétènes stables, ce qui laisse entrevoir la possibilité de préparer, d'isoler et de conserver des équivalents de cétènes fonctionnalisés.

La formation stéréosélective d'oxétan-2-ones, d'azétidin-2-ones et d'isoxazolidin-5-ones permet d'accéder facilement à des  $\beta$ -hydroxy- ou  $\beta$ -amino-acides par hydrolyse ou hydrogénéolyse. Ces composés sont en effet d'une grande importance dans le domaine de la chimie médicinale.

L'étude de cette réaction tandem d'aldolisation-lactonisation peut être poursuivie avec des acétates d' $\alpha$ -haloénols ou des électrophiles davantage fonctionnalisés, afin de tester la compatibilité des conditions réactionnelles et notamment de l'éthoxyde de diéthylaluminium avec divers groupement fonctionnels.

Enfin, on peut envisager d'appliquer cette réaction à la synthèse diastéréo- et énantio-sélective d'hétérocycles à 4 et 5 chaînons par l'emploi d'aldéhydes, de cétones, d'imines, de nitroènes ou d'oximes optiquement actifs,<sup>252</sup> ou par l'emploi d'un auxiliaire chiral. La préparation d'alkoxyde de dialkylaluminium optiquement actif est en effet aisée à partir d'un alcool chiral et de trialkylaluminium.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *European Journal of Organic Chemistry*.<sup>283</sup>



# **Conclusion générale et perspectives**



Le travail présenté dans ce mémoire a principalement été consacré à l'étude des intermédiaires réactionnels organochromiques et organoferreux, par le biais de réactions nouvelles. Le développement de nouvelles méthodologies impliquant le fer (0), le manganèse (0) et l'éthoxyde de diéthylaluminium, a également été réalisé.

Les travaux réalisés avec le chlorure chromique permettent d'avancer l'existence de nouveaux intermédiaires dans la réaction de substrats *gem*-trihalogénés, que l'on peut résumer sous la forme de complexes de carbènes et carbynes de chrome. Les complexes carbène-chrome décrits présentent une réactivité de carbènes : réarrangements par migration d'hydruure, d'alkyle et d'acyloxy. Quant aux complexes carbyne-chrome proposés, ils présentent une réactivité de type carbène et carbanion, notamment par leur caractère nucléophile.

Les raisons des formations de ces espèces organométalliques ne sont pas totalement élucidées, néanmoins, un effet de substituant (chélation), de sel (LiI), de cosolvant (HMPA) ou de solvant (liquide ionique) a pu être mis en évidence. Ces travaux méritent d'être poursuivis afin de rationaliser davantage la réactivité des organochromiques et de découvrir d'autres facteurs influençant les mécanismes réactionnels.

Les travaux effectués avec le fer (0) ont permis de décrire des intermédiaires organoferreux, dans la formation d'oléfines à partir de poudre de fer commerciale et de dérivés *gem*-polyhalogénés. Parallèlement, ils ont également permis de rétablir la stéréochimie des produits de couplage, dans la littérature. Les premiers mécanismes de formation d'organoferreux à partir de fer de valence nulle sont proposés. Des travaux doivent être poursuivis dans ce sens afin d'élucider les détails mécanistiques de la réduction de dérivés halogénés par  $\text{Fe}^0$ .

Les résultats obtenus avec le manganèse (0) permettent de décrire une méthode de protection d'alcools encombrés et fonctionnalisés par un groupement tétrahydrofuran-2-yle.

Le fer (0), dans la réaction d'oléfination, et le manganèse (0), dans la réaction de protection, démontrent globalement une aussi bonne, sinon meilleure réactivité et compatibilité que  $\text{CrCl}_2$ , auparavant utilisé en tant que métal réducteur dans ces mêmes réactions. Les investigations doivent donc être poursuivies pour substituer les sels de chrome, entre autres, par des métaux moins toxiques et moins chers, dans d'autres réactions.

Enfin les esters d' $\alpha$ -haloénols, très peu décrits dans la littérature et efficacement synthétisés à partir d'ester de polyhalométhylcarbinols en présence de  $\text{CrCl}_2$ , sont valorisés sous la forme d'équivalents de cétènes. L'éthoxyde de diéthylaluminium permet en effet de préparer des oléfines, oxétan-2-ones, azétidin-2-ones et isoxazolidin-5-ones par une réaction tandem d'aldolisation-lactonisation. Il s'agit en effet de la première réaction tandem d'aldolisation-lactonisation réalisée à partir d'énols protégés sous forme d'esters. La préparation diastéréosélective et énantiosélective d'hétérocycles à 4 et 5 chaînons, utilisant cette méthodologie, peut à présent être envisagée avec des substrats ou auxiliaires chiraux.



## **4. Partie expérimentale**



## 4.1. Remarques générales

### 4.1.1. Solvants

Les solvants anhydres utilisés sont préparés par distillation en continu sous argon en présence de leurs agents déshydratants respectifs (Tableau 22), ou à partir de solvants commerciaux de qualité HPLC par ajout de sodium filé ou de tamis moléculaire 4 Å (Tableau 23).

**Tableau 22.** Agents desséchants utilisés pour la distillation de solvants.

solvant	agent desséchant	temp. / pression
acétonitrile	Hydruure de calcium	81-82 °C / p.a.
dichlorométhane	Hydruure de calcium	40 °C / p.a.
<i>N,N</i> -diisopropylamine	Hydruure de calcium	84 °C / p.a.
éther diéthylique	sodium, benzophénone	34-35 °C / p.a.
hexaméthylphosphoramide	Hydruure de calcium	70 °C / 1 mbar
tétrahydrofurane	sodium, benzophénone	65-67 °C / p.a.

**Tableau 23.** Déshydratation de solvants.

Fil de sodium	Tamis moléculaire 4 Å
benzène	acétate d'éthyle
toluène	chloroforme
triéthylamine	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	éthanol
	isopropanol
	méthanol
	pyridine
	tétrachlorométhane

### 4.1.2. Réactifs

L'acétate de sodium marqué à l'oxygène-18 est fourni par Euriso-Top SA.

Les produits commerciaux sont achetés auprès d'Aldrich, Avocado, Lancaster, Acros, Fluka et Strem et sont utilisés sans aucune purification ou précaution particulière à l'exception des composés suivants:

Les liquides ioniques [bmim][Br] et [bmim][I]) sont synthétisés et séchés sous pression réduite avant utilisation.

L'iodure de lithium anhydre est acheté auprès d'Aldrich (beads, -10 mesh, 99,99%) et stocké sous atmosphère d'argon, ou préparé par réduction de I<sub>2</sub> avant utilisation.

Le chlorure chromeux est acheté auprès de Strem (99,9%) et stocké sous atmosphère d'argon, ou préparé *in situ* par réduction de CrCl<sub>3</sub>.

La poudre de fer (0) est achetée auprès d'Aldrich et d'Alfa Aeser (< 10 µm, 99,9%) et stockée sous atmosphère d'argon pour minimiser la formation d'une pellicule d'oxyde.

La poudre de manganèse (0) est achetée auprès d'Aldrich (99%, -325 mesh).

Les produits suivants sont distillés avant utilisation (Tableau 24):

**Tableau 24.** Purification par distillation des produits commerciaux.

Solvant	temp. / pression
benzaldéhyde	62 °C / 13 mbar
furfural	56 °C / 15 mbar
2-méthylcyclopentanone	60 C / 65 mbar
méthyl vinyl cétone	63-70 °C / 530 mbar
3-phénylpropionaldéhyde	91-93 C / 15 mbar
<i>p</i> -tolualdéhyde	82-84 °C / 15 mbar
2,2,2-trichloroacétonitrile	83-85 °C / 1 bar
2,2,2-trichloroéthanol	70 °C / 33 mbar
valéraldéhyde	100-102 °C / 1 bar

#### 4.1.3. Chromatographie

Les chromatographies analytiques ou préparatives sur couche mince sont effectuées sur des plaques de verre recouvertes de silice 0,25 mm et 2 mm respectivement (60 F<sub>254</sub>, 40-60 µm). La révélation des plaques est effectuée par illumination ultraviolette à 254 ou 365 nm puis par exposition de la plaque à des vapeurs d'iode ou par pulvérisation d'un révélateur (acide phosphomolybdique, permanganate de potassium, vanilline, ninhydrine, sulfate de cérium ou du DCIP) suivie d'un chauffage à 200 °C. Les chromatographies sur colonne ont été réalisées

en employant de la silice Merck Kieselgel 60 (40-63  $\mu\text{m}$  ou 15-40  $\mu\text{m}$ ) ou de l'oxyde d'aluminium 90 activé basique Merck (63-200  $\mu\text{m}$ ).

Les chromatographies en phase gazeuse (GC) sont effectuées sur un appareil Shimadzu GCMS-QP5050A, avec une colonne capillaire (25 m  $\times$  0,22 mm) SGE BPX5 (5% polysilphénylènesiloxane de phényle / 95% méthylpolysiloxane). Le gaz vecteur utilisé est l'hélium (29 mL / min; 113 kPa) et les conditions d'élution sont les suivantes: température de l'interface 260  $^{\circ}\text{C}$ , température du détecteur 320  $^{\circ}\text{C}$  et température de la colonne 80  $^{\circ}\text{C}$  pendant 2 min puis augmentation de 25  $^{\circ}\text{C}$  / min.

#### 4.1.4. Spectroscopie et spectrométrie

Les spectres d'absorption infrarouge sont obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de bromure et d'iodure de thallium (KRS-5), avec un spectromètre Perkin-Elmer 2000 FT-IR.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 2D nOe) sont enregistrés avec des appareils Bruker DPX200 et DPX300. Le spectromètre AC-200 est équipé d'une sonde  $^{13}\text{C}$  /  $^1\text{H}$  5 mm pour le carbone-13 et le proton, d'une sonde  $^{19}\text{F}$  /  $^1\text{H}$  5 mm pour le fluor-19, ou d'une sonde large bande X /  $^1\text{H}$  10 mm pour le phosphore-31. Le spectromètre AC-300 est équipé d'une sonde  $^{13}\text{C}$  /  $^1\text{H}$  5 mm pour le carbone-13 et le proton ou d'une sonde large bande à détection inverse et gradients-z 5 mm pour le proton, le deutérium et les expériences de RMN bidimensionnelle. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence dont le déplacement chimique est connu (Tableau 25).

**Tableau 25.** Références en spectroscopie RMN.

noyau	solvant	référence	déplacement chimique (ppm)
$^1\text{H}$	$\text{CDCl}_3$	$\text{CHCl}_3$	7,27
$^1\text{H}$	$\text{MeOD-}d_4$	$\text{CD}_2\text{HOD}$	3,31
$^{13}\text{C}$	$\text{CDCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	77,1
$^{13}\text{C}$	$\text{MeOD-}d_4$	$\text{MeOD-}d_4$	49,0
$^2\text{H}$	$\text{CHCl}_3$	$\text{CDCl}_3$	7,27
$^2\text{H}$	$\text{CCl}_4$	$\text{CDCl}_3$	7,27

Les spectres de masse sont effectués au Service des Molécules Marquées du CEA de Saclay sur un appareil Finnigan 4600 quadrupôle, au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest sur un appareil Varian MAT 311 et au laboratoire de Synthèse Bioorganique sur un

appareil Shimadzu GCMS-QP5050A. Le mode d'ionisation (IC : ionisation chimique, IE : impact électronique, ESI : électrospray) est indiqué entre parenthèse.

#### 4.1.5. Température de fusion

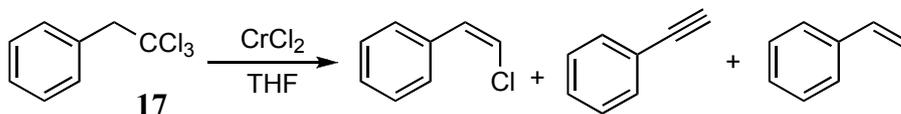
Les températures de fusion sont mesurées avec un appareil Stuart SMP3 digital (Bibby Sterilin).

#### 4.1.6. Appareil à micro-ondes

Les expériences sous micro-ondes sont effectuées sur un appareil Biotage Initiator<sup>TM</sup>, avec les paramètres suivants: absorbance normale, agitation durant toute la durée de l'expérience et décompte du temps de réaction après avoir atteint le palier de température fixé.

## 4.2. Procédures et caractérisations

### Réduction du 2,2,2-trichloroéthylbenzène **17**



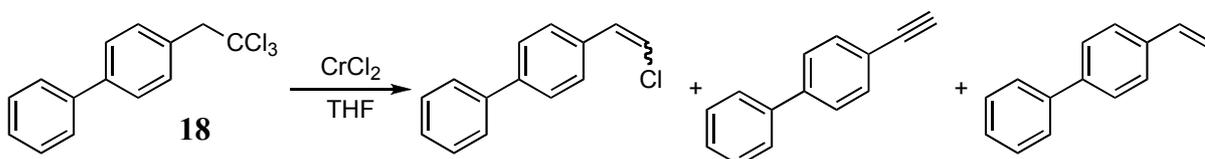
Une solution de 2,2,2-trichloroéthylbenzène **17** (42 mg, 0,2 mmol) dans le THF anhydre (1,0 mL) est additionnée à une suspension de  $\text{CrCl}_2$  (145 mg, 1,2 mmol) dans le THF (1,0 mL), sous argon, à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité 12 h à température ambiante, traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{MgSO}_4$ , filtrées sur du gel de silice et analysées par GC/MS. Un mélange de (*Z*)-2-chloro-vinylbenzène, phénylacétylène et vinylbenzène est obtenu.

(*Z*)-2-Chloro-vinylbenzène. GC  $t_R$  4,17 min. SMBR (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  103, 138, 140.

Phénylacétylène. GC  $t_R$  2,04 min. SMBR (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  102.

Vinylbenzène. GC  $t_R$  2,16 min. SMBR (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  104.

### Réduction du 4-(2,2,2-trichloroéthyl)biphényle **18**



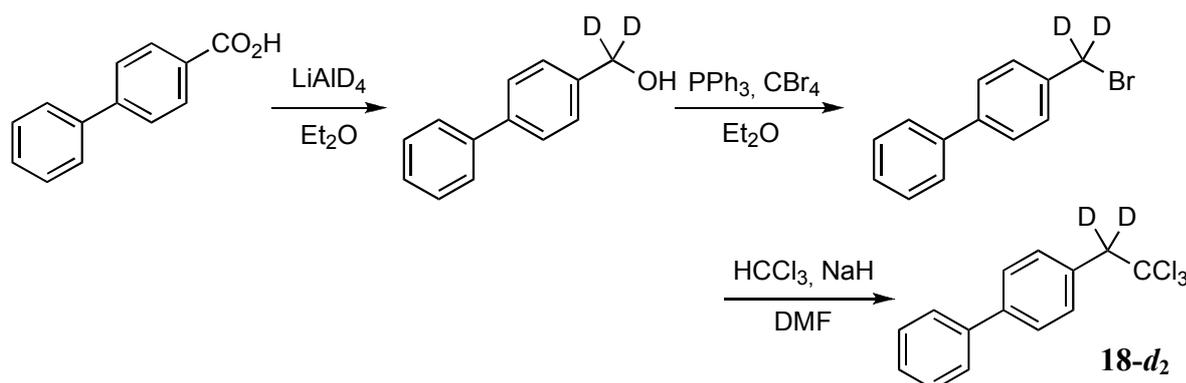
La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 127, permet d'obtenir un mélange de 4-(2-chlorovinyl)biphényle (*Z/E* = 88:12), 4-biphénylacétylène et 4-vinylbiphényle, analysé par GC/MS. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du *c*-hexane.

(*Z*)-4-(2-Chlorovinyl)biphényle. SMBR (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  178, 214, 216. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,80-7,33 (m, 9H), 6,71 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H), 5,82 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H). GC  $t_R$  8,86 min.

(*E*)-4-(2-Chlorovinyl)biphényle. GC  $t_R$  8,92 min. SMBR (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  179, 216, 218.

4-Biphénylacétylène. SMBR (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  179, 196. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,61-7,28 (m, 9H), 3,14 (s, 1H). GC  $t_R$  7,50 min.

4-Vinylbiphényle.  $T_{\text{fus}}$  118-119 °C (lit. 119-121 °C). SMBR (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  180, 181. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,61-7,28 (m, 9H), 6,80 (dd,  $J_1 = 17,8$ ,  $J_2 = 10,9$  Hz, 1H), 5,81 (d,  $J = 17,8$  Hz, 1H), 5,28 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140,9, 140,7, 136,7, 136,5, 128,9, 127,44, 127,37, 127,1, 126,8, 114,0. GC  $t_R$  7,62 min.

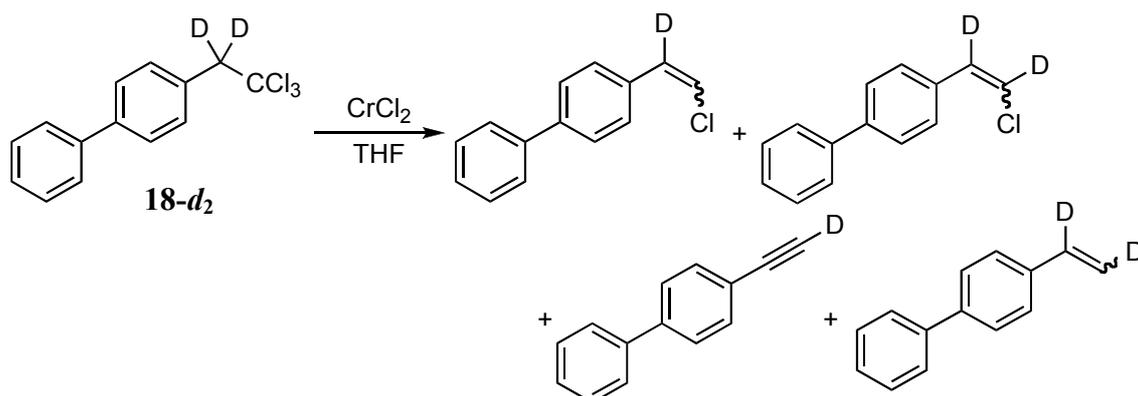
**4-(2,2,2-Trichloro-1,1-*d*<sub>2</sub>-éthyl)-biphényle (18-*d*<sub>2</sub>)**

$\text{LiAlD}_4$  (1,26 g, 30 mmol) est additionné par portion à une solution d'acide biphenyl-4-carboxylique (2,0 g, 10,1 mmol) dans l'éther diéthylique anhydre (50 mL), à 0 °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité 2 h de 0 °C à température ambiante, puis traité par de l'eau. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite pour obtenir quantitativement (1,9 g) de biphenyl-4-*d*<sub>2</sub>-méthanol. Une suspension de biphenyl-4-*d*<sub>2</sub>-méthanol (1,8 g, 9,7 mmol), triphénylphosphine (2,9 g, 11,1 mmol) et tétrabromométhane (3,65 g, 11,0 mmol) dans l'éther diéthylique (15 mL) est agitée 2 h à température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Un solide blanc (2,0 g, 84%) de 4-bromo-*d*<sub>2</sub>-méthyl-biphényle est obtenu.  $\text{NaH}$  (60% dans de l'huile minérale, 40 mg, 1,0 mmol) est additionné par portion à une solution de 4-bromo-*d*<sub>2</sub>-méthyl-biphényle (250 mg, 10,1 mmol) et de chloroforme (80  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol) dans la DMF anhydre (4 mL), à 0 °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité 1 h à 0 °C, puis traité avec de l'eau. La dilution avec l'eau provoque l'apparition d'un précipité brun, isolé par filtration, puis dissout dans le *c*-hexane et séché avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du *c*-hexane. Un solide blanc (51 mg, 18%) de 4-(2,2,2-trichloro-1,1-*d*<sub>2</sub>-éthyl)-biphényle **18-*d*<sub>2</sub>** est obtenu et un solide blanc (181 mg, 73%) de 4-bromo-*d*<sub>2</sub>-méthyl-biphényle est récupéré.

Biphenyl-4-*d*<sub>2</sub>-méthanol. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,64-7,59 (m, 4H), 7,50-7,36 (m, 5H), 1,80 (sl, 1H).

**18-*d*<sub>2</sub>**. **RMN <sup>2</sup>H** (46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3,98 (sl, 2D).

### Réduction du 4-(2,2,2-trichloro-1,1- $d_2$ -éthyl)biphényle **18- $d_2$**



La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 127, permet d'obtenir un mélange de 4-(2-chloro-1- $d_1$ -vinyl)biphényle, 4-(2-chloro-1,2- $d_2$ -vinyl)biphényle, 4-(2- $d_1$ -éthyne)biphényle et 4-(1,2- $d_2$ -vinyl)-biphényle, analysé par GC/MS.

(*Z*)-4-(2-Chloro-1- $d_1$ -vinyl)biphényle. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  179, 215, 217. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,80-7,29 (m, 9H), 6,33 (s, 1H). **RMN  $^2\text{H}$**  (46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6,76 (sl, 1D). **GC**  $t_R$  8,86 min.

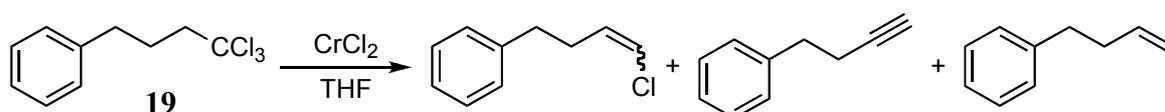
(*Z*)-4-(2-Chloro-1,2- $d_2$ -vinyl)biphényle. **GC**  $t_R$  8,86 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  179, 216, 218.

4-(2- $d_1$ -Éthyne)biphényle. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  180, 197. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,61-7,28 (m, 9H). **RMN  $^2\text{H}$**  (46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3,15 (sl, 1D). **GC**  $t_R$  7,50 min.

(*E*)-4-(1,2- $d_2$ -Vinyl)biphényle. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  182, 183. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,61-7,28 (m, 9H), 5,82 (t,  $J = 2,5$  Hz, 1H). **RMN  $^2\text{H}$**  (46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,37 (sl, 1D). **GC**  $t_R$  7,62 min.

(*Z*)-4-(1,2- $d_2$ -Vinyl)biphényle. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  182, 183. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,61-7,28 (m, 9H), 5,31 (s, 1H). **RMN  $^2\text{H}$**  (46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,89 (sl, 1D). **GC**  $t_R$  7,62 min.

### Réduction du 1,1,1-trichloro-4-phénylbutane **19**



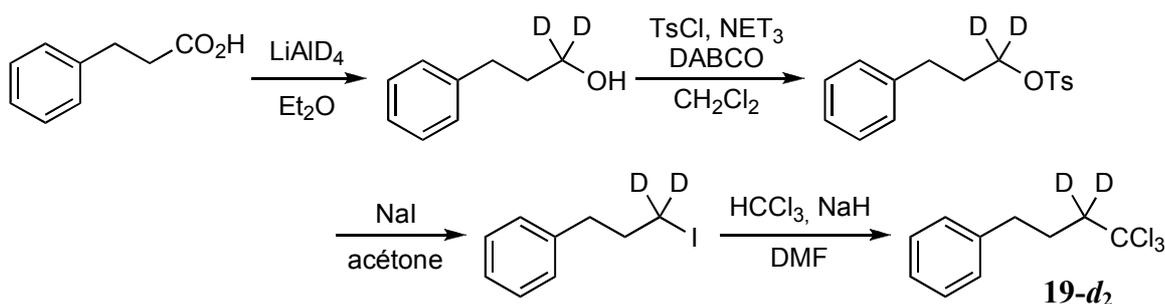
La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 127, permet d'obtenir un mélange de 1-chloro-4-phénylbut-1-ène (*Z/E* = 96:4), 4-phénylbut-1-yne et 4-phénylbut-1-ène, analysé par GC/MS.

(*Z*)-1-Chloro-4-phénylbut-1-ène. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,36-7,19 (m, 5H), 6,05 (dt,  $J_1 = 7,2$ ,  $J_2 = 1,5$  Hz, 1H), 5,80 (dt,  $J_1 = 7,2$ ,  $J_2 = 6,9$ , 1H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 2H). **GC**  $t_R$  5,40 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  91, 108, 130, 131.

(*E*)-1-chloro-4-phénylbut-1-ène. **GC**  $t_R$  5,49 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  91, 108, 130, 131.

4-Phénylbut-1-yne. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,23 (m, 5H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,00 (t,  $J = 2,5$  Hz, 1H). **GC**  $t_R$  3,83 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  91, 130.

4-Phénylbut-1-ène. **GC**  $t_R$  3,53 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  91, 104, 132.

**1,1,1-Trichloro-2,2-*d*<sub>2</sub>-4-phénylbutane (19-*d*<sub>2</sub>)**

La procédure de réduction par  $\text{LiAlD}_4$ , décrite page 128, permet d'obtenir le 1,1-*d*<sub>2</sub>-3-phénylpropan-1-ol quantitativement. Une solution de 1,1-*d*<sub>2</sub>-3-phénylpropan-1-ol (690 mg, 5,0 mmol), chlorure de tosylo (1,15 g, 6,0 mmol), triéthylamine (1,0 mL, 7,5 mmol) et DABCO (168 mg, 1,5 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (12 mL) est agitée 1,5 h à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec du dichlorométhane. Les phases sont séparées et la fraction organique est lavée avec une solution de saumure, séchée avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (10:90). Un solide blanc (555 mg, 38%) de *p*-toluènesulfonate de 1,1-*d*<sub>2</sub>-3-phénylpropyle est obtenu. Une solution de *p*-toluènesulfonate de 1,1-*d*<sub>2</sub>-3-phénylpropyle (350 mg, 1,2 mmol) et d'iodure de sodium (5,7 g, 38 mmol) dans l'acétone (15 mL) est agitée à reflux pendant une nuit. Le mélange réactionnel est traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (10:90). L'iodure de 1,1-*d*<sub>2</sub>-3-phénylpropyle (196 mg, 66%) est obtenu. NaH (60% dans de l'huile minérale, 50 mg, 1,25 mmol) est additionné par portion à une solution d'iodure de 1,1-*d*<sub>2</sub>-3-phénylpropyle (310 mg, 1,25 mmol) et de chloroforme (100  $\mu\text{L}$ , 1,25 mmol) dans la DMF anhydre (6 mL), à 0 °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité 1,5 h à 0 °C, puis traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du *c*-hexane. Le 1,1,1-trichloro-2,2-*d*<sub>2</sub>-4-phénylbutane **19-*d*<sub>2</sub>** (95 mg, 32%) est obtenu et l'iodure de 1,1-*d*<sub>2</sub>-3-phénylpropyle qui n'a pas réagi (176 mg, 57%) est récupéré. Le *p*-toluènesulfonate de 1,1-*d*<sub>2</sub>-3-phénylpropyle ne réagit pas avec le chloroforme dans ces conditions réactionnelles.

1,1-*d*<sub>2</sub>-3-Phénylpropan-1-ol. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,40-7,10 (m, 5H), 2,85-2,55 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 1H).

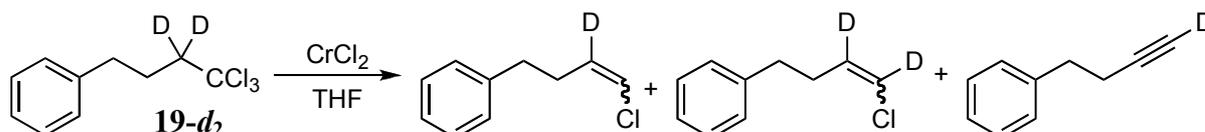
*p*-Toluènesulfonate de 1,1-*d*<sub>2</sub>-3-phénylpropyle. **Rf** ( $\text{Et}_2\text{O}/c\text{-hexane} = 1:9$ ) 0,2. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,82-7,79 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 3H), 7,10-7,06 (m, 2H), 2,66 (t,

$J = 7,5$  Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 144,8, 140,5, 133,3, 130,0, 128,6, 128,5, 128,0, 126,3, 31,5, 30,4, 21,8.

Iodure de 1,1- $d_2$ -3-phénylpropyle. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,37-7,22 (m, 5H), 2,77 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,16 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140,5, 128,7, 128,6, 126,3, 36,3, 34,8. **GC**  $t_{\text{R}}$  6,35 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  248.

**19- $d_2$** . **RMN**  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,42-7,24 (m, 5H), 2,78 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,18 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H). **RMN**  $^2\text{H}$  (46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2,71 (sl, 2D). **GC**  $t_{\text{R}}$  7,04 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  238, 240, 242.

### Réduction du 1,1,1-trichloro-2,2- $d_2$ -4-phénylbutane 19- $d_2$



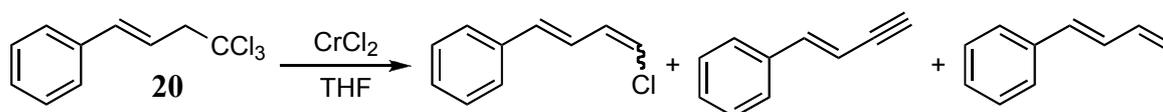
La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 127, permet d'obtenir un mélange de 1-chloro-2- $d_1$ -4-phénylbut-1-ène, 1-chloro-1,2- $d_2$ -4-phénylbut-1-ène et 1- $d_1$ -4-phénylbut-1-yne, analysé par GC/MS.

(*Z*)-1-Chloro-2- $d_1$ -4-phénylbut-1-ène. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,23 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 2H). **RMN**  $^2\text{H}$  (46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,85 (sl, 1D). **GC**  $t_{\text{R}}$  5,49 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  91, 108, 132, 133.

(*Z*)-1-Chloro-1,2- $d_2$ -4-phénylbut-1-ène. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,23 (m, 5H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,64-2,51 (m, 2H). **RMN**  $^2\text{H}$  (46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6,09 (sl, 1D), 5,85 (sl, 1D). **GC**  $t_{\text{R}}$  5,49 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  91, 108, 133, 134.

1- $d_1$ -4-Phénylbut-1-yne. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,23 (m, 5H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,53-2,45 (m, 2H). **RMN**  $^2\text{H}$  (46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2,01 (sl, 1D). **GC**  $t_{\text{R}}$  3,83 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  91, 131.

### Réduction du 1,1,1-trichloro-2,2- $d_2$ -4-phénylbut-3-ène 20



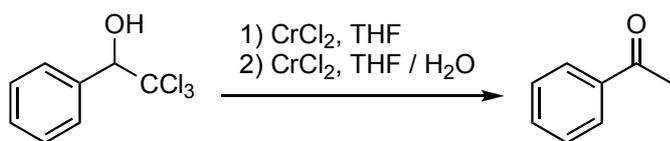
La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 127, permet d'obtenir un mélange de 1-chloro-4-phénylbuta-1,3-diène (*Z/E* = 95:5), 4-phénylbut-3-èn-1-yne et 4-phénylbuta-1,3-diène, analysé par GC/MS.

(*Z*)-1-chloro-4-phénylbuta-1,3-diène. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,48-7,13 (m, 6H), 6,68 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 6,50-6,43 (m, 1H), 6,07 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H). **GC**  $t_{\text{R}}$  6,28 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  128, 129, 164, 166.

(*E*)-1-Chloro-4-phénylbuta-1,3-diène. **GC**  $t_{\text{R}}$  6,34 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  128, 129, 164, 166.

4-Phénylbut-3-èn-1-yne. **GC**  $t_{\text{R}}$  4,59 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  128, 129.

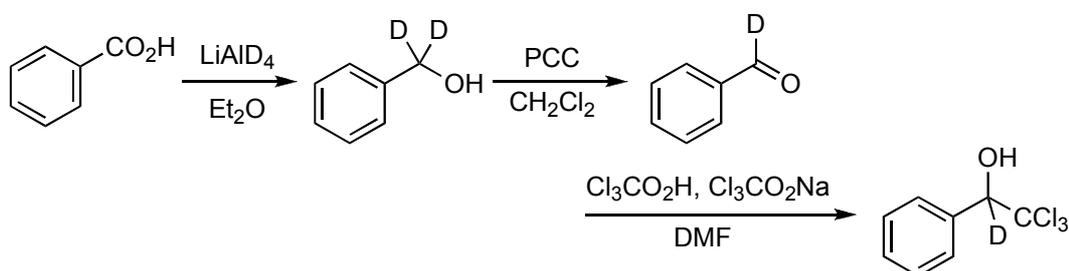
4-Phénylbuta-1,3-diène. **GC**  $t_{\text{R}}$  4,49 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  115, 130, 131.

**Réduction du 2,2,2-trichloro-1-phényléthanol **31****

Une solution de 2,2,2-trichloro-1-phényléthanol **31** (46 mg, 0,2 mmol) dans le THF anhydre (1,0 mL) est additionnée à une suspension de  $\text{CrCl}_2$  (145 mg, 1,2 mmol) dans le THF (1,0 mL), sous argon, à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité 3 h à température ambiante. Un aliquote du mélange réactionnel est filtré sur du gel de silice et analysées par GC/MS, indiquant une conversion complète en  $\alpha$ -chloroacétophénone. De l'eau (1,0 mL) est additionnée au mélange réactionnel et celui-ci est agité pendant 10 min à température ambiante avant d'être traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{MgSO}_4$ , filtrées sur du gel de silice et analysées par GC/MS, indiquant une conversion complète en acétophénone.

$\alpha$ -Chloroacétophénone. GC  $t_R$  5,58 min. SMBR (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  105, 121, 138, 172, 174.

Acétophénone. GC  $t_R$  3,84 min. SMBR (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  105, 121, 138.

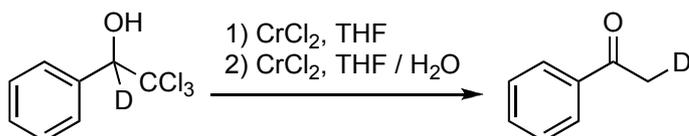
**2,2,2-Trichloro-1- $d_1$ -1-phényléthanol (**31- $d_1$** )**

La procédure de réduction par  $\text{LiAlD}_4$ , décrite page 128, permet d'obtenir le 1,1- $d_2$ -phénylméthanol quantitativement. Une solution de 1,1- $d_2$ -phénylméthanol (2,2 g, 20,0 mmol) et PCC (6,5 g, 30,0 mmol) dans le dichlorométhane anhydre est agitée 3 h de 0 °C à température ambiante, sous argon. Puis, le mélange réactionnel est filtré sur Florisil®, en éluant avec de l'éther diéthylique. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Une huile incolore (1,35 g, 63%) de 1- $d_1$ -benzaldéhyde est obtenue. Dans une solution de 1- $d_1$ -benzaldéhyde (1,3 g, 9,6 mmol) et d'acide trichloroacétique (3,1 g, 15 mmol) dans la DMF anhydre (10 mL), sous argon, est ajouté du trichloroacétate de sodium (3,5 g, 15 mmol) par portion, à température ambiante.<sup>78</sup> Le mélange réactionnel est agité 3 h à température ambiante, puis dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium (2  $\times$ ), séchée avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de

*c*-hexane (5:95). Une huile incolore (0,98 g, 45%) de 2,2,2-trichloro-1-*d*<sub>1</sub>-1-phényléthanol **31-*d*<sub>1</sub>** est obtenue.

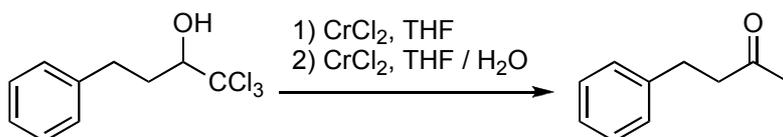
**31-*d*<sub>1</sub>**. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,66-7,60 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 3H), 3,28 (s, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 134,9, 129,6, 129,3, 128,0, 103,2, 84,3 (t, *J* = 23 Hz, 1C). **GC** t<sub>R</sub> 6,95 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 173, 175, 192, 208.

### Réduction du 2,2,2-trichloro-1-*d*<sub>1</sub>-1-phényléthanol **31-*d*<sub>1</sub>**



La procédure de réduction par CrCl<sub>2</sub>, décrite page 132, permet d'obtenir la (1-*d*<sub>1</sub>-méthyl)phénylcétone. (1-Chloro-1-*d*<sub>1</sub>-méthyl)phénylcétone. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,99-7,95 (m, 2H), 7,65-7,37 (m, 3H), 4,71 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H). **GC** t<sub>R</sub> 5,58 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 105, 122, 139, 175, 175. (1-*d*<sub>1</sub>-Méthyl)phénylcétone. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,99-7,94 (m, 2H), 7,70-7,32 (m, 3H), 2,61 (t, *J* = 2,2 Hz, 2H). **GC** t<sub>R</sub> 3,84 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 105, 122, 139.

### Réduction du 1,1,1-trichloro-4-phénylbutan-2-ol **32**

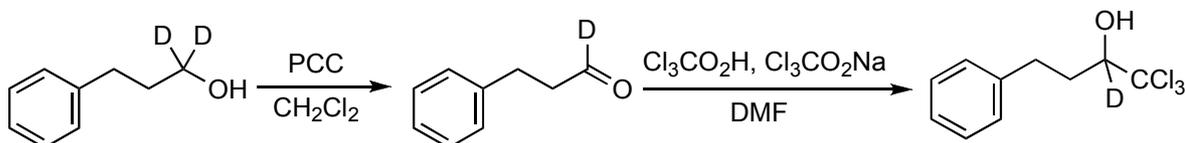


La procédure de réduction par CrCl<sub>2</sub>, décrite page 132, avec 3 h d'agitation après l'addition d'eau, permet d'obtenir quantitativement la 4-phénylbutan-2-one.

1-Chloro-4-phénylbutan-2-one. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,33-7,18 (m, 5H), 4,04 (s, 2H), 2,95 (s, 4H). **GC** t<sub>R</sub> 6,64 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 105, 133, 182, 184.

4-Phénylbutan-2-one. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,32-7,18 (m, 5H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). **GC** t<sub>R</sub> 5,21 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 105, 148, 166.

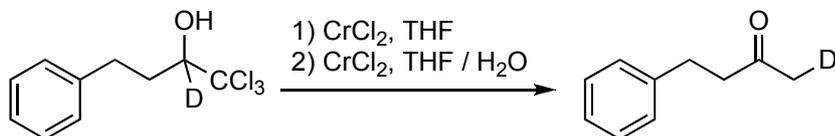
### 1,1,1-Trichloro-2-*d*<sub>1</sub>-4-phénylbutan-2-ol (**32-*d*<sub>1</sub>**)



La procédure d'oxydation par le PCC, décrite page 132, permet d'obtenir une huile incolore (59%) de 1-*d*<sub>1</sub>-3-phénylpropanal. La procédure d'addition nucléophile de trichlorométhyle, décrite page 132, permet d'obtenir une huile incolore (65%) de 1,1,1-trichloro-2-*d*<sub>1</sub>-4-phénylbutan-2-ol **32-*d*<sub>1</sub>**.

**32-*d*<sub>1</sub>**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,36-7,21 (m, 5H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 140,8, 128,7, 128,6, 126,4, 104,2, 81,7 (t, *J* = 23 Hz, 1C), 33,0, 32,0. GC t<sub>R</sub> 7,88 min.

### Réduction du 1,1,1-trichloro-2-*d*<sub>1</sub>-4-phénylbutan-2-ol 32-*d*<sub>1</sub>

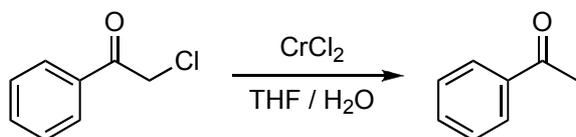


La procédure de réduction par CrCl<sub>2</sub>, décrite page 132, avec 3 h d'agitation après l'addition d'eau, permet d'obtenir la 1-*d*<sub>1</sub>-4-phénylbutan-2-one.

1-Chloro-1-*d*<sub>1</sub>-4-phénylbutan-2-one. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,33-7,18 (m, 5H), 4,02 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 2,94 (s, 4H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 202,0, 140,4, 128,7, 128,4, 126,5, 48,1 (t, *J* = 20 Hz, 1C), 41,4, 29,7. GC t<sub>R</sub> 6,64 min. SMBR (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 105, 133, 183, 185.

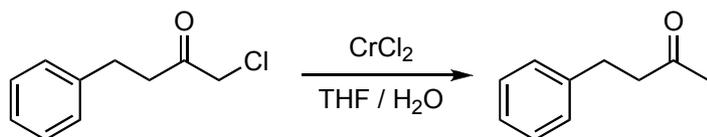
1-*d*<sub>1</sub>-4-Phénylbutan-2-one. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,32-7,18 (m, 5H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,14 (t, *J* = 2,2 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 208,1, 141,1, 128,6, 128,4, 126,2, 45,3, 29,9 (t, *J* = 20 Hz, 1C), 29,8. GC t<sub>R</sub> 5,21 min.

### Réduction de l'α-chloroacétophénone

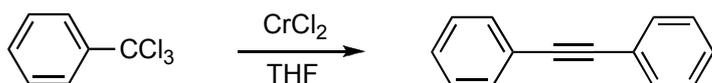


Une solution d'α-chloroacétophénone (31 mg, 0,2 mmol) dans le THF anhydre (1,0 mL) est additionnée à une solution de CrCl<sub>2</sub> (145 mg, 1,2 mmol) dans l'eau (1,0 mL), sous argon, à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité 10 min à température ambiante puis traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec MgSO<sub>4</sub>, filtrées sur du gel de silice et analysées par GC/MS, indiquant une conversion complète en acétophénoxne.

### Réduction de la 1-chloro-4-phénylcét-2-one

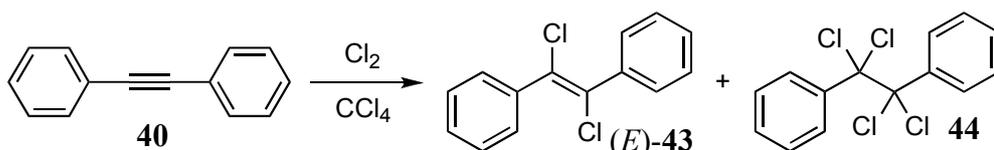


La procédure de réduction par CrCl<sub>2</sub>, décrite page 134, avec 3 h d'agitation, permet d'obtenir la 4-phénylbutan-2-one.

**Diphénylacétylène (40)**

Dans une suspension de  $\text{CrCl}_2$  (368 mg, 3,0 mmol) dans le THF anhydre (5,0 mL) est ajouté du trichlorobenzyle (72  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol) à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 3 h à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du *n*-hexane. Des cristaux blancs (36 mg, 81%) de diphénylacétylène **40** sont obtenus.

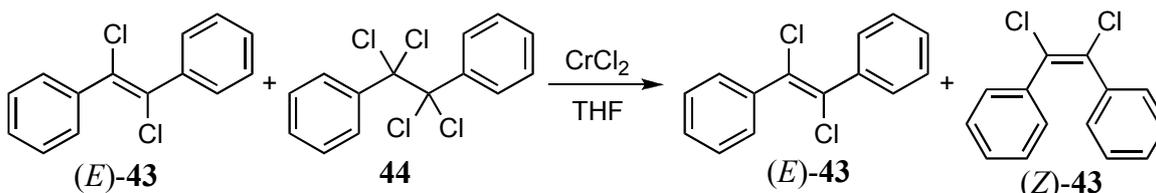
**SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  178. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,59-7,54 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 131,8, 128,5, 128,4, 123,4, 89,5.

**(E)-1,2-Dichlorostilbène (43) et 1,1,2,2-tétrachloro-1,2-diphénylthane (44)**

Dans une solution de diphénylacétylène **40** (2,0 g, 11,2 mmol) dans le tétrachlorométhane anhydre (20,0 mL), on fait buller du chlore gazeux pendant 5 min, à température ambiante.<sup>284</sup> Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante, puis concentré sous pression réduite jusqu'à l'apparition d'un précipité blanc. Le mélange est refroidi et le solide filtré et lavé avec du tétrachlorométhane. Un solide blanc d'un mélange de (E)-1,2-dichlorostilbène (E)-**43** et 1,1,2,2-tétrachloro-1,2-diphénylthane **44** est obtenu.

**(E)-43. SMBR** (IE)  $m/z$  178, 213, 215, 233, 248, 250, 252. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 137,5, 129,7, 129,1, 129,0, 128,2.

**44. SMBR** (IE)  $m/z$  159, 161, 163, 178, 212, 214, 248, 250, 283, 320. **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 136,2, 130,8, 129,8, 126,6.

**Réduction du 1,2-dichlorostilbène 42 et du 1,1,2,2-tétrachloro-1,2-diphénylthane 43**

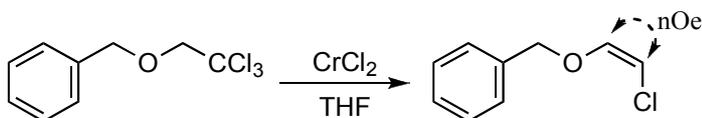
Une suspension de (E)-1,2-dichlorostilbène (E)-**43** et 1,1,2,2-tétrachloro-1,2-diphénylthane **44** (125 mg), et  $\text{CrCl}_2$  (367 mg, 3,0 mmol) dans le THF anhydre est agitée une nuit à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est traité avec une solution aqueuse d'oxalate

d'ammonium et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Un solide blanc d'un mélange d'isomères (*E/Z* = 66:33) de 1,2-dichlorostilbène **43** est obtenu. Aucune trace de diphenylacétylène n'a été détectée par analyse RMN <sup>1</sup>H. du produit brut

**43. SMBR** (IE) *m/z* 178, 213, 215, 233, 248, 250, 252. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H<sub>E</sub>), 7,53-7,44 (m, 6H<sub>E</sub>), 7,30-7,17 (m, 5H<sub>Z</sub>).

(*Z*)-**43. RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 137,2, 130,8, 129,7, 128,6, 128,1.

### Éther de (*Z*)-2-chlorovinyle et benzyle (**52**)

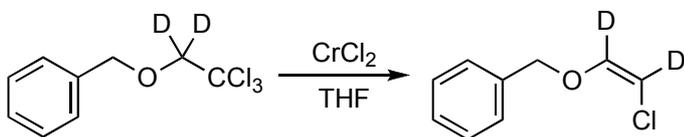


Une solution d'éther de 2,2,2-trichloroéthyle et benzyle **51** (120 mg, 0,5 mmol) dans le THF anhydre (2,0 mL) est additionnée, à température ambiante, à une suspension de CrCl<sub>2</sub> (184 mg, 1,5 mmol) dans le THF (3,0 mL) sous argon. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 3 h. Le mélange est refroidi à température ambiante, traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec MgSO<sub>4</sub>, filtrées sur Florisil® et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (1:99). Une huile (75 mg, 89%) d'éther de (*Z*)-2-chlorovinyle et benzyle **52** est obtenue.

**Rf** (*n*-hexane 100%) 0,9. **IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3089, 2985, 2891, 1652, 1476, 1351, 1280, 895, 789.

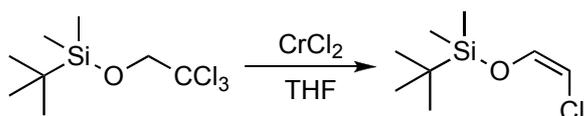
**SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* (intensité relative) 186 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,50-7,35 (m, 5H), 6,41 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 145,3, 136,6, 128,8, 128,5, 127,7, 96,0, 74,7.

### Éther de (*Z*)-2-chloro-1,2-*d*<sub>2</sub>-vinyle et benzyle (**52-*d*<sub>2</sub>**)



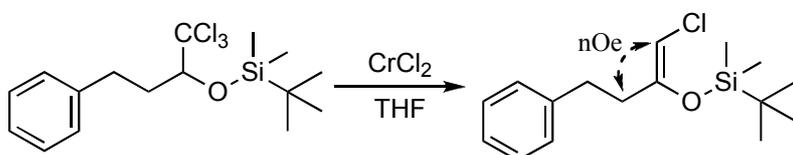
La procédure de réduction par CrCl<sub>2</sub>, décrite page 136, permet d'obtenir une huile incolore (77%) d'éther de (*Z*)-2-chloro-1,2-*d*<sub>2</sub>-vinyle et benzyle **52-*d*<sub>2</sub>**.

**Rf** (*n*-hexane 100%) 0,9. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* (intensité relative) 188 (100) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,50-7,35 (m, 5H), 4,96 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 144,7 (t, *J* = 38 Hz, 1C), 136,4, 128,9, 127,5, 96,0 (t, *J* = 35 Hz, 1C), 74,7.

**Éther de (Z)-2-chlorovinyle et *t*-butyldiméthylsilyle (54)**

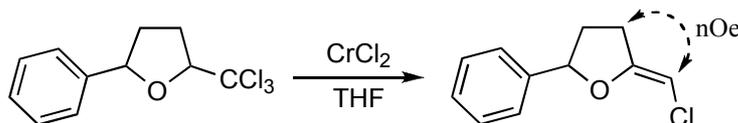
La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 136, permet d'obtenir une huile jaune (76%) d'éther de (Z)-2-chlorovinyle et *t*-butyldiméthylsilyle **54**.

**Rf** (*n*-hexane 100%) 0,9. **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2958, 2932, 2860, 1642, 1472, 1340, 1257, 1112. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6,52 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 5,23 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,20 (s, 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 140,1, 99,5, 25,5, 18,3, -5,3.

**Éther de (Z)-2-chloro-1-(2-phényléthyl)vinyle et *t*-butyldiméthylsilyle (56)**

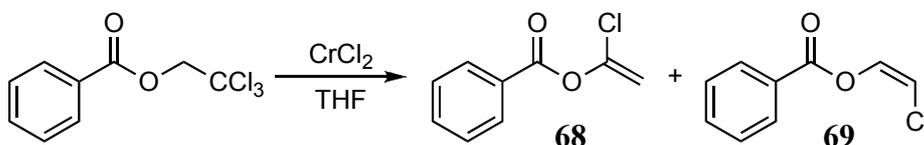
La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 136, permet d'obtenir une huile incolore, (75%) d'éther de (Z)-2-chloro-1-(2-phényléthyl)vinyle et *t*-butyldiméthylsilyle **56**. La stéréochimie est attribuée par spectroscopie RMN 2D (nOe).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,30-7,25 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 5,23 (s, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,23 (s, 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{MeOH}, d_4$ )  $\delta$  (ppm) 153,2, 142,2, 136,6, 129,4, 127,1, 98,0, 38,4, 34,3, 26,3, -3,7.

**(Z)-2-Chlorométhylène-5-phényl-tétrahydrofurane (58)**

La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 136, permet d'obtenir une huile incolore, (75%) de (Z)-2-chlorométhylène-5-phényl-tétrahydrofurane **58**. La stéréochimie est attribuée par spectroscopie RMN 2D (nOe).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,46-7,26 (m, 5H), 5,42 (t,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 5,04 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{MeOH}, d_4$ )  $\delta$  (ppm) 144,0, 143,6, 129,2, 128,4, 126,9, 85,2, 82,1, 35,7, 35,5.

**Benzoate de 1-chloroéthényle (68) et benzoate de (Z)-2-trichloroéthényle (69)**

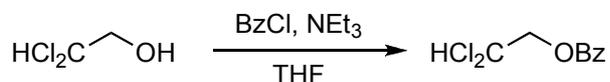
Une solution de benzoate de 2,2,2-trichloroéthyle **67** (100 mg, 0,39 mmol) dans le THF anhydre (2,0 mL) est additionnée, à température ambiante, à une suspension de CrCl<sub>2</sub> (145 mg, 1,17 mmol) dans le THF (3,0 mL) sous argon. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 3 h. Le mélange est refroidi à température ambiante, traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec MgSO<sub>4</sub>, filtrées sur Florisil® et évaporées sous pression réduite. Le mélange réactionnel peut aussi être dilué avec de l'éther diéthylique avant d'être filtré sur du gel de silice. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (1:99). Une huile (59 mg, 83%) d'un mélange (92:8) de benzoate de 1-chloroéthényle **68** et de benzoate de (*Z*)-2-trichloroéthényle **69** est obtenue.

**Rf** (Et<sub>2</sub>O/*n*-hexane = 2:8) 0,7. **IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3137, 3065, 2927, 2855, 1758, 1642, 1601, 1453, 1261. **AE** calculée pour C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>2</sub> (%): C 59,2, H 3,9, Cl 19,4 ; trouvée: C 59,4, H 4,1, Cl 20,3.

**68. RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,68-7,47 (m, 3H), 5,24-5,18 (m, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 163,3, 141,0, 134,3, 130,4, 128,8, 128,1, 104,4.

**69. RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,68-7,47 (m, 3H), 5,75 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 162,6, 135,5, 124,2, 130,4, 128,8, 128,3, 104,1.

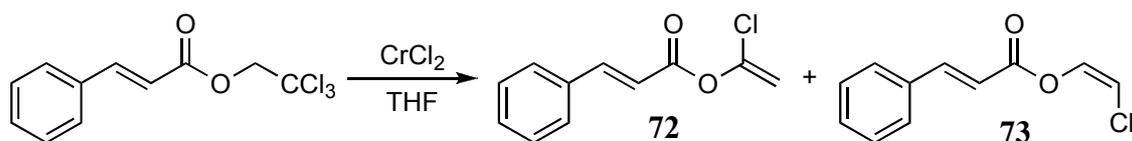
### Benzoate de 2,2-dichloroéthyle (**70**)



A une solution de 2,2-dichloroéthanol (500 mg, 4,3 mmol) et de chlorure de benzoyle (600  $\mu$ L, 5,2 mmol) dans le THF anhydre (25 mL) à 0 °C sous argon, est ajoutée la triéthylamine (0,3 mL, 2,2 mmol). La solution est réchauffée à température ambiante, agitée pendant 3,5 h, traitée avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et diluée avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3 ×). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec MgSO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *n*-hexane (2:98). Une huile incolore (931 mg, 98%) de benzoate de 2,2-dichloroéthyle **70** est obtenue.

**70. Rf** (Et<sub>2</sub>O/*n*-hexane = 1:9) 0,5. **IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3065, 2955, 1731, 1602, 1452, 1271, 1118. **SMBR** (ESI-TOF) *m/z* 241 [M+Na]<sup>+</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,11-8,07 (m, 2H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 5,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 165,7, 133,7, 130,0, 129,1, 128,7, 68,8, 68,6.

### Cinnamate de 1-chloroéthényle (**72**) et cinnamate de (*Z*)-2-chloroéthényle (**73**)



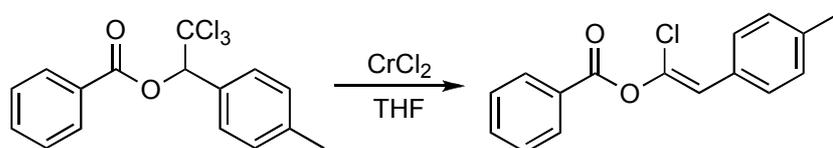
La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 138, permet d'obtenir une huile (89%) d'un mélange (95:5) de cinnamate de 1-chloroéthényle **72** et de cinnamate de (*Z*)-2-chloroéthényle **73**.

**Rf** ( $\text{Et}_2\text{O}/n\text{-hexane} = 2:8$ ) 0,7. **IR** ( $\text{CsI}$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3136, 3062, 3030, 2924, 2851, 1750, 1633, 1578, 1496, 1450, 1330, 1307, 1235, 1201, 1105. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  (intensité relative) 231 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 233 (31)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **AE** calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClO}_2$  (%): C 63,3, H 4,4, Cl 17,0; trouvée: C 63,8, H 4,6, Cl 16,6.

**72. RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,84 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 7,58-7,39 (m, 5H), 6,47 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 5,19-5,12 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 163,2, 148,3, 140,9, 133,9, 131,3, 129,2, 128,6, 115,7, 104,1.

**73. RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,88 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 7,58-7,39 (m, 5H), 6,55 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 5,68 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 162,4, 148,0, 135,5, 133,9, 131,2, 129,0, 128,6, 115,9, 103,5.

### Benzoate de 1-chloro-2-*p*-tolyléthényle (**75**)

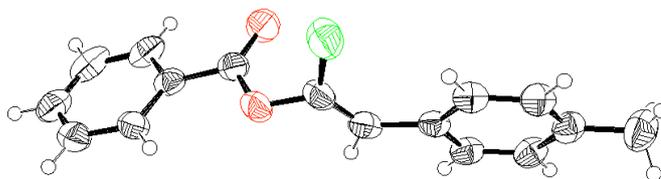


La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 138, permet d'obtenir des cristaux blanc (84%) d'un mélange d'isomères (*Z/E* = 78:22) de benzoate de 1-chloro-2-*p*-tolyléthényle **75**.

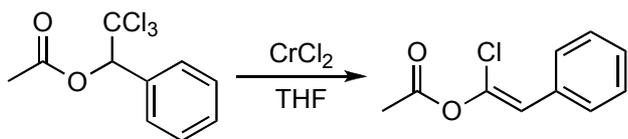
**Rf** ( $\text{Et}_2\text{O}/n\text{-hexane} = 2:8$ ) 0,7. **IR** ( $\text{CsI}$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3031, 2923, 1753, 1256, 1244, 1079, 1072. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  (intensité relative) 290 (100)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 292 (45)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ . **AE** calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$  (%): C 70,5, H 4,8, Cl 13,0; trouvée: C 70,3, H 5,2, Cl 13,2.

(*Z*)-**75. RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,17-8,13 (m, 2H), 7,67-7,51 (m, 5H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 2,38 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 163,9, 138,3, 134,3, 133,8, 130,5, 129,3, 129,2, 128,9, 128,8, 128,5, 118,8,

21,4. **RX** Les données cristallographiques sont disponibles auprès du *Cambridge Crystallographic Data Centre* via [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif): CCDC-234464.

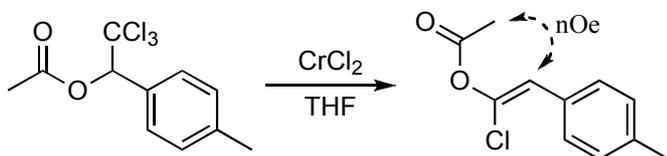


(*E*)-**75. RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,20-8,16 (m, 2H), 7,70-7,50 (m, 5H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 2,30 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 162,7, 138,1, 134,5, 130,6, 130,1, 129,5, 129,0, 128,2, 128,0, 119,2, 21,3.

**Acétate de 1-chloro-2-phényléthényle (77)**

La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 138, permet d'obtenir un solide blanc (87%) d'un mélange d'isomères ( $Z/E = 87:13$ ) d'acétate de 1-chloro-2-phényléthényle **77**. La stéréochimie est attribuée par analogie avec le composé **79**.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,59 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 7,42-7,29 (m, 3H), 6,45 (s, 0,87H $_Z$ ), 6,36 (0,13H $_E$ ), 2,28 (s, 0,39H $_E$ ), 2,26 (s, 2,61H $_Z$ );. **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,9, 134,1, 132,1, 128,9, 128,5, 128,3, 118,6, 20,7.

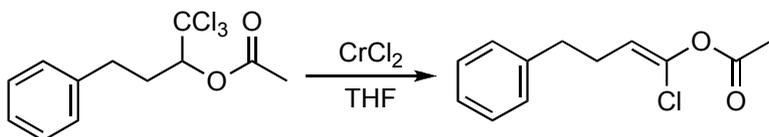
**Acétate de 1-chloro-2-*p*-tolyléthényle (79)**

La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 138, permet d'obtenir un solide jaune pâle (75%) d'un mélange d'isomères ( $Z/E = 87:13$ ) d'acétate de 1-chloro-2-*p*-tolyléthényle **79**. La stéréochimie de l'isomère majoritaire est attribuée par spectroscopie RMN 2D (nOe).

**Rf** ( $\text{Et}_2\text{O}/n$ -hexane = 2:8) 0,7. **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3028, 1774, 1205, 1077. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  (intensité relative) 132 (100), 228 (32)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 230 (10)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

(*Z*)-**79**. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,49-7,46 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 168,0, 138,3, 129,5, 129,2, 128,9, 128,0, 118,6, 21,4, 20,8.

(*E*)-**79**. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,49-7,46 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166,8, 138,3, 129,5, 129,2, 128,9, 128,0, 118,8, 21,4, 20,9.

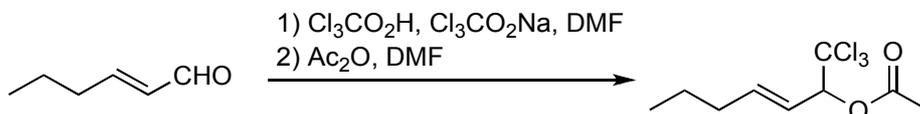
**Acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényle (81)**

La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 138, permet d'obtenir une huile incolore (80%) d'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényle **81**. La stéréochimie est attribuée par analogie avec les autres composés.

**Rf** ( $\text{Et}_2\text{O}/n$ -hexane = 2:8) 0,5. **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3063, 3028, 2928, 2859, 1785, 1666, 1371, 1197, 1101. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  (intensité relative) 146 (100), 242 (85)  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 147 (38), 244 (25)

[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. **RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,37-7,21 (m, 5H), 5,44 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,82-2,74 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,18 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167,8, 141,0, 134,8, 128,5, 126,2, 117,5, 34,6, 29,2, 20,5.

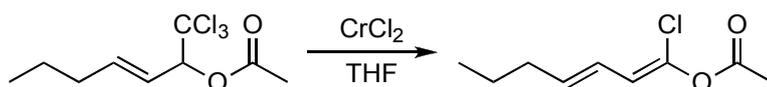
#### Acétate de (*E*)-1,1,1-trichloroheptén-2-yle (**82**)



L'acide trichloroacétique (4,1 g, 25 mmol) est additionné par portion, à température ambiante, à une solution, sous argon, de (*E*)-2-hexénal (2,0 mL, 17 mmol) et trichloroacétate de sodium (4,7 g, 26 mmol) dans la DMF (8,0 mL).<sup>78</sup> Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante, puis dilué par de la DMF (20,0 mL). À 0 °C, sous argon, est additionné l'anhydride acétique (3,5 mL) goutte-à-goutte. Le mélange réactionnel est agité 3 h à température ambiante, puis hydrolysé par de l'eau. Le mélange est extrait avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et une solution de saumure, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Une huile jaune pâle (1,5 g, 34%) d'acétate de (*E*)-1,1,1-trichloroheptén-2-yle **82** est obtenue.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6,04 (dt, *J*<sub>1</sub> = 15,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,9 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,59 (ddt, *J*<sub>1</sub> = 15,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,3 Hz, *J*<sub>3</sub> = 1,5 Hz, 1H), 2,23-2,05 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,52-1,40 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 169,1, 141,7, 121,6, 99,3, 82,2, 34,5, 21,8, 21,0, 13,6.

#### Acétate de (1*Z*,2*E*)-1-chloro-1,3-heptadiényle (**83**)



La procédure de réduction par CrCl<sub>2</sub>, décrite page 138, permet d'obtenir une huile incolore (63%) d'acétate de (1*Z,2E*)-1-chloro-1,3-heptadiényle **83**. La stéréochimie est attribuée par analogie avec les autres composés.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6,14 (ddt, *J*<sub>1</sub> = 15,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,2 Hz, *J*<sub>3</sub> = 1,5 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,82 (dt, *J*<sub>1</sub> = 15,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7,2 Hz, 1H), 2,20-2,07 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,50-1,37 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 168,0, 138,6, 133,0, 123,5, 118,7, 35,2, 22,3, 20,7, 13,8.

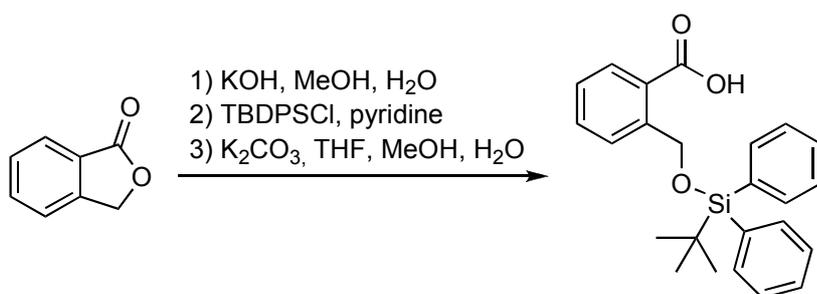
#### Acétate de 1-chlorocyclopentylidényle (**85**)



La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 138, permet d'obtenir une huile (82%) d'acétate de 1-chlorocyclopentylidène **85**.

**Rf** (AcOEt/*n*-hexane = 1:9) 0,5. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2,32-2,29 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,66-1,62 (m, 4H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 163,8, 128,7, 120,8, 27,5, 26,2, 23,3, 20,5, 22,5, 16,6.

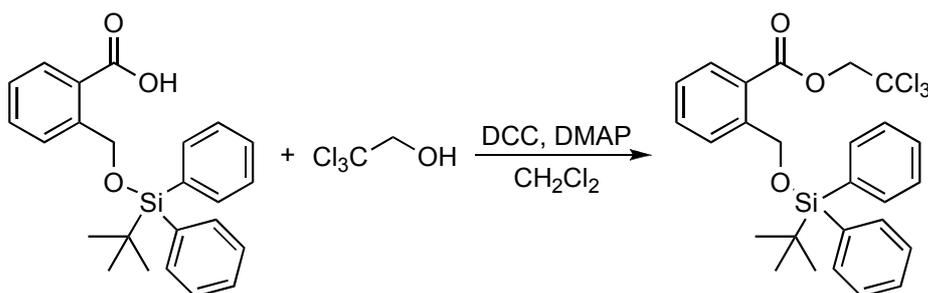
### Acide 2-(*t*-butyldiphénylsilyloxy)méthylbenzoïque



Une solution de phthalide (1,15 g, 8,6 mmol) dans le méthanol est mélangée à une solution de potasse (480 mg, 8,6 mmol) dans l'eau (1,5 mL).<sup>92</sup> Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 2 h puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissous dans la pyridine (20 mL) et le chlorure de *t*-butyldiphénylsilyle (4,9 mL, 18,7 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante, puis traité par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec du dichlorométhane (2 ×). Les fractions organiques sont combinées et évaporées sous pression réduite. Le résidu est dissous dans le méthanol (85 mL) et le THF (30 mL) et une solution de carbonate de potassium (3,0 g, 21,7 mmol) dans l'eau (30 mL) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité 30 min à température ambiante puis concentré sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'une solution d'environ 30 mL. La solution est traitée par une solution de saumure (85 mL) puis de l'hydrogénosulfate de potassium à 0 °C jusqu'à l'obtention d'une solution avec un pH de 4-5. Le mélange est extrait avec de l'éther diéthylique (3 ×). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec  $\text{MgSO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans le *n*-hexane (2 ×). Des cristaux blancs (1,67 g, 50%) d'acide 2-(*t*-butyldiphénylsilyloxy)méthylbenzoïque sont obtenus.

**RMN**  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,06 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,72-7,56 (m, 5H), 7,44-7,32 (m, 7H), 5,13 (s, 2H), 1,12 (s, 9H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170,5, 143,2, 135,7, 133,4, 133,2, 131,8, 130,0, 127,9, 127,4, 127,1, 64,7, 27,0, 19,5.

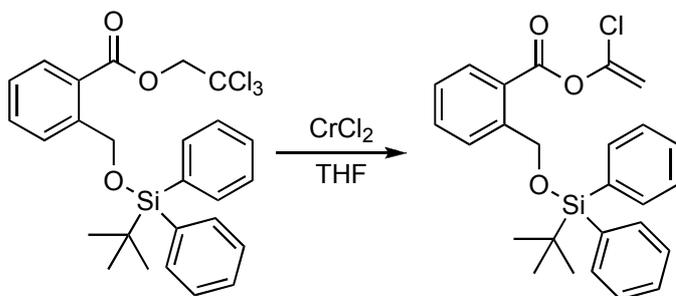
### 2-(*t*-Butyldiphénylsilyloxy)méthylbenzoate de 2,2,2-trichloroéthyle (**86**)



Une solution, sous argon, d'acide 2-(*t*-butyldiphénylsilyloxy)méthylbenzoïque (400 mg, 1,0 mmol), 2,2,2-trichloroéthanol (120  $\mu$ L, 1,2 mmol) et DMAP (5 mg, 0,04 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (8,0 mL) est agitée 10 min à 0 °C. Puis le DCC (250 mg, 1,2 mmol) est ajouté à 0 °C et le milieu réactionnel est agité 15 min, traité par de l'eau et extrait avec du dichlorométhane (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. La dicyclohexylurée est recristallisée dans le *n*-hexane et filtrée. Le filtrat est évaporés sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Une huile incolore (522 mg, 100%) de 2-(*t*-butyldiphénylsilyloxy)méthylbenzoate de 2,2,2-trichloroéthyle **86** est obtenue.

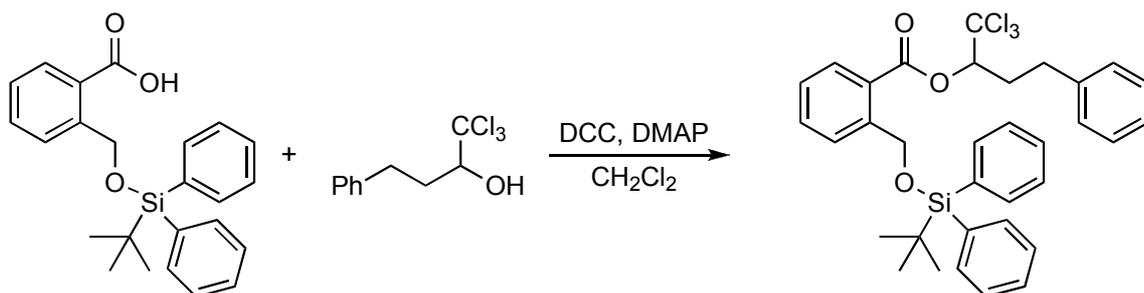
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,12 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,73-7,69 (m, 5H), 7,44-7,35 (m, 7H), 5,25 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 1,16 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 165,1, 144,6, 135,6, 133,6, 133,5, 131,2, 129,9, 127,9, 126,8, 127,7, 125,4, 94,9, 74,6, 64,2, 27,1, 19,5.

### 2-(*t*-Butyldiphénylsilanyloxyméthyl)benzoate de 1-chloroéthényle (**87**)



La procédure de réduction par CrCl<sub>2</sub>, décrite page 138, permet d'obtenir un solide blanc (44%) de 2-(*t*-butyldiphénylsilanyloxyméthyl)benzoate de 1-chloroéthényle **87**.

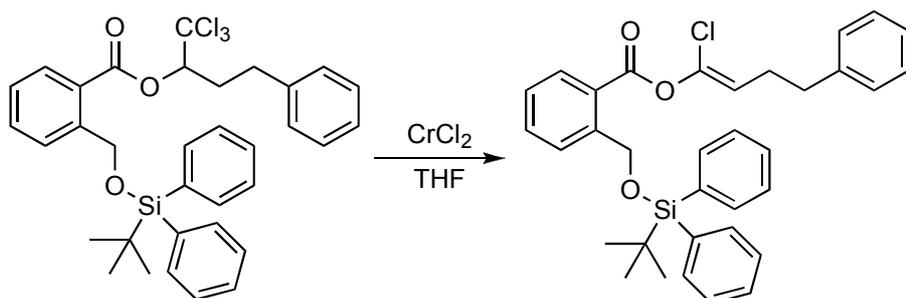
**T<sub>fus</sub>** 75-77 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,12-8,03 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 5H), 7,44-7,32 (m, 7H), 5,24 (s, 2H), 5,16 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 5,07 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 1,16 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 162,7, 145,6, 140,9, 135,6, 134,2, 133,5, 131,3, 129,9, 126,9, 126,8, 124,4, 104,4, 64,1, 27,1, 19,6.

**2-(*t*-Butyldiphénylsilyloxyméthyl)benzoate de 3-phényl-1-trichlorométhylpropyle (88)**

La procédure d'estérification avec le DCC, décrite page 143, permet d'obtenir des cristaux blancs (100%) de 2-(*t*-butyldiphénylsilyloxyméthyl)benzoate de 3-phényl-1-trichlorométhylpropyle **88**.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,19-8,05 (m, 2H), 7,73-7,68 (m, 5H), 7,40-7,05 (m, 12H), 5,65 (d, *J*<sub>1</sub> = 9,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,9 Hz, 1H), 5,24 (s; 2H), 2,66-2,38 (m, 3H), 2,22-2,03 (m, 1H), 1,15 (s, 9H).

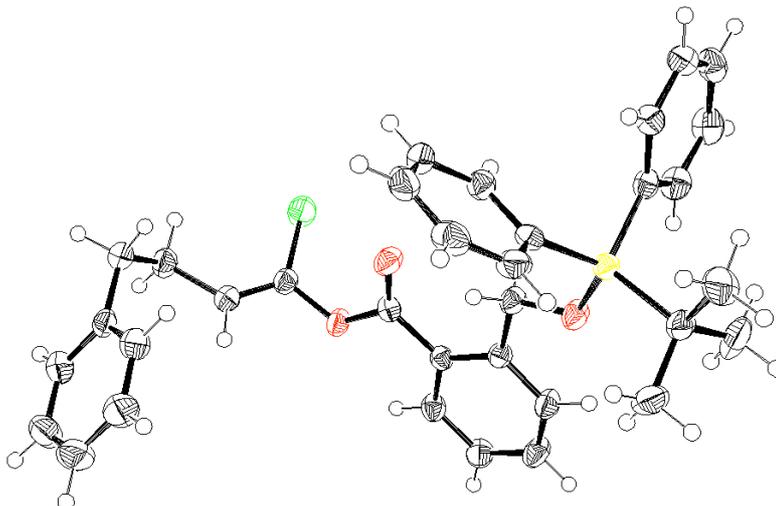
**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 165,4, 135,7, 133,6, 133,5, 131,2, 129,9, 128,6, 128,5, 127,9, 126,7, 126,6, 126,4, 80,9, 71,1, 64,2, 32,6, 31,8, 27,1, 19,6.

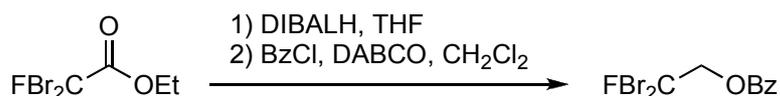
**2-(*t*-Butyldiphénylsilanyloxyméthyl)benzoate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényle (89)**

La procédure de réduction par CrCl<sub>2</sub>, décrite page 138, permet d'obtenir un solide blanc (84%) de 2-(*t*-butyldiphénylsilanyloxyméthyl)benzoate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényle **89**.

**Rf** (Et<sub>2</sub>O/*n*-hexane = 1:9) 0,65. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* (intensité relative) 373 (100), 497 (43), 374 (34), 499 (18), 555 (8) [M]<sup>+</sup>, 557 (3) [M]<sup>+</sup>. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,12-8,03 (m, 2H), 7,72-7,69 (m, 5H), 7,44-7,22 (m, 12H), 5,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 1,16 (s, 9H).

**RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163,5, 145,5, 141,1, 135,7, 134,9, 134,0, 135,5, 131,3, 129,9, 128,6, 127,9, 126,8, 126,7, 126,3, 124,7, 117,9, 64,1, 34,7, 29,3, 27,1, 19,6. **RX** Les données cristallographiques sont disponibles auprès du *Cambridge Crystallographic Data Centre* via [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif): CCDC-254732.



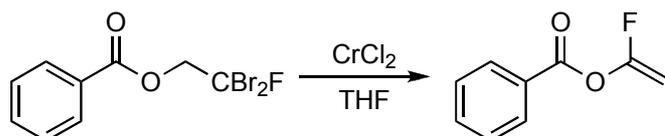
**Benzoate de 2,2-dibromo-2-fluoroéthyle (90)**

A une solution de DIBALH (14,0 mL, solution 1,0 M dans le *n*-hexane, 14,0 mmol) dans le THF (15 mL), à 0 °C sous argon, est additionné le dibromofluoroacétate d'éthyle (1,0 mL, 1,84 mg, 7,0 mmol). La solution est réchauffée à température ambiante, agitée pendant 24 h et traitée avec une solution aqueuse d'HCl (5%). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec de l'eau, séchées avec MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite jusqu'à un volume de 15 mL. A cette solution, sont ajoutés le chlorure de benzoyle (975 µL, 8,4 mmol), le DABCO (30 mg, 0,26 mmol) et la triéthylamine (1,2 mL, 8,6 mmol) à température ambiante sous argon. La solution est agitée pendant une nuit, puis traitée avec une solution aqueuse d'HCl (5%). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec MgSO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *n*-hexane (1:99). Un solide blanc (303 mg, 13%) de benzoate de 2,2-dibromo-2-fluoroéthyle **90** est obtenu.

**Rf** (Et<sub>2</sub>O/*c*-hexane = 2:8) 0,7. **IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3066, 2954, 1735, 1602, 1452, 1370, 1264, 1110.

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,15-8,12 (m, 2H), 7,67-7,47 (m, 3H), 5,00 (d, *J* = 15,6 Hz, 2H).

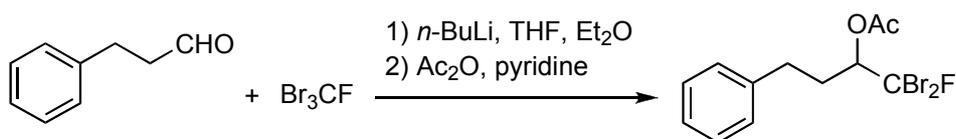
**RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 164,8, 134,0, 130,2, 128,9, 128,7, 91,3 (d, *J* = 320,7 Hz), 72,8 (d, *J* = 22,1 Hz).

**Benzoate de 1-fluoroéthényle (91)**

La procédure de réduction par CrCl<sub>2</sub>, décrite page 138, permet d'obtenir une huile incolore (80%) de benzoate de 1-fluoroéthényle **91** (pureté > 97% par analyse GC). Le produit brut n'est pas purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice car **91** est volatile.

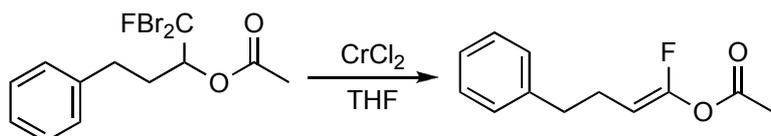
**Rf** (Et<sub>2</sub>O/*n*-hexane = 2:8) 0,7. **IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2959, 2927, 2855, 1767, 1731, 1713, 1454, 1262, 1215, 2056. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,14-8,09 (m, 2H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 4,51 (dd, <sup>2</sup>*J* = 4,1 Hz, *J*<sub>H-F<sub>cis</sub></sub> = 3,8 Hz, 1H<sub>cis</sub>), 4,32 (dd, *J*<sub>H-F<sub>trans</sub></sub> = 37,4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 4,1 Hz, 1H<sub>trans</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 162,7, 155,5 (d, *J* = 280,9 Hz), 134,6, 130,6, 128,9, 127,7, 77,7 (d, *J* = 24,3 Hz). **RMN** <sup>19</sup>F (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) -76 (dd, *J*<sub>H-F<sub>trans</sub></sub> = 37,4 Hz, *J*<sub>H-F<sub>cis</sub></sub> = 3,8 Hz).

**Acétate de 1,1-dibromo-1-fluoro-4-phénylbutan-2-yle (92)**

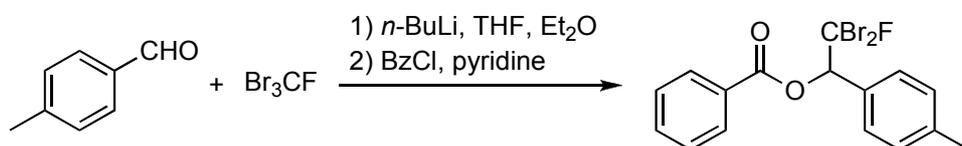
Dans une solution de 3-phénylpropionaldéhyde (2,5 mL, 18,8 mmol) et tribromofluorométhane (1,9 mL, 18,8 mmol) dans un mélange de THF et d'éther diéthylique anhydre (2:1, 180 mL), sous argon, est additionnée une solution de *n*-BuLi (1,6 M dans le *n*-hexane, 12 mL, 18,8 mmol), goutte-à-goutte, pendant 50 min à -130 °C (liquide cryogénique : pentane + N<sub>2</sub> liquide).<sup>91</sup> Le mélange réactionnel est agité 30 min à -130 °C, puis hydrolysé par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'éther diéthylique (3 ×). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Le 1,1-dibromo-1-fluoro-4-phénylbutan-2-ol obtenu est dissous dans la pyridine anhydre (30 mL), sous argon, et l'anhydride acétique (2,0 mL, 20,0 mmol) est additionné goutte-à-goutte à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante, puis évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Une huile incolore (2,43 mg, 35%) d'acétate de 1,1-dibromo-1-fluoro-4-phénylbutan-2-yle **92** est obtenue.

**RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,41-7,22 (m, 5H), 5,48 (td, *J*<sub>1</sub> = 9,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,4 Hz, 1H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,52-2,34 (m, 1H), 2,28-2,08 (m, 1H), 2,20 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 169,6, 140,2, 128,7, 128,5, 126,5, 97,6 (d, *J* = 322 Hz), 79,1 (d, *J* = 21 Hz), 32,5, 31,5, 20,8.

**Acétate de 1-fluoro-4-phénylbutényle (93)**

La procédure de réduction par CrCl<sub>2</sub>, décrite page 138, permet d'obtenir une huile incolore (98%) d'acétate de 1-fluoro-4-phénylbutényle **93**.

**Rf** (Et<sub>2</sub>O/*n*-hexane = 2:8) 0,5. **RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,35-7,18 (m, 5H), 4,45 (dt, *J*<sub>trans</sub> = 27,2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7,6 Hz, 1H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,49-2,36 (m, 2H), 2,18 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167,6, 150,3 (d, *J* = 280,1 Hz), 141,2, 128,6, 128,5, 126,2, 92,4 (d, *J* = 22,9 Hz), 35,6, 25,1, 20,4. **RMN <sup>19</sup>F** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -89,5 (d, *J*<sub>trans</sub> = 27,6 Hz).

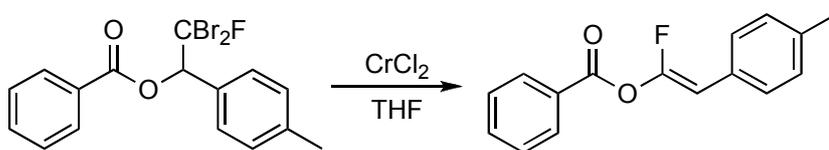
**Benzoate de 1,1-dibromo-1-fluoro-2-*p*-tolyléthan-2-yle (94)**

La procédure décrite page 146 permet d'obtenir le benzoate de 1,1-dibromo-1-fluoro-2-*p*-tolyléthan-2-yle **94**.

1,1-dibromo-1-fluoro-2-*p*-tolyléthan-2-ol. **RMN**  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,45 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 5,10 (dd,  $J_1 = 9,5$  Hz,  $J_2 = 4,2$  Hz, 1H), 3,17 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

**94**. **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1735, 1260, 1105, 1094. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,18 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,64-7,48 (m, 5H), 7,22 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,49 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 2,37 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 164,3, 140,0, 133,9, 130,2, 130,1, 129,2, 129,1, 128,8, 97,2 (d,  $J = 320$  Hz, 1C), 82,0 (d,  $J = 23$  Hz, 1C), 21,5.

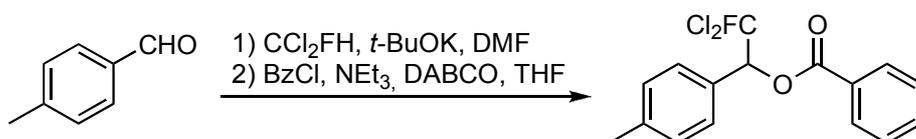
### Benzoate de 1-fluoro-2-*p*-tolyléthényle (**95**)



La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 138, permet d'obtenir des cristaux blancs (98%) de benzoate de 1-fluoro-2-*p*-tolyléthényle **95**.

**Rf** ( $\text{Et}_2\text{O}/c\text{-hexane} = 2:8$ ) 0,7. **T<sub>fus</sub>** 96 °C. **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3059, 2919, 1754, 1710, 1453, 1259, 1222, 1143, 1043, 1020. **SMBR** (ESI-TOF)  $m/z$  (intensité relative) 279 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . **AE** calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FO}_2$  (%): C 75,0, H 5,1, F, 7,4; trouvée: C 73,9, H 5,3, F, 7,7. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,18-8,14 (m, 2H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 5,59 (d,  $J_{\text{trans}} = 28,4$  Hz, 1H), 2,38 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 163,4 (d,  $J = 3,3$  Hz), 150,4 (d,  $J = 290,8$  Hz), 137,3 (d,  $J = 2,2$  Hz), 134,6, 130,7, 129,4, 128,9, 128,6 (d,  $J = 6,6$  Hz), 128,2 (d,  $J = 7,7$  Hz), 127,8, 95,6 (d,  $J = 16,6$  Hz), 21,4.

### Benzoate de 2,2-dichloro-2-fluoro-1-*p*-tolyléthyle (**97**)

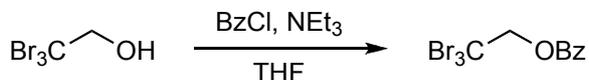


Dans une solution de  $t\text{-BuOK}$  (250 mg, 2,1 mmol) et de *p*-tolualdéhyde (250  $\mu\text{L}$ , 2,1 mmol) dans la DMF anhydre (5,0 mL), à -40 °C sous argon, est additionné, pendant 20 min, une solution de dichlorofluorométhane (0,93 g, 8,4 mmol, condensé à -78 °C) dans la DMF (5,0 mL).<sup>90</sup> Le mélange réactionnel est agité 1,5 h à -40 °C, puis versé sur une solution aqueuse d' $\text{HCl}$  (5%) (10 mL). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure (2  $\times$ ), séchées avec  $\text{MgSO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (2:98). Des cristaux incolores (227 mg, 47%) de 2-fluoro-2,2-dichloro-1-*p*-tolyléthanol sont obtenus. Dans une

solution de 2-fluoro-2,2-dichloro-1-*p*-tolyléthanol (259 mg, 1,12 mmol), de chlorure de benzoyle (190  $\mu$ L, 1,64 mmol) et de DABCO (30 mg, 0,27 mmol) dans le THF anhydre (6 mL) est ajoutée de la triéthylamine (0,20 mL, 1,4 mmol) à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 3,5 h à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec MgSO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (1:99). Un solide blanc (197 mg, 53%) de benzoate de 2-fluoro-2,2-dichloro-1-*p*-tolyléthyle **97** est obtenu.

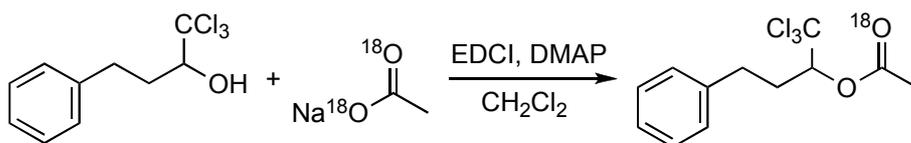
2-fluoro-2,2-dichloro-1-*p*-tolyléthanol. **Rf** (Et<sub>2</sub>O/*n*-hexane = 2:8) 0,3. **IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3436 (l), 3033, 2924, 1615, 1516, 1083, 1009, 877. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,46-7,42 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 5,11 (dd,  $J_1 = 8,6$  Hz,  $J_2 = 4,4$  Hz, 1H), 3,20 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1 H), 2,41 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 139,6, 131,8, 129,0, 128,4, 123,0 (d,  $J = 303$  Hz), 81,3 (d,  $J = 24$  Hz), 21,4. **97**. **Rf** (Et<sub>2</sub>O/*n*-hexane = 2:8) 0,75. **T<sub>fus</sub>** 72 °C. **IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3036, 2953, 1737, 1602, 1516, 1453, 1316, 1262, 1108. **SMBR** (ESI-TOF)  $m/z$  349 [M+Na]<sup>+</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,19-8,14 (m, 2H), 7,70-7,49 (m, 5H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,48 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 2,38 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 164,4, 140,1, 133,9, 130,2, 129,7, 129,2, 129,1, 128,9, 128,8, 120,3 (d,  $J = 301$  Hz), 80,4 (d,  $J = 26$  Hz), 21,5.

### Benzoate de 2,2,2-tribromoéthyle (**98**)



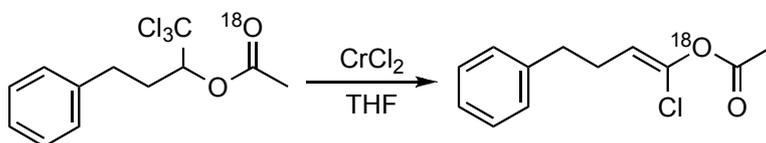
A une solution de 2,2,2-tribromoéthanol (500 mg, 1,72 mmol) et de chlorure de benzoyle (240  $\mu$ L, 2,07 mmol) dans le THF (10 mL) à 0 °C sous argon, est ajoutée la triéthylamine (0,3 mL, 2,2 mmol). La solution est réchauffée à température ambiante, agitée pendant 3,5 h, traitée avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et diluée avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (3  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec MgSO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *n*-hexane (2:98). Un solide blanc (543 mg, 81%) de benzoate de 2,2,2-tribromoéthyle **98** est obtenu.

**98**. **Rf** (Et<sub>2</sub>O/*n*-hexane = 1:9) 0,55. **IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3067, 2942, 1734, 1265, 1112. **SMBR** (ESI-TOF)  $m/z$  407 [M+Na]<sup>+</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 8,20-8,16 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 5,17 (s, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 164,8, 133,9, 130,2, 129,0, 128,8, 77,4.

**$^{18}\text{O}$ -Acétate de  $^{16}\text{O}$ -1,1,1-trichloro-4-phénylbutan-2-yle ( $80\text{-}^{18}\text{O}$ )**

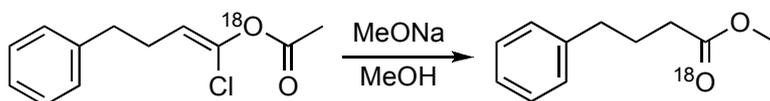
L'EDCI (202 mg, 1,05 mmol) et la DMAP (128 mg, 1,05 mmol) sont ajoutés, à 0 °C, à une solution, sous argon, d'acétate de sodium marqué à l'oxygène 18 (88%  $^{18}\text{O}$ , 90 mg, 1,05 mmol) et de 1,1,1-trichloro-4-phénylbutan-2-ol (253 mg, 1,0 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (4,0 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante, traité par de l'eau et extrait avec du dichlorométhane (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Une huile incolore (231 mg, 77%) de  $^{18}\text{O}$ -acétate de  $^{16}\text{O}$ -1,1,1-trichloro-4-phénylbutan-2-yle  $80\text{-}^{18}\text{O}$  (86%  $^{18}\text{O}$ ) est obtenue.

**IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3064, 3028, 2969, 2939, 2864, 1759 ( $\text{C}=\text{O}^{16}$ ), 1726 ( $\text{C}=\text{O}^{18}$ ), 1372, 1219, 1076, 1038. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  (intensité relative) 45 (46,8) [ $^{18}\text{O}\text{-Ac}$ ] $^+$ , 43 (7,6) [ $^{16}\text{O}\text{-Ac}$ ] $^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,36-7,21 (m, 5H), 5,58 (dd,  $J_1 = 10,0$  Hz,  $J_2 = 1,9$  Hz, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,17 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169,9, 140,3, 128,7, 128,5, 126,5, 100,1, 80,6, 32,3, 31,9, 20,8.

**Acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényle ( $81\text{-}^{18}\text{O}$ )**

La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 138, permet d'obtenir une huile (80%) de  $^{16}\text{O}$ -acétate de  $^{18}\text{O}$ -(*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényle  $81\text{-}^{18}\text{O}$ .

**IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3063, 3028, 2928, 2859, 1784 ( $^{16}\text{O}=\text{C}$ ), 1666, 1371, 1196, 1082.

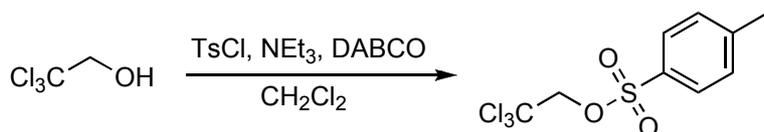
 **$^{18}\text{O}$ -4-phénylbutyrate de  $^{16}\text{O}$ -méthyle ( $103\text{-}^{18}\text{O}$ )**

Une solution de méthoxyde de sodium (28% m/m dans le méthanol, 75  $\mu\text{L}$ , 0,38 mmol) est additionnée à 0 °C à une solution de  $^{16}\text{O}$ -acétate de  $^{18}\text{O}$ -(*Z*)-1-chloro-4-phénylbutényle  $81\text{-}^{18}\text{O}$  (57 mg, 0,25 mmol) dans le méthanol anhydre (2,0 mL) sous argon. Le mélange réactionnel est agité 30 min à température ambiante, puis hydrolysé par une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$ . Le mélange est extrait avec du dichlorométhane (3 ×). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et

évaporées sous pression réduite. Une huile incolore (45 mg, 100%) de  $^{18}\text{O}$ -4-phénylbutyrate de  $^{16}\text{O}$ -méthyle **103- $^{18}\text{O}$**  (86%  $^{18}\text{O}$ ) est obtenue.

**SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  (intensité relative) 180 (18,8) [ $^{18}\text{O},^{16}\text{O}\text{-M}$ ] $^+$ , 178 (3,1) [ $^{16}\text{O}_2\text{-M}$ ] $^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,17 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H).

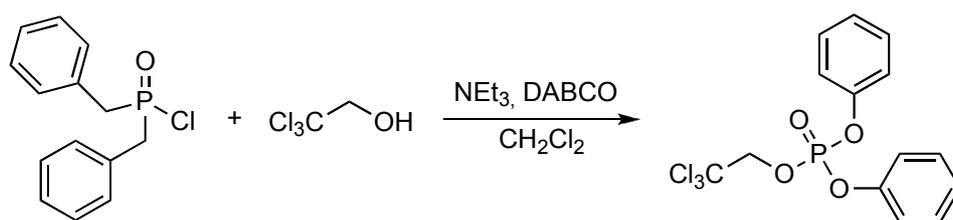
#### ***p*-Toluènesulfonate de 2,2,2-trichloroéthyle (106)**



De la triéthylamine (1,0 mL, 7,2 mmol) est additionnée à une solution de 2,2,2-trichloroéthanol (500  $\mu\text{L}$ , 5,21 mmol), de chlorure de *p*-toluènesulfonyl (1,2 g, 6,25 mmol) et de DABCO (35 mg, 0,3 mmol) dans le dichlorométhane (10,0 mL), à température ambiante sous argon.<sup>98</sup> Le mélange réactionnel est agité 2 h à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec  $\text{MgSO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par recristallisation dans le *n*-hexane (3  $\times$ ). Des cristaux blancs (1,5 g, 97%) de *p*-toluènesulfonate de 2,2,2-trichloroéthyle **106** sont obtenus.

**Rf** ( $\text{Et}_2\text{O}/n\text{-hexane} = 5:5$ ) 0,6. **T<sub>fus</sub>** 75  $^\circ\text{C}$ . **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3055, 2996, 1597, 1454, 1372, 1199, 1093. **SMBR** (ESI-TOF)  $m/z$  325 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,88-7,84 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 4,55, (s, 2H), 2,48 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 145,9, 132,4, 130,2, 128,3, 93,3, 77,9, 21,9.

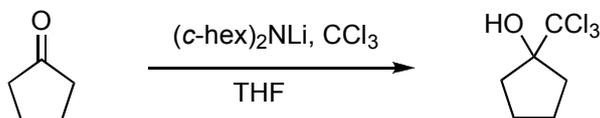
#### **Diphénylphosphate de 2,2,2-trichloroéthyle (107)**



De la triéthylamine (0,25 mL, 1,8 mmol) est additionnée à une solution de 2,2,2-trichloroéthanol (100  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol), de chlorure de diphénylphosphate (225  $\mu\text{L}$ , 1,25 mmol) et de DABCO (35 mg, 0,3 mmol) dans le dichlorométhane (2,5 mL), à température ambiante sous argon.<sup>98</sup> Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%). Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{MgSO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (3:7). Une huile incolore (317 mg, 80%) de diphénylphosphate de 2,2,2-trichloroéthyle **107** est obtenue.

**Rf** (Et<sub>2</sub>O/*n*-hexane = 5:5) 0,5. **IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3072, 2952, 1591, 1490, 1298. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,44-7,24 (m, 10H), 4,76 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 150,3 (d,  $J$  = 6,6 Hz), 130,0, 125,9, 120,3 (d,  $J$  = 4,4 Hz), 94,6 (d,  $J$  = 11,1 Hz), 77,8.

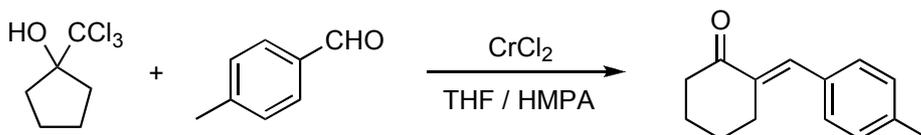
### 1-Trichlorométhylcyclopentanol (**112**)



À une solution de dicyclohexylamine (2,25 mL, 11,3 mmol) dans le THF anhydre (10 mL) est additionnée goutte-à-goutte une solution de *n*-BuLi (1,6 M dans le *n*-hexane, 7,0 mL, 11,3 mmol), à -10°C sous argon.<sup>77</sup> La solution de dicyclohexylamidure de lithium est ensuite transférée par canule à une solution de cyclopentanone (1,0 mL, 11 mmol) et de chloroforme (0,9 mL, 11 mmol) dans le THF anhydre (40 mL), à -78 °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité de -78 °C à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et dilué avec de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Une huile jaune (1,25 g, 54%) de 1-trichlorométhylcyclopentanol **112** est obtenue.

**GC** <sub>tr</sub> 5,60 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  85. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 2,41-2,31 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 4H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 107,6, 92,8, 37,5, 25,7.

### (*E*)-2-(4-Méthylbenzylidène)-cyclohexanone (**114**)

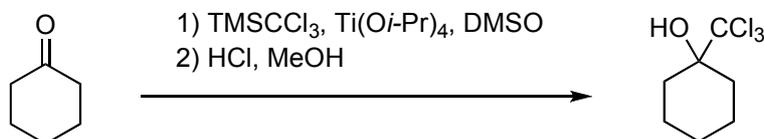


À une suspension de CrCl<sub>2</sub> (3,0 mmol, 368 mg) dans un mélange de THF (0,5 mL) et d'HMPA (0,5 mmol) anhydres est additionnée une solution de *p*-tolualdéhyde (60  $\mu$ L, 0,5 mmol) et de 1-trichlorométhylcyclopentanol (102 mg, 0,5 mmol) dans le THF (0,5 mmol), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 4 h à température ambiante, puis traité avec de l'eau et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Une huile jaune pâle (72 mg, 72%) de (*E*)-2-(4-méthylbenzylidène)-cyclohexanone **114** est obtenu.<sup>285</sup>

**SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  201. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,50 (s, 1H), 7,32 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 2,84 (td,  $J_1$  = 6,2 Hz,  $J_2$  = 2,1 Hz, 2H), 2,53 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 2,37 (s,

3H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 201,7, 138,8, 135,9, 132,9, 130,5, 129,2, 40,3, 29,1, 23,9, 23,4, 21,4.

### 1-(Trichlorométhyl)cyclohexanol (**123**)

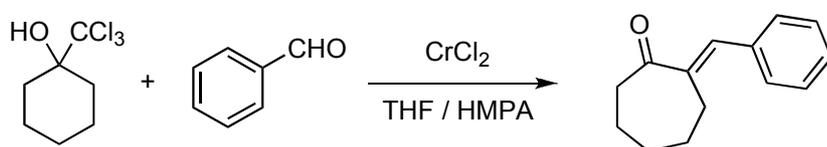


À une solution de cyclohexanone (104  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol) et de trichlorométhyl(triméthyl)silane (384 mg, 2,0 mmol) dans le DMSO anhydre (3,0 mL), est additionné du tétraisopropoxyde de titane (29  $\mu\text{L}$ , 0,1 mmol), à température ambiante sous argon.<sup>80</sup> Le mélange réactionnel est agité pendant 3 h à température ambiante, puis traité avec de l'eau et dilué avec du *c*-hexane. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du *c*-hexane (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec de l'eau, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du *c*-hexane. Une huile (52%) de 1-trichlorométhylcyclohexyloxy(triméthyl)silane est obtenue. Quelques gouttes d'une solution aqueuse d' $\text{HCl}$  (5%) sont ajoutées à une solution de 1-trichlorométhylcyclohexyloxy(triméthyl)silane (342 mg, 1,2 mmol) dans le méthanol (10,0 mL), à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 h à température ambiante et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane. Un solide blanc (250 mg, 100%) de 1-(trichlorométhyl)cyclohexanol **123** est obtenu.

1-Trichlorométhylcyclohexyloxy(triméthyl)silane. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2,13-2,05 (m, 2H), 1,85 (td,  $J_1 = 13,1$  Hz,  $J_2 = 4,1$  Hz, 2H), 1,77-1,68 (m, 3H), 1,60-1,43 (m, 2H), 1,24-1,09 (m, 1H), 0,25 (s, 9H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 110,4, 86,6, 32,4, 25,5, 22,7, 2,9.

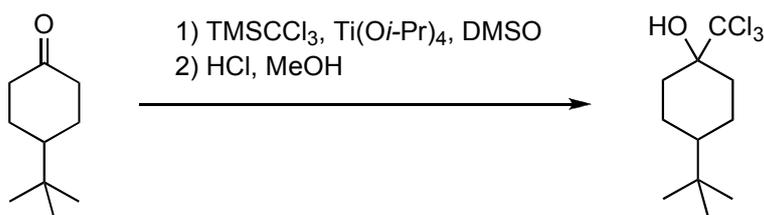
**123**. **IR** ( $\text{CsI}$ )  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3433. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2,10-1,60 (m, 9H), 1,34-1,11 (m, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 110,5, 81,8, 31,3, 25,1, 22,0.

### (*E*)-2-Benzylidèncycloheptanone (**124**)



La procédure d'expansion de cycle et de condensation, décrite page 151, permet d'obtenir 52% de (*E*)-2-benzylidèncycloheptanone **124**.<sup>286</sup>

**RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,53 (s, 1H), 7,42-7,29 (m, 5H), 2,75-2,68 (m, 4H), 1,83-1,79 (m, 6H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 204,8, 140,7, 136,0, 135,6, 129,3, 128,3, 128,0, 43,3, 31,1, 29,8, 27,5, 25,3.

**4-*t*-Butyl-1-(trichlorométhyl)cyclohexanol (125)**

La procédure d'addition nucléophile de trichlorométhyle, décrite page 152, permet d'obtenir un solide blanc (216 mg, 63%) d'un mélange d'isomères (*cis/trans* = 3:1) de 4-*t*-butyl-1-(trichlorométhyl)cyclohexyloxy(triméthyl)silane. Une solution aqueuse d'HCl (5%) est ajoutée goutte-à-goutte à une suspension, sous agitation à température ambiante, de 4-*t*-butyl-1-(trichlorométhyl)cyclohexyloxy(triméthyl)silane (346 mg, 1,0 mmol) dans le méthanol (10,0 mL), jusqu'à la dissolution complète du dérivé silylé. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau (100 mL) et le précipité formé est filtré et séché sous pression réduite. Un solide blanc (270 mg, 100%) d'un mélange d'isomères (*cis/trans* = 3:1) de 4-*t*-butyl-1-(trichlorométhyl)cyclohexanol **125** est obtenu.

4-*t*-Butyl-1-(trichlorométhyl)cyclohexyloxy(triméthyl)silane.  $T_{\text{fus}}$  60-61 °C.

*trans*-4-*t*-Butyl-1-(trichlorométhyl)cyclohexyloxy(triméthyl)silane.  $T_{\text{fus}}$  60-61 °C. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 2,40-2,31 (m, 2H) 1,82-1,59 (m, 6H), 1,08-0,94 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,23 (s, 9H).

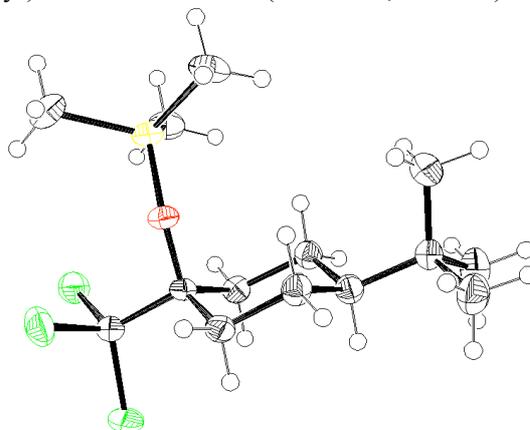
*cis*-4-*t*-Butyl-1-(trichlorométhyl)cyclohexyloxy (triméthyl)silane. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 2,15-2,09 (m, 2H), 1,90 (td,  $J_1 = 13,2$  Hz,  $J_2 = 4,1$  Hz, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 2H), 1,02 (tt,  $J_1 = 12,1$  Hz,  $J_2 = 3,0$  Hz, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,25 (s, 9H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 110,0, 86,1, 47,3, 32,9, 32,6, 27,8, 23,2, 2,7. **RX** Les données cristallographiques sont disponibles auprès du *Cambridge Crystallographic Data Centre* via [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif):

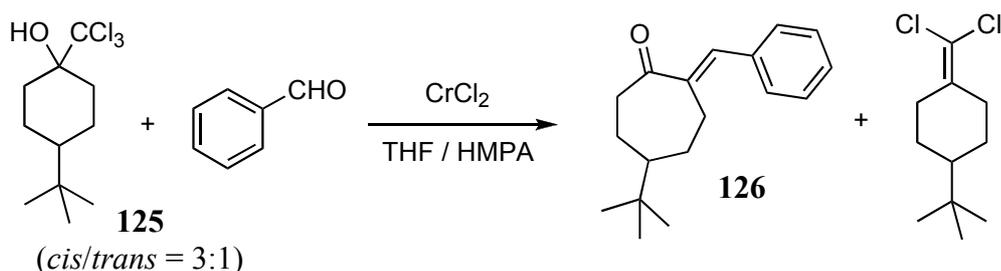
CCDC-611293.

**125**.  $T_{\text{fus}}$  122-124 °C. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 2,35-1,34 (m, 9H), 1,01 (tt,  $J_1 = 12,0$  Hz,  $J_2 = 3,0$  Hz, 1H), 0,90 (s, 9H).

*cis*-**125**. **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 110,4, 81,6, 47,2, 32,4, 31,9, 27,7, 22,9.

*trans*-**125**. **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 110,2, 82,1, 41,6, 33,2, 31,2, 27,6, 21,5.

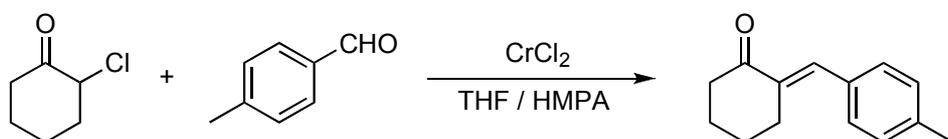


**(E)-2-Benzylidène-5-*t*-butylcycloheptanone (126)**

La procédure d'expansion de cycle et d'oléfination, décrite page 151, permet d'obtenir un solide blanc (31%) de (*E*)-2-benzylidène-5-*t*-butylcycloheptanone **126** et un solide blanc (52%) de 1-*t*-butyl-4-(dichlorométhylène)cyclohexane.

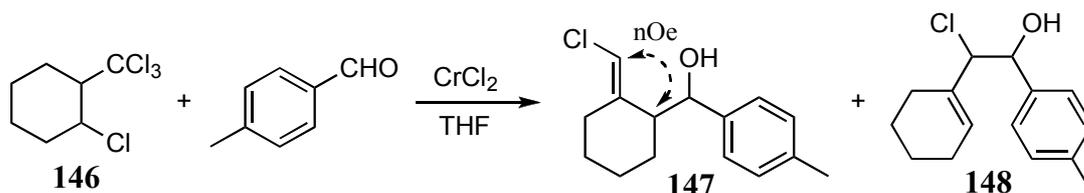
**126.**  $T_{\text{fus}}$  91-92 °C. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,52 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 5H), 3,15 (dd,  $J_1 = 15,0$  Hz,  $J_2 = 8,1$  Hz, 1H), 2,83-2,66 (m, 2H), 2,36-2,07 (m, 2H), 1,45-1,25 (m, 4H), 0,92 (s, 9H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 204,9, 140,6, 136,1, 135,4, 129,5, 128,5, 128,3, 52,8, 42,6, 33,6, 30,9, 27,9, 27,1, 26,3.

1-*t*-butyl-4-(dichlorométhylène)cyclohexane.  $T_{\text{fus}}$  53-54 °C. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3,00-2,91 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 4H), 1,18-1,05 (m, 3H), 0,87 (s, 9H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 138,1, 110,9, 47,7, 32,5, 31,8, 27,7, 27,6.

**Condensation d' $\alpha$ -chlorocétone avec un aldéhyde**

À une suspension de  $\text{CrCl}_2$  (154 mg, 1,25 mmol) dans un mélange de THF (1,0 mL) et d'HMPA (0,5 mL) anhydres, est additionnée une solution de *p*-tolualdéhyde (60  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol) et de 2-chlorocyclohexanol (69 mg, 0,5 mmol) dans le THF (1,0 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante, puis traité par de l'eau et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Une huile jaune pâle (34 mg, 34%) de (*E*)-2-(4-méthylbenzylidène)-cyclohexanone **114** est obtenu.

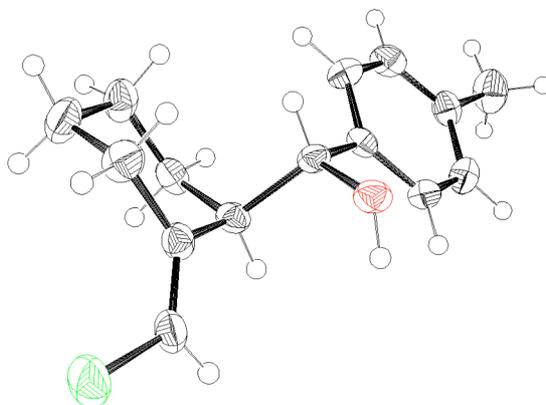
**(E)-(2-Chlorométhylèncyclohexyl)-p-tolylméthanol (147) et 2-chloro-2-cyclohexényl-1-p-tolyléthanol (148)**



Une suspension de  $\text{CrCl}_3$  (481 mg, 3,0 mmol) et de poudre de  $\text{Mn}^0$  (109 mg, 2,0 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (4,0 mL) est agitée et soniquée à température ambiante pendant environ 30 min, jusqu'à la disparition complète de la coloration violette.<sup>48</sup> Le mélange est concentré sous pression réduite et le solide gris de  $\text{CrCl}_2$  obtenu est dilué avec du THF anhydre (3,0 mL). Une solution de 1-chloro-2-trichlorométhylcyclohexane **146** (118 mg, 0,5 mmol) et *p*-tolualdéhyde (120  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol) dans le THF anhydre (2,0 mL) est additionnée à la suspension de  $\text{CrCl}_2$ , à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 10 h à température ambiante puis traité par une solution aqueuse d' $\text{HCl}$  (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec  $\text{MgSO}_4$ , filtrées sur Florisil® et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *n*-hexane (5:95). Une huile (76 mg, 61%) d'un mélange (67:29:4) de *anti*-(*E*)-(2-chlorométhylèncyclohexyl)-*p*-tolylméthanol *anti*-**147**, *syn*-(*E*)-(2-chlorométhylèncyclohexyl)-*p*-tolylméthanol *syn*-**147** et 2-chloro-2-cyclohexényl-1-*p*-tolyléthanol **148** est obtenue. Il est possible d'isoler partiellement *anti*-**147** pur.

*syn*-**147**. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,33 (d,  $^3J = 8,1$  Hz, 2H), 7,21 (d,  $^3J = 8,1$  Hz, 2H), 6,12 (d,  $^4J = 1,3$  Hz, 1H), 4,81 (d,  $^3J = 10,3$  Hz, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 2,49-2,30 (m, 4H), 2,30-1,80 (m, 2H), 1,70-0,95 (m, 5H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 142,8, 140,4, 138,5, 129,6, 127,4, 113,3, 74,1, 44,7, 30,4, 27,4, 27,1, 23,5, 21,6.

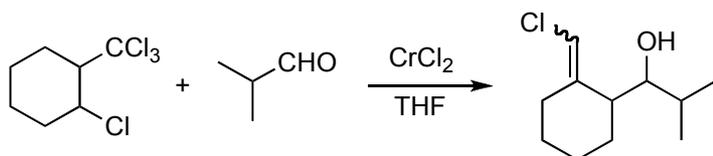
*anti*-**147**. **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3442, 2928, 2857, 1743, 1703, 1685, 1607, 1514, 1449, 1296, 1175, 1041, 890, 820, 803, 561, 509. **SMBR** (ESI-TOF)  $m/z$  273 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,26 (d,  $^3J = 8,1$  Hz, 2H), 7,20 (d,  $^3J = 8,1$  Hz, 2H), 6,10 (d,  $^3J = 1,5$  Hz, 1H), 4,75 (d,  $^3J = 10,3$  Hz, 1H), 2,80 (dt,  $^3J = 4,0$  Hz,  $^2J = 14,1$  Hz, 1H), 2,44 (dt,  $^3J = 4,0$  Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (ddt,  $^3J = 4,8$  Hz,  $^4J = 1,5$  Hz, 1H), 1,86 (dquin,  $^3J_1 = ^3J_2 = 4,0$  Hz,  $^2J = 12,8$  Hz, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,49 (dquin,  $^3J_1 = ^3J_2 = 4,0$  Hz,  $^2J = 13,4$  Hz, 1H), 1,41 (dquin,  $^3J_1 = ^3J_2 = 4,0$  Hz,  $^2J = 12,8$  Hz, 1H), 1,37-1,27 (m, 2H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 142,3, 139,6, 138,1, 129,7, 127,2, 112,3, 73,2, 51,3, 29,6, 27,0, 25,9, 22,6, 21,7. **RX** Les données



cristallographiques sont disponibles auprès du *Cambridge Crystallographic Data Centre* via [http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif): CCDC-295551.

**148.** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,95 (s, 1H), 5,56 (dd,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 4,0$  Hz, 1H), 4,50 (d,  $^3J = 7,8$  Hz, 1H), 2,78 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 142,8, 140,4, 138,5, 129,6, 127,4, 113,3, 74,1, 44,7, 30,4, 27,4, 27,1, 23,5, 21,6.

### 1-(2-Chlorométhylèncyclohexyl)-2-méthylpropanol (149)

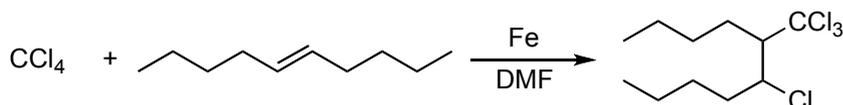


La procédure d'homoallylation, décrite page 155, permet d'obtenir une huile incolore (43%) d'un mélange de diastéréoisomères (60:40) de 1-(2-chlorométhylèncyclohexyl)-2-méthylpropanol **149**.

Isomère majoritaire de **149**. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,94 (d,  $^4J = 1,5$  Hz, 1H), 3,68 (,  $^3J = 9,8$  Hz,  $^3J = 2,2$  Hz dd, 1H), 2,79–2,75 (m, 1H), 2,72–2,68 (m, 1H), 2,27–2,21 (m, 1H), 2,12–1,25 (m, 7H), 1,05 (d,  $^3J = 6,6$  Hz, 3H), 0,85 (d,  $^3J = 6,6$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 142,5, 111,4, 72,9, 46,8, 29,0, 28,9, 26,7, 25,6, 22,2, 20,9, 13,7.

Isomère minoritaire de **149**. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6,00 (s, 1H), 3,74 (dd,  $^3J = 10,5$  Hz,  $^3J = 2,0$  Hz, 1H), 3,13–3,06 (m, 1H), 2,24–1,33 (m, 9H), 1,07 (d,  $^3J = 6,8$  Hz, 3H), 0,92 (d,  $^3J = 6,8$  Hz, 3H).

### 5-Chloro-6-trichlorométhyldécane (151)

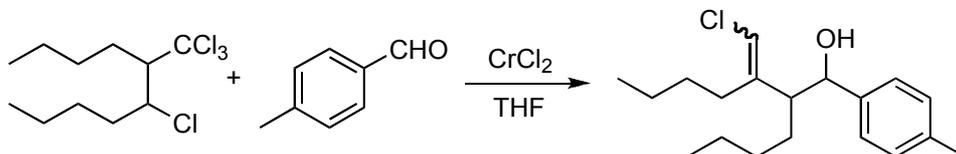


Dans un ballon de 250 mL, surmonté d'un réfrigérant, un mélange de 5-décène (3,1 g, 22,1 mmol), de poudre de fer (0) (1,2 g, 44 mmol) et de tétrachlorométhane (18 mL, 176 mmol) dans la DMF anhydre (5,0 mL) est chauffé à 90 °C avec précaution (réaction très exothermique).<sup>113</sup> La réaction démarre violemment, puis le milieu réactionnel est agité 2 h à 90 °C. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante, traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec du *n*-hexane. Les phases sont séparées et la fraction organique est séchée avec  $\text{MgSO}_4$  et évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne en phase inverse (C18) en éluant avec un mélange d'eau et d'éthanol (2:8). Une huile incolore (3,1 g, 53%) d'un mélange (*anti/syn* = 2:1) de 5-chloro-6-trichlorométhyldecane **151** est obtenue.

**SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  295  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 312  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4,75–4,60 (m, 1H), 3,08–2,90 (m,  $1\text{H}_{\text{anti}}$ ), 2,59–2,53 (m,  $1\text{H}_{\text{syn}}$ ), 2,3–1,2 (m, 12H), 0,96 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 104,1 ( $\text{C}_{\text{syn}}$ ), 103,1 ( $\text{C}_{\text{anti}}$ ), 65,4 ( $\text{C}_{\text{anti}}$ ), 63,3 ( $\text{C}_{\text{syn}}$ ), 62,6 ( $\text{C}_{\text{anti}}$ ),

62,3 ( $C_{syn}$ ), 39,0 ( $C_{syn}$ ), 32,7 ( $C_{anti}$ ), 32,2 ( $C_{syn}$ ), 31,9 ( $C_{anti}$ ), 29,4 ( $C_{anti}$ ), 29,1 ( $C_{syn}$ ), 28,5 ( $C_{syn}$ ), 27,5 ( $C_{anti}$ ), 22,9, 22,0, 14,0, 13,8.

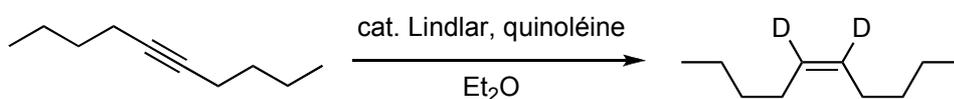
### 2-Butyl-3-chlorométhylène-1-*p*-tolylheptan-1-ol (152)



La procédure d'homoallylation, décrite page 155, permet d'obtenir une huile (54%) d'un mélange d'isomères (a:b:c = 45:30:25) de 2-butyl-3-chlorométhylène-1-*p*-tolylheptan-1-ol **152**.

**SMBR** (ESI-TOF)  $m/z$  331  $[M+Na]^+$ . **RMN  $^1H$**  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,5-7,2 (m, 4H<sub>Ar</sub>), 6,12 (s, 1H,  $CClH_c$ ), 5,99 (s, 1H,  $CClH_a$ ), 5,79 (s, 1H,  $CClH_b$ ), 4,61 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H,  $CHOH_b$ ), 4,47 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H,  $CHOH_a$  et c), 3,3 (m, 1H,  $CH-CHOH_c$ ), 2,4-2,0 (m, 1H,  $CH-CHOH_a$  et c), 2,34 (s,  $ArMe$ ), 2,0-0,7 (m, 22H,  $CH_3-(CH_2)_3$ ). **RMN  $^{13}C$**  (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 142,83, 142,80, 141,8, 140,1, 139,9, 139,5, 137,6, 137,5, 137,0, 129,1, 129,0, 128,8, 127,0, 126,8, 126,1, 125,5, 116,4<sub>c</sub>, 116,2<sub>a</sub>, 115,8<sub>b</sub>, 75,93, 75,87, 75,7, 54,5<sub>a</sub> ou <sub>b</sub>, 52,8<sub>a</sub> ou <sub>b</sub>, 48,4<sub>c</sub>, 31,9, 31,1, 30,3, 29,7, 29,5, 29,34, 29,25, 29,17, 29,1, 28,9, 28,3, 27,5, 23,3, 22,9, 22,84, 22,81, 22,54, 22,45, 21,15, 21,08, 14,1, 14,0, 13,9, 13,7.

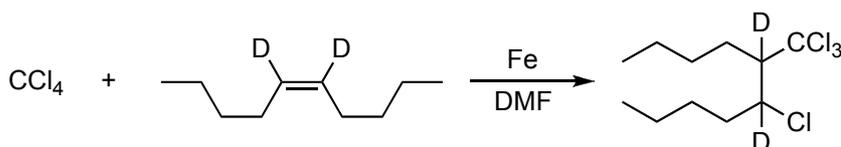
### 5,6-*d*<sub>2</sub>-Déc-5-ène



Une solution de 5 mL de 5-décyne (5,0 mL, 28 mmol), de Pd/CaCO<sub>3</sub>/AcOPb (catalyseur de Lindlar, 148 mg) et de quinoline (1 mL, 8,4 mmol) dans l'éther diéthylique (60 mL) est agité pendant 1,5 h à température ambiante sous une atmosphère de D<sub>2</sub> (1 bar). Le mélange réactionnel est filtré sur Célite® et la solution est séchée avec MgSO<sub>4</sub> et évaporée sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du *n*-hexane. Une huile (3,2 g, 81%) de 5,6-*d*<sub>2</sub>-déc-5-ène est obtenue.

**RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 2,1-1,9 (m, 4H), 1,4-1,2 (m, 8H), 1,0-0,8 (m, 6H).

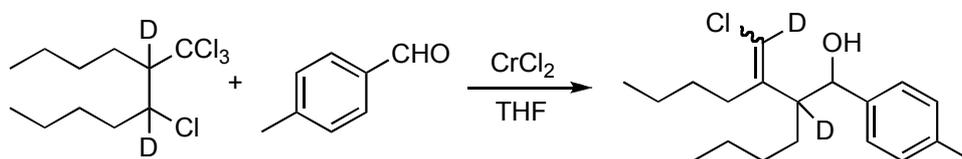
### 5-Chloro-6-trichlorométhyl-5,6-*d*<sub>2</sub>-décane (151-*d*<sub>2</sub>)



La procédure d'addition de Kharasch, décrite page 156, permet d'obtenir une huile incolore (48%) d'un mélange de diastéréoisomères de 5-chloro-6-trichlorométhyl-5,6-*d*<sub>2</sub>-décane **151-*d*<sub>2</sub>**.

**SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  297 [M+H]<sup>+</sup>, 314 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 2,3-1,3 (m, 12H), 0,90-0,99 (m, 6H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 103,0, 64,8 (t,  $J = 20$  Hz), 62,3 (t,  $J = 22$  Hz), 32,6, 31,9, 29,3, 27,4, 22,9, 22,0,14,0, 13,8.

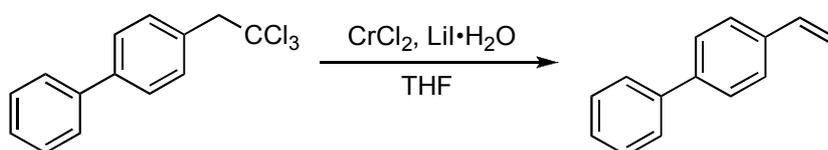
### 2-Butyl-3-(chloro-*d*<sub>1</sub>-méthylène)-2-*d*<sub>1</sub>-1-*p*-tolylheptan-1-ol (152-*d*<sub>2</sub>)



La procédure d'homoallylation, décrite page 155, permet d'obtenir une huile d'un mélange d'isomères de 2-butyl-3-(chloro-*d*<sub>1</sub>-méthylène)-2-*d*<sub>1</sub>-1-*p*-tolylheptan-1-ol **152-*d*<sub>2</sub>**.

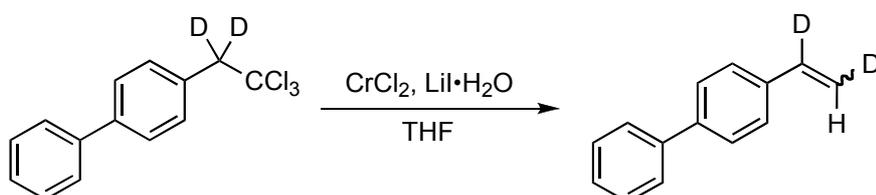
**SMBR** (ESI-TOF)  $m/z$  333 [M+Na]<sup>+</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,5-7,2 (m, 4H<sub>Ar</sub>), 4,64 (sl, 1H, CHOH<sub>c</sub>), 4,50 (sl, 1H, CHOH<sub>a/b</sub>), 2,34 (s, 3H<sub>ArMe</sub>), 2,0-0,7 (m, 22H, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 142,8, 142,7, 141,8, 140,3, 140,1, 139,7, 137,7, 137,6, 137,1, 129,2, 129,1, 129,0, 127,2, 127,0, 126,3, 125,6, 115,7 (t,  $J = 30$  Hz), 76,00, 75,95, 75,8, 54,0 (t,  $J = 19$  Hz), 52,4 (t,  $J = 20$  Hz), 48,0 (t,  $J = 20$  Hz), 32,1, 31,2, 30,4, 30,04, 30,02, 29,8, 29,6, 29,5, 29,4, 29,24, 29,20, 29,0, 28,3, 27,6, 23,5, 23,04, 22,98, 22,96, 22,8, 22,7, 22,6, 21,29, 21,27, 21,2, 14,0, 13,9, 13,8.

### 4-Vinylbiphényle (161)



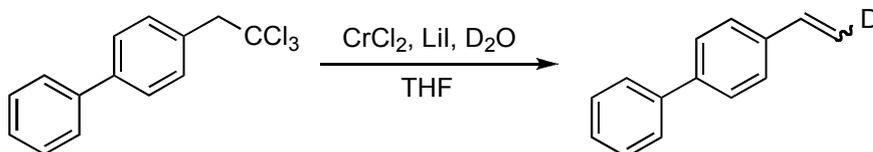
Une solution de 4-(2,2,2-trichloroéthyl)-biphényle **18** (143 mg, 0,5 mmol) dans le THF anhydre (2,0 mL) est additionnée à une suspension de CrCl<sub>2</sub> (368 mg, 3,0 mmol) et iodure de lithium hydraté (75 mg, 0,5 mmol) dans le THF (3,0 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 12 h à température ambiante, traité avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du *n*-hexane. Un solide blanc (81 mg, 90%) de 4-vinylbiphényle **161** est obtenu.

### 4-(1,2-*d*<sub>2</sub>-Vinyl)biphényle (161-*d*<sub>2</sub>)



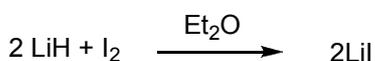
La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 158, permet d'obtenir un solide blanc d'un mélange d'isomères ( $E/Z = 70:30$ ) de 4-(1,2- $d_2$ -vinyl)biphényle **161- $d_2$** .

#### 4-(2- $d_1$ -Vinyl)biphényle (161- $d_1$ )



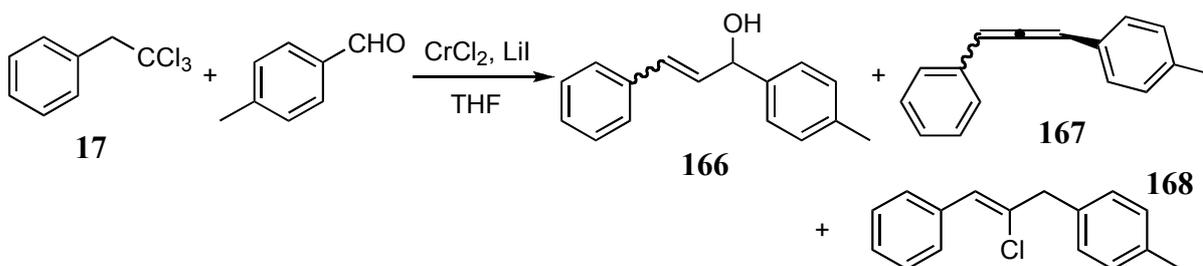
Une solution de 4-(2,2,2-trichloroéthyl)-biphényle **18** (143 mg, 0,5 mmol) dans le THF anhydre (2,0 mL) est additionnée à une suspension de  $\text{CrCl}_2$  (368 mg, 3,0 mmol), iodure de lithium anhydre (75 mg, 0,5 mmol) et oxyde de deuterium (9  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol) dans le THF (3,0 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 12 h à température ambiante, traité avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du *n*-hexane. Un solide blanc d'un mélange d'isomères ( $Z/E = 60:40$ ) de 4-(2- $d_1$ -vinyl)biphényle **161- $d_1$**  est obtenu.

#### Iodure de lithium



Sur un mélange d'hydrure de lithium (18 mg, 2,26 mmol) et de diiode (254 mg, 1,0 mmol), sous argon, est additionné goutte-à-goutte pendant 20 min de l'éther diéthylique anhydre (1,3 mL) à température ambiante. Puis de l'éther diéthylique anhydre (2,0 mL) est ajouté et le mélange est agité à reflux pendant 1,5 h. La solution surnageante est séparée de l'excès d'hydrure de lithium avec une seringue. La solution obtenue est évaporée sous pression réduite pour donner un solide jaune pâle d'iodure de lithium. La dissolution du résidu solide dans du THF (2,0 mL) permet d'obtenir une solution de LiI (1,0 M dans le THF).

#### 3-Phényl-1-*p*-tolyl-prop-2-énol (166) et 1-phényl-3-*p*-tolyl-1,2-propadiène (167)



Une solution de 2,2,2-trichloroéthyl-benzène **17** (105 mg, 0,5 mmol) dans le THF anhydre (2,0 mL) est additionnée à une suspension de CrCl<sub>2</sub> (368 mg, 3,0 mmol), iodure de lithium anhydre (1,0 M dans le THF, 0,5 mL, 0,5 mmol) et *p*-tolualdéhyde (90 µL, 0,75 mmol) dans le THF (2,5 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 12 h à température ambiante, traité avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (0:100 à 15:85). Une huile incolore (42 mg, 41%) de 1-phényl-3-*p*-tolyl-1,2-propadiène **167**, une huile incolore (6 mg, 5%) de 2-chloro-3-phényl-1-*p*-tolylpropényle **168** et une huile incolore (50 mg, 45%) d'un mélange d'isomères (*Z/E* = 80:20) de 3-phényl-1-*p*-tolyl-prop-2-énol **166** sont obtenues.

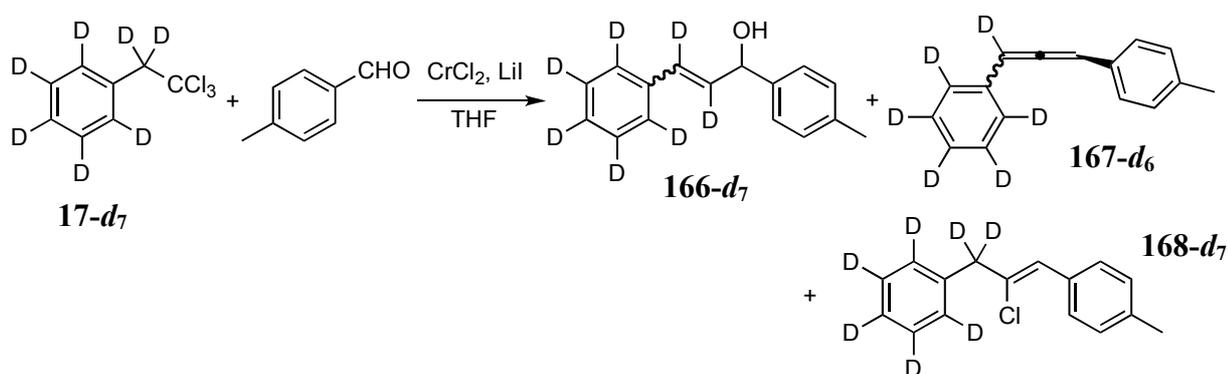
**(Z)-166.**<sup>287</sup> GC t<sub>R</sub> 9,08 min. SMBR (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 223, 207. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,40-7,18 (m, 9H), 6,70 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 5,96 (dd, *J*<sub>1</sub> = 11,3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,3 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,04 (sl, 1H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 140,4, 137,6, 136,6, 133,5, 131,2, 129,5, 129,0, 128,4, 127,5, 126,4, 70,0, 21,3.

**(E)-166.**<sup>287</sup> GC t<sub>R</sub> 9,20 min. SMBR (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 225, 209. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,40-7,18 (m, 9H), 6,70 (d, *J* = 15,9 Hz), 6,40 (dd, *J*<sub>1</sub> = 15,9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,3 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 6,3 Hz), 2,38 (s, 3H), 2,04 (sl, 1H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 140,0, 137,7, 136,7, 131,8, 130,4, 129,4, 129,3, 128,7, 127,8, 126,5, 75,1, 21,3.

**167.**<sup>288</sup> RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,39-7,23 (m, 7H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,60 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 207,7, 137,3, 134,0, 130,7, 129,6, 128,9, 127,4, 127,12, 127,06, 98,5, 98,4, 21,4.

**168.** SMBR (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 242, 244, 260, 262. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,33-7,26 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 137,7, 137,6, 132,7, 132,2, 129,2, 129,1, 129,0, 128,7, 127,0, 125,9, 47,4, 21,4.

### 3-(2,3,4,5,6-*d*<sub>5</sub>-Phényl)-2,3-*d*<sub>2</sub>-1-*p*-tolyl-prop-2-én-1-ol (**166-*d*<sub>7</sub>**) et 1,2,3,4,5-*d*<sub>5</sub>-6-(1-*d*<sub>1</sub>-3-*p*-Tolyl-propa-1,2-diényl)-benzène (**167-*d*<sub>6</sub>**)



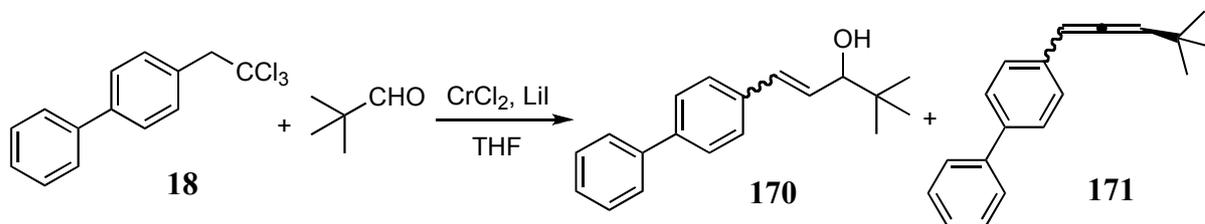
La procédure décrite page 160 permet d'obtenir le 1,2,3,4,5-*d*<sub>5</sub>-6-(1-*d*<sub>1</sub>-3-*p*-tolyl-propa-1,2-diényl)-benzène **167-*d*<sub>6</sub>**, le 1-(2-chloro-1,1-*d*<sub>2</sub>-3-*p*-tolyl-allyl)-2,3,4,5,6-*d*<sub>5</sub>-benzène **168-*d*<sub>7</sub>** et un mélange d'isomères (*Z/E* = 80:20) de 3-(2,3,4,5,6-*d*<sub>5</sub>-phényl)-2,3-*d*<sub>2</sub>-1-*p*-tolyl-prop-2-én-1-ol **166-*d*<sub>7</sub>**.

**166-*d*<sub>7</sub>**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,63 (s, 0,8H<sub>Z</sub>), 5,37 (s, 0,2H<sub>E</sub>), 2,38 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 140,4, 137,6, 129,5, 128,4, 126,4, 70,0, 21,3.

**167-*d*<sub>6</sub>**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,26 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,35 (s, 3H).

**168-*d*<sub>7</sub>**. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

### 1-Biphényl-4-yl-4,4-diméthylpent-1-èn-3-ol (**170**) et 4-(4,4-diméthylpenta-1,2-diényl)-biphényle (**171**)



La procédure décrite page 160 permet d'obtenir (8 mg, 7%) de 4-(4,4-diméthylpenta-1,2-diényl)-biphényle **171** et (86 mg, 65%) d'un mélange équimolaire d'isomères de 1-biphényl-4-yl-4,4-diméthylpent-1-èn-3-ol **170**.

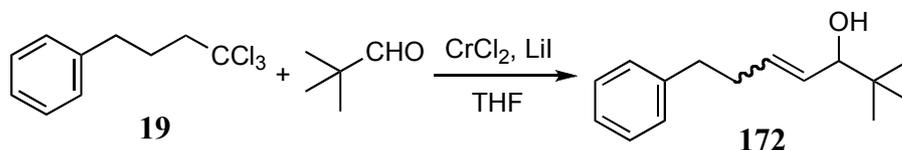
**170.**<sup>289,290</sup> T<sub>fus</sub> 70 °C. RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 25,6 (*Z*), 25,9 (*E*), 35,1 (*Z*), 35,5 (*E*), 74,9 (*Z*), 81,1 (*E*), 127,1, 127,4, 128,9, 129,4, 129,8, 131,1, 131,4, 132,2, 132,7, 135,9, 136,0, 140,0, 140,4, 140,8. SMBR (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 266, 249, 233. SMHR (EI) calculée pour C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O: *m/z* 266,1671, trouvée: 266,1650.

(*Z*)-**170**. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,66-7,35 (m, 9H), 6,71 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 11,9 Hz, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,78 (sl, 1H), 1,01 (s, 9H).

(*E*)-**170**. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,66-7,35 (m, 9H), 6,64 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J*<sub>1</sub> = 15,9, *J*<sub>2</sub> = 7,0 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,02 (s, 9H).

**171.**<sup>291</sup> T<sub>fus</sub> 58 °C (lit. 59-61 °C). SMBR (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 248. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,58-7,34 (m, 9H), 6,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,16 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 202,9, 139,6, 134,5, 132,2, 129,0, 127,7, 127,3, 127,1, 126,9, 107,1, 96,0, 33,0, 30,4.

### 2,2-Diméthyl-7-phényl-hept-4-èn-3-ol (**172**)



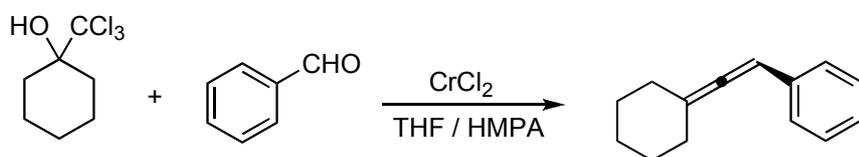
La procédure décrite page 160 permet d'obtenir (48 mg, 44%) d'un mélange d'isomères (*Z/E* = 64:36) de 2,2-diméthyl-7-phényl-hept-4-én-3-ol **172**.

**SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 217, 200. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,34-7,18 (m, 5H), 5,76-5,43 (m, 2H), 3,97 (d, *J* = 9,1 Hz, 0,64H<sub>Z</sub>), 3,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 0,36H<sub>E</sub>), 2,87-2,30 (m, 4H), 0,89 (s, 5,8H<sub>Z</sub>), 0,88 (s, 3,2H<sub>E</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 141,7, 132,6 (*E*), 132,1 (*Z*), 130,7 (*E*), 130,2 (*Z*), 128,7, 128,6, 128,4, 126,1 (*Z*), 125,9 (*E*), 81,1 (*E*), 74,9 (*Z*), 35,9 (*Z*), 35,8 (*E*), 35,0 (*Z*), 34,8 (*E*), 34,2 (*E*), 29,9 (*Z*), 25,8 (*E*), 25,6 (*Z*).

(*Z*)-**172**. GC *t<sub>R</sub>* 7,69 min.

(*E*)-**172** GC *t<sub>R</sub>* 7,77 min.

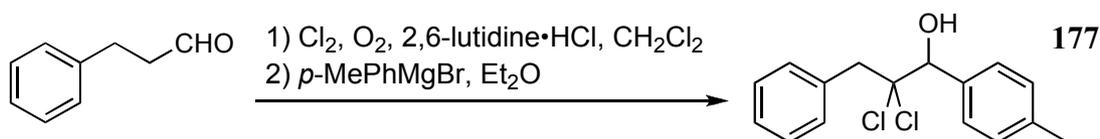
### 2-Cyclohexylidènevinylbenzène (**174**)



À une suspension de CrCl<sub>2</sub> (736 mg, 6,0 mmol) dans un mélange de THF (2,0 mL) et d'HMPA (1,0 mL) anhydres, est additionnée une solution de 1-trichlorométhylcyclohexanol **123** (218 mg, 1,0 mL) et de benzaldéhyde (204 μL, 2,0 mmol) dans le THF anhydre (2,0 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 1,5 h, puis refroidi à température ambiante, traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec du *c*-hexane. Une huile (37 mg, 20%) de 2-cyclohexylidènevinylbenzène **174** est obtenue.

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,36-7,28 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,03 (tt, *J*<sub>1</sub> = 2,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,9 Hz, 1H), 2,36-2,17 (m, 4H), 1,82-1,54 (m, 6H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 199,8, 136,3, 128,6, 126,6, 126,4, 106,6, 92,5, 31,4, 27,8, 26,3.

### 2,2-Dichloro-3-phényl-1-*p*-tolyl-propan-1-ol (**177**)



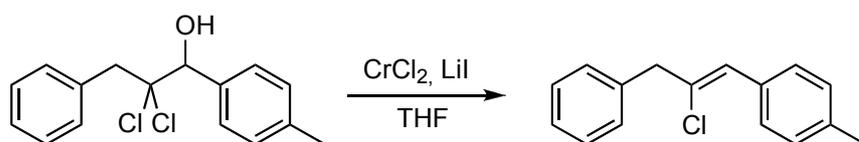
Une solution aqueuse d'HCl (37%, 0,2 mL, 2,5 mmol) est additionnée à de la 2,6-lutidine (262 μL, 2,25 mmol) à température ambiante.<sup>292</sup> Le chlorhydrate de 2,6-lutidine est ensuite séché sous pression réduite, puis dilué avec du dichlorométhane (5,0 mL). Dans la solution, on fait buller de l'oxygène en maintenant un débit faible et constant pendant la réaction. Puis on fait buller du dichlore gazeux pour saturer la solution. Le ballon est mis à l'abri de la lumière, chauffé à 50 °C et le

3-phénylpropionaldéhyde (2,0 mL, 14,9 mmol) est ajouté goutte-à-goutte pendant 10 min. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 min à 50 °C, puis refroidi à température ambiante et dilué avec de l'éther diéthylique. Le précipité de chlorhydrate de 2,6-lutidine qui se forme est filtré et la solution est concentrée sous pression réduite pour obtenir quantitativement une huile jaune (3,0 g) de 2,2-dichloro-3-phényl-propionaldéhyde. À des tournures de magnésium (270 mg, 11 mmol) et des cristaux de diiode, sous argon, sont ajoutés de l'éther diéthylique anhydre (5,0 mL) et du 4-bromotoluène (1,25 mL, 10 mmol). Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 1 h, puis refroidi à 0 °C avant d'ajouter goutte-à-goutte une solution de 2,2-dichloro-3-phényl-propionaldéhyde (2,03 g, 10 mmol) dans l'éther diéthylique anhydre (5,0 mL). Le mélange réactionnel est agité 1 h à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et extrait avec AcOEt (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (10:90). Une huile incolore (620 mg, 21%) de 2,2-dichloro-3-phényl-1-*p*-tolyl-propan-1-ol **177** est obtenue

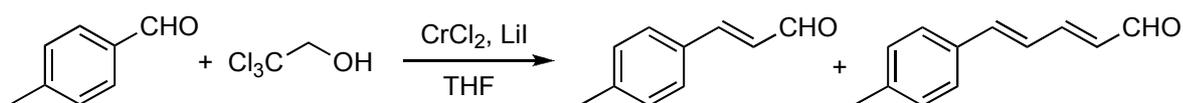
2,2-dichloro-3-phényl-propionaldéhyde. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9,34 (s, 1H), 7,37 (s, 5H), 3,62 (s, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 185,4, 132,6, 131,5, 128,4, 128,1, 87,4, 46,2.

**177. SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 276, 261, 259, 241, 243, 223, 221. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,56-7,27 (m, 9H), 5,06 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 14,0, 1H), 3,26 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 138,7, 134,2, 134,0, 131,7, 128,9, 128,6, 127,9, 127,6, 96,1, 80,7, 48,2, 21,3.

### 2-Chloro-3-phényl-1-*p*-tolylpropényle (**168**)



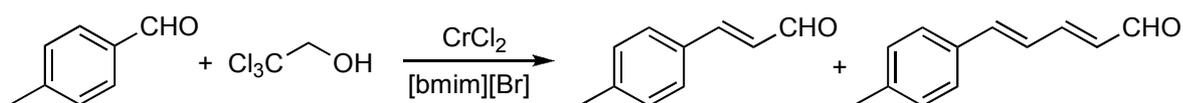
Une solution de 2,2-dichloro-3-phényl-1-*p*-tolyl-propan-1-ol **177** (148 mg, 0,5 mmol) dans le THF anhydre (2,0 mL) est additionnée à une suspension de CrCl<sub>2</sub> (184 mg, 1,5 mmol) et d'iodure de lithium anhydre (1,0 M dans le THF, 0,5 mL, 0,5 mmol) dans le THF (2,5 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 12 h à température ambiante, traité avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du produit brut indique la formation d'environ 2% de 2-chloro-3-phényl-1-*p*-tolylpropényle **168**. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du produit brut, après le traitement de 2,2-dichloro-3-phényl-1-*p*-tolyl-propan-1-ol **177** dans les mêmes conditions pendant 12 h à reflux, indique la formation d'environ 40% de 2-chloro-3-phényl-1-*p*-tolylpropényle **168**.

**(E)-3-*p*-Tolylpropénal et (E,E)-5-*p*-tolylpenta-2,4-diéнал (179)**

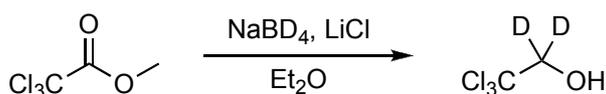
Dans une suspension de  $\text{CrCl}_2$  (368 mg, 3,0 mmol) et d'iodure de lithium anhydre (1,0 M dans le THF, 0,5 mL, 0,5 mmol) dans le THF (5,0 mL), sont additionnés le *p*-tolualdéhyde (60  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol) et le 2,2,2-trichloroéthanol<sup>49</sup> (145  $\mu\text{L}$ , 1,5 mmol), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 3 h à reflux, traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées sur Florisil® et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (10:90). Une huile (40 mg, 75%) d'un mélange (75:25) de (*E*)-3-*p*-tolyl-propénal et (*E,E*)-5-*p*-tolyl-penta-2,4-diéнал est obtenue.

(*E*)-3-*p*-Tolyl-propénal. **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1685. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  147  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,47-7,20 (m, 5H), 6,67 (dd,  $J_1 = 16,0$ ,  $J_2 = 8,0$  Hz, 1H), 2,38 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 193,8, 153,0, 142,1, 131,4, 129,9, 128,6, 127,8, 21,6.

(*E,E*)-5-*p*-Tolyl-penta-2,4-diéнал. **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1683. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  173  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9,59 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,42-6,97 (m, 7H), 6,24 (dd,  $J_1 = 15,0$ ,  $J_2 = 8,0$  Hz, 1H), 2,36 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 193,6, 152,4, 142,6, 140,1, 132,9, 131,1, 129,7-127,5, 125,2, 21,4.

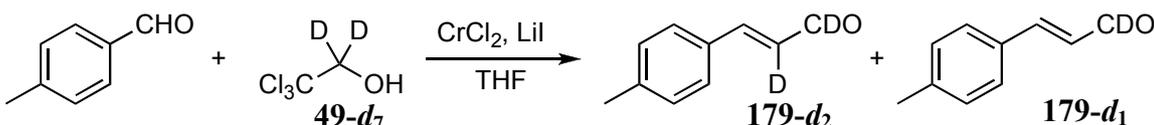
**Vinylogation d'aldéhyde dans un liquide ionique**

Dans une suspension de  $\text{CrCl}_2$  (512 mg, 4,1 mmol) dans le bromure de 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium anhydre (2,0 mL), sont additionnés le *p*-tolualdéhyde (41  $\mu\text{L}$ , 0,34 mmol) et le 2,2,2-trichloroéthanol (100  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 12 h à 65  $^\circ\text{C}$ , puis traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées sur Florisil® et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (10:90). Une huile incolore (9 mg, 18%) de (*E*)-3-*p*-tolyl-propénal est obtenue.

**2,2,2-Trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol (**49- $d_2$** )**

NaBD<sub>4</sub> (2,0 g, 50 mmol) est additionné par portion à une solution de trichloroacétate de méthyle (3,0 mL, 24,4 mmol) et chlorure de lithium (2,2 g, 50,0 mmol) dans l'éther diéthylique anhydre (100 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 12 h à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. Les fractions organiques sont combinées et séchées avec MgSO<sub>4</sub>. Le produit brut est distillé sous pression réduite ( $T_{\text{eb}} = 70\text{ °C} / 25\text{ mmHg}$ ) et une huile incolore (2,8 g, 77%) de 2,2,2-trichloroéthan-1,1- $d_2$ -ol **49- $d_2$**  est obtenue.

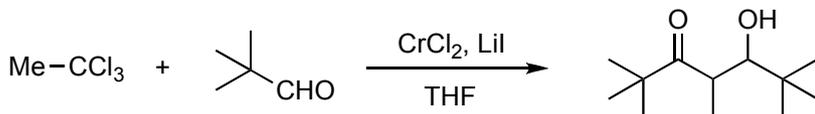
**145- $d_2$** . RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3,24 (sl, 1H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 99,2, 75,9 (quint). RMN <sup>1</sup>H (46 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4,14 (sl).

**(*E*)-3-*p*-Tolyl-1,2- $d_2$ -propénal (**179- $d_2$** ) et (*E*)-3-*p*-tolyl-propén-1- $d$ -al (**179- $d_1$** )**

La procédure de vinylogation, décrite page 164, permet d'obtenir (23 mg, 37%) un mélange (2:1) d'aldéhydes marqués au deutérium : le (*E*)-3-*p*-tolyl-1,2- $d_2$ -propénal **179- $d_2$**  et le (*E*)-3-*p*-tolyl-propén-1- $d$ -al **179- $d_1$** .

**179- $d_2$** . SMBR (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  149 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,47-7,20 (m, 5H), 2,38 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 193,6 (t,  $J = 26\text{ Hz}$ ), 153,2, 142,0, 131,4, 129,9, 128,7, 127,7 (t,  $J = 3,7\text{ Hz}$ ), 21,7. RMN <sup>2</sup>H (46 MHz, CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  (ppm) 9,61 (m, 1D), 6,64 (m, 1D).

**179- $d_1$** . RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,47-7,20 (m, 5H), 6,67 (d,  $J = 16,2\text{ Hz}$ , 1H), 2,38 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 153,2, 142,0, 131,4, 129,9, 128,7, 127,8, 21,6. RMN <sup>2</sup>H (46 MHz, CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  (ppm) 9,61 (m, 1D).

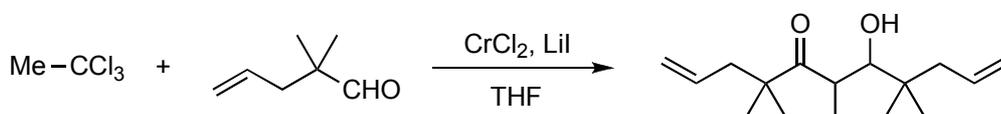
**5-Hydroxy-2,2,4,6,6-pentaméthylheptan-3-one (**189**)**

Dans une suspension de CrCl<sub>2</sub> (615 mg, 5,0 mmol), d'iodure de lithium anhydre (1,0 M dans le THF, 1,0 mL, 1,0 mmol) et de pivaldéhyde (110  $\mu$ L, 1,0 mmol) dans le THF (5,0 mL), est additionné du 1,1,1-trichloroéthane **187** (100  $\mu$ L, 1,0 mmol) à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 12 h à température ambiante, traité avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une

solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Une huile (78 mg, 78%) d'un mélange d'isomères (*like/unlike* = 84:16) de 5-hydroxy-2,2,4,6,6-pentaméthylheptan-3-one **189** est obtenue.

*like-189* (*érythro*).<sup>127</sup> GC  $t_R$  5,15 min. SMBR (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  183  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ , 201  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3,36 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 1,17 (s, 9H), 1,10 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,97 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 222,7, 77,7, 45,1, 39,1, 35,9, 27,3, 26,2, 12,0.  
*unlike-189* (*thréo*). GC  $t_R$  5,25 min. SMBR (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  183  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ , 201  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3,21-3,30 (m, 2H), 1,27 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,91 (s, 9H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 224,8, 84,7, 45,4, 39,0, 36,0, 27,5, 26,8, 19,6.

### 7-Hydroxy-4,4,6,8,8-pentaméthyl-undéca-1,10-diène-5-one (**191**)

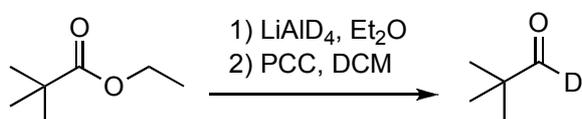


La procédure décrite page 165 permet d'obtenir (73 mg, 58%) d'un mélange d'isomères (*like/unlike* = 90:10) de 7-hydroxy-4,4,6,8,8-pentaméthyl-undéca-1,10-diène-5-one **191**. La stéréochimie est attribuée par analogie avec le composé **189**.

*like-191*. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,91-5,61 (m, 2H), 5,10-5,02 (m, 4H), 3,36 (s, 1H), 3,32 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 2,28-2,19 (m, 3H), 1,98 (dd,  $J_1 = 13,5$  Hz,  $J_2 = 7,5$  Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 222,0, 135,3, 134,0, 118,5, 117,5, 75,9, 48,4, 44,7, 43,5, 39,2, 38,8, 24,2, 24,1, 24,0, 23,9, 12,0.

*unlike-191*. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,91-5,63 (m, 2H), 5,11-5,01 (m, 4H), 3,38 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 3,31-2,20 (m, 1H), 2,33-2,14 (m, 3H), 1,97 (dd,  $J_1 = 13,5$  Hz,  $J_2 = 7,3$  Hz, 1H), 1,26 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 0,88 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 223,2, 135,3, 134,2, 118,5, 117,5, 82,9, 48,5, 44,4, 43,9, 39,3, 38,9, 24,9, 24,7, 24,1, 23,5, 19,2.

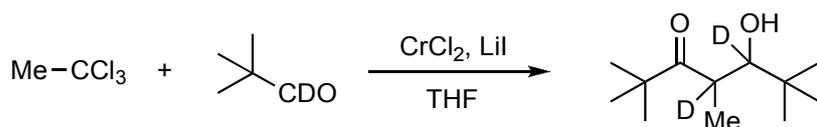
### 2,2-Diméthylpropan-1-*d*-al (**169-d<sub>1</sub>**)



La procédure de réduction par  $\text{LiAlD}_4$ , décrite page 128, permet d'obtenir (442 mg, 49%) de 1,1- $d_2$ -2,2-diméthylpropanol (composé volatil). Un mélange de 1,1- $d_2$ -2,2-diméthylpropanol (442 mg, 4,9 mmol) et PCC (1,5 g, 7,0 mmol) dans le dichlorométhane est agité 4 h de 0 °C à température ambiante, sous argon. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu distillé pour donner le 2,2-diméthylpropan-1- $d$ -al **169** (composé volatil).

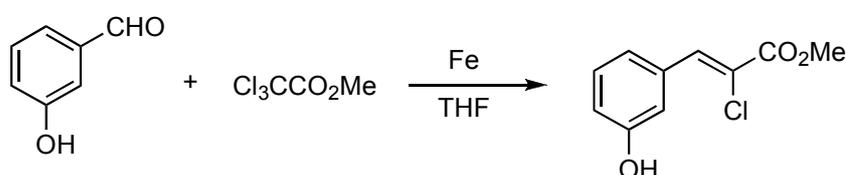
1,1- $d_2$ -2,2-diméthylpropanol. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1,56 (sl, 1H), 0,91 (s, 9H).

**169-d<sub>1</sub>**.  $T_{eb}$  75 °C.

**4,5-*d*<sub>2</sub>-5-Hydroxy-2,2,4,6,6-pentaméthylheptan-3-one (189-*d*<sub>2</sub>)**

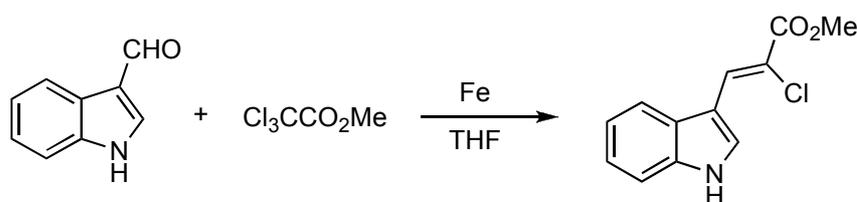
La procédure décrite page 165 permet d'obtenir le 4,5-*d*<sub>2</sub>-5-hydroxy-2,2,4,6,6-pentaméthylheptan-3-one **189-*d*<sub>2</sub>**.

**GC** *t*<sub>R</sub> 5,15 min. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3,18 (sl, 1H), 1,18 (s, 9H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H). **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+MeOD) δ (ppm) 1,14 (s, 9H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).

**(*Z*)-2-Chloro-3-(3-hydroxyphényl)acrylate de méthyle (206)**

À une suspension de poudre de fer (-325 mesh; 560 mg, 10,0 mmol) dans le THF anhydre (8,0 mL), est additionnée une solution de trichloroacétate de méthyle (131 μL, 1,1 mmol) et de 3-hydroxybenzaldéhyde (123 mg, 1,0 mmol) dans le THF (2,0 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 h à température ambiante, puis traité avec de l'eau. Le mélange obtenu est filtré et le filtrat extrait avec de l'éther diéthylique (3 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane. Un solide (188 mg, 89%) de (*Z*)-2-chloro-3-(3-hydroxyphényl)acrylate de méthyle **206** est obtenue.

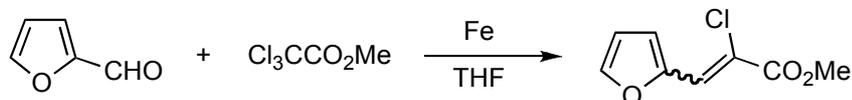
**SMHR** (IC, CH<sub>4</sub>) calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: *m/z* 212,0240, trouvée: 212,0241. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,30 (sl, 1H), 3,90 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 164,7, 156,0, 137,6, 134,3, 130,0, 129,9, 123,8, 118,0, 117,3, 53,9.

**(*Z*)-2-Chloro-3-(1*H*-indol-2-yl)prop-2-énoate de méthyle (210)**

La procédure de réduction avec Fe<sup>0</sup>, décrite page 167, permet d'obtenir un solide orange (65%) de (*Z*)-2-chloro-3-(1*H*-indol-2-yl)prop-2-énoate de méthyle **210**<sup>135</sup> et le carboxaldéhyde de 3-indolyle **209** (32%) n'ayant pas réagit.

GC  $t_R$  10,83 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  (intensité relative) 235 [M]<sup>+</sup> (100), 236 (37), 237 (42), 238 (12).

**(Z)-2-Chloro-3-furan-2-ylprop-2-énoate de méthyle (212)**



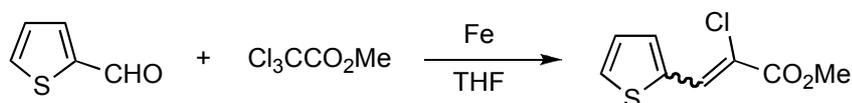
La procédure de réduction avec Fe<sup>0</sup>, décrite page 167, permet d'obtenir une huile jaune pâle (90%) d'un mélange d'isomères (*Z/E* = 80:20) de (*Z*)-2-chloro-3-furan-2-ylprop-2-énoate de méthyle **212**.

**SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  (intensité relative) 186 [M]<sup>+</sup> (100), 187 (32), 188 (29), 189 (10). **SMHR** (IC, CH<sub>4</sub>) calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>:  $m/z$  187,0162, trouvée: 187,0146.

(*Z*)-**212**. GC  $t_R$  6,23 min. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,82 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,86 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163,9, 149,7, 145,3, 126,1, 119,1, 117,4, 113,1, 53,6.

(*E*)-**212**. GC  $t_R$  5,58 min. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,45 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,86 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163,9, 148,9, 144,8, 127,4, 119,1, 116,5, 112,9, 53,2.

**(Z)-2-Chloro-3-thiophén-2-ylprop-2-énoate de méthyle (214)**



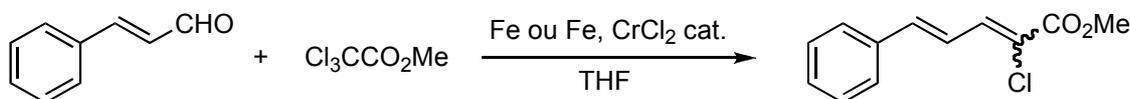
La procédure de réduction avec Fe<sup>0</sup>, décrite page 167, permet d'obtenir des cristaux *translucides* (99%) d'un mélange d'isomères (*Z/E* = 85:15) de (*Z*)-2-chloro-3-thiophén-2-ylprop-2-énoate de méthyle **214**.

**T<sub>fus</sub>** 70-71 °C. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  (intensité relative) 202 [M]<sup>+</sup> (100), 203 (35), 204 (42), 205 (13). **SMHR** (IC, CH<sub>4</sub>) calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>:  $m/z$  202,9934, trouvée: 202,9972. **AE** calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>2</sub>S (%): C 47,4, H 3,5, Cl 17,5, S 15,8; trouvée: C 48,1, H 3,7, Cl 17,7, S 15,6.

(*Z*)-**214**.<sup>293</sup> GC  $t_R$  7,57 min. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,15 (s, 1H) 7,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,0, *J*<sub>2</sub> = 3,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163,6, 136,6, 134,3, 131,6, 131,0, 127,1, 118,7, 53,2.

(*Z*)-**214**.<sup>293</sup> GC  $t_R$  6,86 min. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,15 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,0, *J*<sub>2</sub> = 3,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 163,6, 135,5, 134,3, 132,0, 131,1, 126,8, 116,5, 52,8.

**(4E)-2-Chloro-5-phénylprop-2,4-diénoate de méthyle (216)**



La procédure de réduction avec  $\text{Fe}^0$ , décrite page 167, permet d'obtenir un solide jaune (89%) d'un mélange d'isomères ( $Z/E = 86:14$ ) de (4*E*)-2-chloro-5-phénylpent-2,4-diénoate de méthyle.

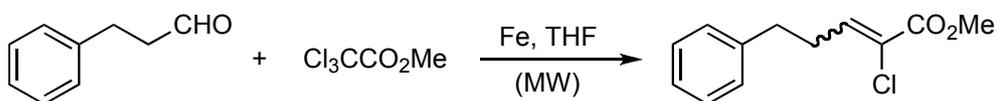
À une suspension de poudre de fer (-325 mesh; 560 mg, 10,0 mmol) et de  $\text{CrCl}_2$  (25 mg, 0,2 mmol) dans le THF anhydre (8,0 mL), est additionnée une solution de trichloroacétate de méthyle (131  $\mu\text{L}$ , 1,1 mmol) et de cinnamaldéhyde (126  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol) dans le THF (2,0 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 h à 55 °C, puis refroidi à température ambiante et traité avec de l'eau. Le mélange obtenu est filtré et le filtrat extrait avec de l'éther diéthylique (3  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane. Un solide jaune (191 mg, 86%) de (2*Z*,4*E*)-2-chloro-5-phénylpent-2,4-diénoate de méthyle **216** est obtenue.

$T_{\text{fus}}$  47-48 °C. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  (intensité relative). 222  $[\text{M}]^+$  (100), 223 (83), 224 (47), 225 (33). **SMHR** (IC,  $\text{CH}_4$ ) calculée pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  223,0526, trouvée: 223,0572. **AE** calculée pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_2$  (%): C 64,7, H 5,0, Cl 15,9; trouvée: 65,1, H 5,2, Cl 15,3.

(2*Z*,4*E*)-**216**.  $^{135}\text{GC}$   $t_{\text{R}}$  8,67 min.

(2*E*,4*E*)-**216**. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,88 (dd,  $J = 11,5, 15,6$  Hz, 1H), 7,70-7,00 (m, 6H), 6,79 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 163,1, 142,5, 141,5, 136,0, 129,3, 128,9, 127,6, 124,0, 120,6, 52,7.

### 2-Chloro-5-phényl-pent-2-énoate de méthyle (**217**)



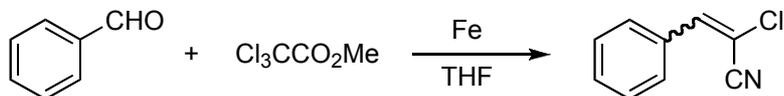
La procédure de réduction avec  $\text{Fe}^0$ , décrite page 167, permet d'obtenir une huile incolore (95%) d'un mélange d'isomères ( $Z/E = 94:6$ ) de 2-chloro-5-phényl-pent-2-énoate de méthyle **217**.

À une suspension de poudre de fer (-325 mesh; 560 mg, 10,0 mmol) dans un tube, est additionné le THF anhydre (1,0 mL), le trichloroacétate de méthyle (300  $\mu\text{L}$ , 2,5 mmol) et l'hydrocinnamaldéhyde (132 mg, 1,0 mmol), à température ambiante sous argon. Le tube est scellé et le mélange réactionnel est agité pendant 20 min à 130°C. Le mélange obtenu est filtré et le filtrat extrait avec de l'éther diéthylique (3  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane. Une huile incolore (170 mg, 76%) d'un mélange d'isomères ( $Z/E = 84:16$ ) de 2-chloro-5-phényl-pent-2-énoate de méthyle **217** est obtenue.

(*Z*)-**217**.  $^{135}\text{GC}$   $t_{\text{R}}$  7,90 min. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,18 (m, 5H), 7,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,80 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,72-2,64 (m, 2H).

(*E*)-**217**. GC  $t_R$  7,64 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  (intensité relative) 224 [M]<sup>+</sup> (100), 223 (18), 226 (27), 225 (5). **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,34-7,18 (m, 5H), 6,50 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,88-2,70 (m, 4H).

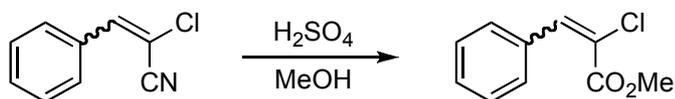
### 2-Chloro-3-phénylacrylonitrile (**230**)



La procédure de réduction avec Fe<sup>0</sup>, décrite page 167, permet d'obtenir une huile incolore (77%) d'un mélange d'isomères (*E/Z* = 75:25) de 2-chloro-3-phénylacrylonitrile **230**. La stéréochimie est attribuée en convertissant le nitrile en ester méthylique.

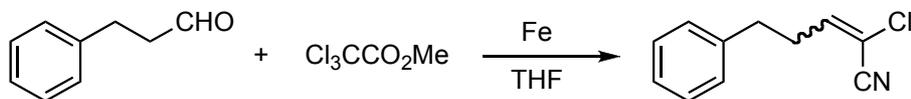
(*E*)-**230**. <sup>136,294</sup> GC  $t_R$  6,06 min.

(*Z*)-**230**. <sup>136,294</sup> GC  $t_R$  6,37 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  (intensité relative) 163 [M]<sup>+</sup> (100), 164 (11), 165 (21), 166 (5).



À une solution d'isomères (75:25) de 2-chloro-3-phénylacrylonitrile **230** (41 mg, 0,25 mmol) dans le méthanol (1,0 mL), à 0 °C sous argon, est ajouté goutte-à-goutte de l'acide sulfurique (1,0 mL). Le mélange réactionnel est agité 2 jours à reflux, puis refroidi à température ambiante, traité avec une solution aqueuse d'hydrogencarbonate de sodium et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est analysé par RMN <sup>1</sup>H et GC/MS, indiquant la formation d'un mélange d'isomères (41%, *Z/E* = 71:29) de 2-chloro-3-phénylacrylate de méthyle **202** avec un mélange d'isomères (59%, *E/Z* = 95:5) de 2-chloro-3-phénylacrylonitrile **230**.

### 2-Chloro-5-phénylpent-2-ènenitrile (**231**)

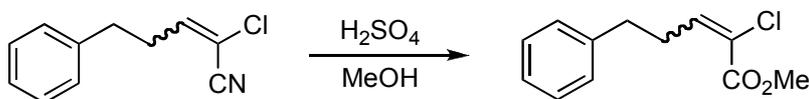


La procédure de réduction avec Fe<sup>0</sup>, décrite page 167, permet d'obtenir une huile incolore (89%) d'un mélange d'isomères (*E/Z* = 60:40) de 2-chloro-5-phénylpent-2-ènenitrile **231**. La stéréochimie est attribuée en convertissant le nitrile en ester méthylique.

**SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  (intensité relative) 191 [M]<sup>+</sup> (100), 192 (75), 193 (29), 194 (26).

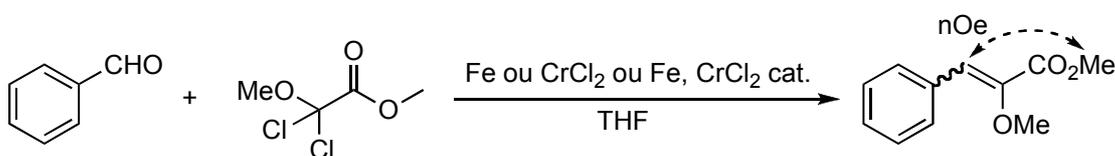
(*E*)-**231**. <sup>136</sup> GC  $t_R$  6,98 min. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,41-7,22 (m 5H), 6,68 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 2,88-2,71 (m, 4H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 147,1, 139,6, 128,7-126,6 (5C), 115,1, 104,6, 33,2, 30,8.

(*Z*)-**231**.<sup>136</sup> GC  $t_R$  6,70 min. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,41-7,22 (m, 5H), 6,60 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 2,88-2,71 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 148,4, 139,3, 128,7-126,6 (5C), 113,4, 103,0, 34,2, 33,0.



La procédure de méthanolyse, décrite page 170, permet d'obtenir un mélange d'isomères (65%, *Z/E* = 70:30) de 2-chloro-5-phényl-pent-2-énoate de méthyle **217** et le (*E*)-2-chloro-5-phénylpent-2-énitrile **231** (35%).

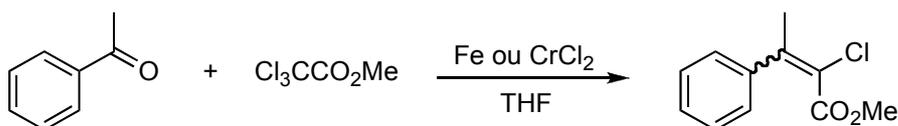
### 2-Méthoxy-3-phénylacrylate de méthyle (**233**)



À une suspension de CrCl<sub>2</sub> (368 mg, 3,0 mmol) dans le THF anhydre (3,0 mL), est additionnée une solution de dichlorométhoxyacétate de méthyle (76 μL, 0,6 mmol) et de benzaldéhyde (51 μL, 0,5 mmol) dans le THF (2,0 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h à température ambiante, puis traité avec de l'eau et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (2:8). Une huile (88 mg, 92%) d'un mélange (*Z/E* = 97:3) de 2-méthoxy-3-phénylacrylate de méthyle **233** est obtenue. Les procédures de réduction avec Fe<sup>0</sup> et CrCl<sub>2</sub> catalytique, décrites pages 167 et 169, permettent d'obtenir une huile (25% et 77% respectivement) de 2-méthoxy-3-phénylacrylate de méthyle **233**.

(*Z*)-**233**.<sup>295</sup> RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,79-7,73 (m, 2H), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 165,0, 145,6, 133,4, 130,2, 129,1, 128,7, 124,2, 59,3 (OCH<sub>3</sub>), 52,2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### 2-Chloro-3-phénylbut-2-énoate de méthyle (**243**)



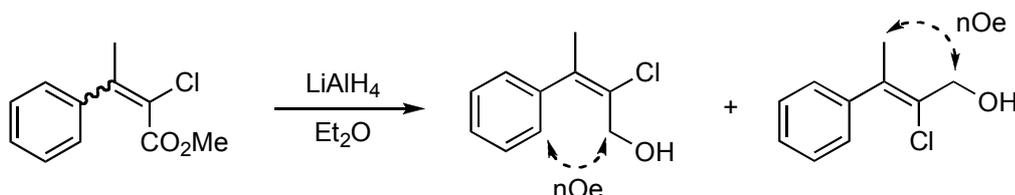
Les procédures de réduction avec Fe<sup>0</sup> et CrCl<sub>2</sub>, décrites pages 167 et 171, permettent d'obtenir un solide blanc (80% et 90% respectivement) d'un mélange d'isomères (*E/Z* = 95:5 et 80:20

respectivement) de 2-chloro-3-phénylbut-2-énoate de méthyle **243**. La stéréochimie est attribuée par spectroscopie RMN 2D (nOe) de l'alcool obtenu par réduction.

**AE** calculée pour C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub> (%): C 62,7, H 5,3, Cl 16,8; trouvée: C 63,2, H 5,6, Cl 16,8.

(*E*)-**243**. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,40-7,30 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

(*Z*)-**243**. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,40-7,30 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

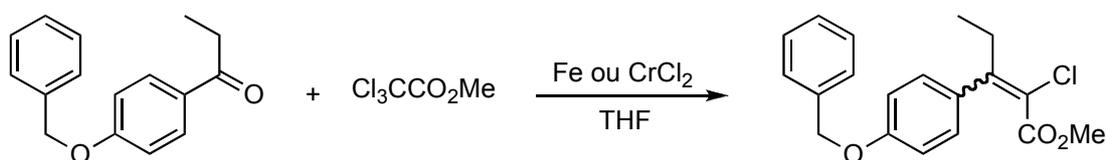


LiAlH<sub>4</sub> (19 mg, 0,5 mmol) est ajouté par portion à une solution d'un mélange d'isomères (80:20) de 2-chloro-3-phénylbut-2-énoate de méthyle **243** (105 mg, 0,5 mmol) dans l'éther diéthylique anhydre (5,0 mL), à 0 °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité 20 min à 0 °C, puis traité avec une solution aqueuse d'HCl (5%) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane. Une huile incolore (68 mg, 74%) de (*E*)-2-chloro-3-phénylbut-2-én-1-ol et une huile incolore (16 mg, 18%) de (*Z*)-2-chloro-3-phénylbut-2-én-1-ol sont obtenues. La stéréochimie est attribuée par spectroscopie RMN 2D (nOe).

Isomère majoritaire: (*E*)-2-chloro-3-phénylbut-2-én-1-ol. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,19-7,39 (m, 5H), 4,16 (s, 2H), 2,21 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 140,6, 137,2, 131,0, 128,6, 127,9, 127,8, 64,0, 22,7.

Isomère minoritaire: (*Z*)-2-chloro-3-phénylbut-2-én-1-ol. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,42-7,24 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 2,17 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 141,9, 136,0, 128,6, 128,4, 127,8, 127,5, 63,5, 21,4.

### 2-Chloro-3-(4-benzyloxyphényl)pent-2-énoate de méthyle (**245**)

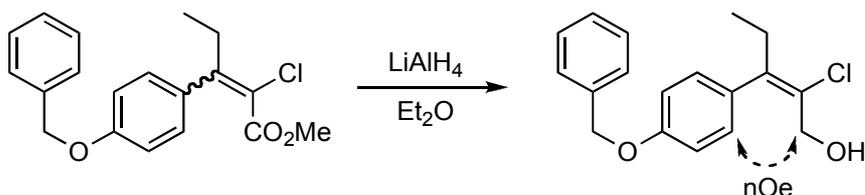


Les procédures de réduction avec Fe<sup>0</sup> et CrCl<sub>2</sub>, décrites pages 167 et 171, permettent d'obtenir un solide blanc (82% et 80% respectivement) d'un mélange d'isomères (*E/Z* = 97:3 et 88:12 respectivement) de 2-chloro-3-(4-benzyloxyphényl)pent-2-énoate de méthyle **245**. La stéréochimie est attribuée par spectroscopie RMN 2D (nOe) de l'alcool obtenu par réduction.

$T_{\text{fus}}$  55-56 °C.

(*E*)-**245**.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,44-7,37 (m, 5H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,69 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,02 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 165,0, 158,7, 151,1, 136,9, 132,0, 128,7, 128,2, 127,7, 119,0, 114,7, 70,1, 52,6, 30,1, 11,2.

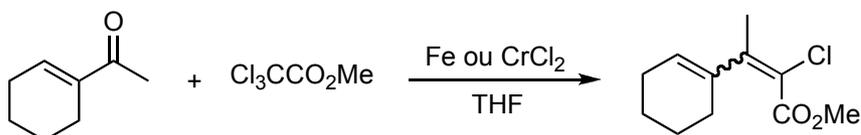
(*Z*)-**245**.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,47-7,34 (m, 5H), 7,18 (dd,  $J_1 = 1,9$ ,  $J_2 = 6,6$  Hz, 2H), 7,02 (dd,  $J_1 = 1,9$ ,  $J_2 = 6,6$  Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,78 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,01 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 164,8, 158,7, 153,6, 137,0, 132,3, 129,2, 128,8, 128,2, 127,7, 115,0, 114,7, 70,2, 52,9, 30,0, 12,8.



La procédure de réduction par  $\text{LiAlH}_4$ , décrite page 172, permet d'obtenir un solide blanc (95%) de (*E*)-2-chloro-3-(4-benzyloxyphényl)pent-2-én-1-ol.

$T_{\text{fus}}$  89-90 °C.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,46-7,36 (m, 5H), 7,13 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,99 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,62 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,26 (sl, 1H), 1,00 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 158,4, 142,5, 136,9, 131,7, 129,9, 129,6, 128,7, 128,1, 127,6, 114,8, 70,1, 64,1, 29,3, 11,6.

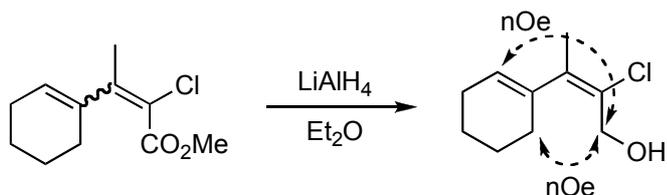
### 2-Chloro-3-(cyclohexén-2-yl)but-2-énoate de méthyle (**247**)



Les procédures de réduction avec  $\text{Fe}^0$  et  $\text{CrCl}_2$ , décrites pages 167 et 171, permettent d'obtenir une huile jaune pâle (77% et 95% respectivement) d'un mélange d'isomères ( $E/Z = 90:10$  et  $70:30$  respectivement) de 2-chloro-3-(cyclohexén-2-yl)but-2-énoate de méthyle **247**. La stéréochimie est attribuée par spectroscopie RMN 2D (nOe) de l'alcool obtenu par réduction.

(*E*)-**247**. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  (intensité relative) 214  $[\text{M}]^+$  (100), 215 (31), 216 (30,  $\text{M}^+$ ), 217 (10).  $\text{RMN}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,44-5,39 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,71-1,52 (m, 4H).  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 165,0, 148,6, 138,9, 124,3, 118,2, 52,3, 26,9, 25,3, 22,6, 21,8, 20,3.

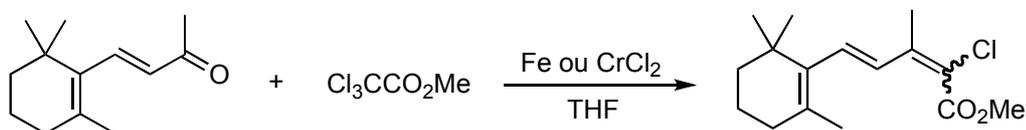
(*Z*)-**247**.  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,52-5,49 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 4H), 1,75-1,56 (m, 4H).



La procédure de réduction par  $\text{LiAlH}_4$ , décrite page 172, permet d'obtenir une huile (68%) de (*E*)-2-chloro-3-cyclohex-1-énylbut-2-én-1-ol.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,50-5,47 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,08-2,01 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,69-1,57 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 139,6, 137,7, 129,3, 125,6, 63,9, 27,8, 25,2, 22,8, 22,0, 19,5.

#### (4*E*)-2-Chloro-3-méthyl-5-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)-penta-2,4-diénoate de méthyle (**249**)

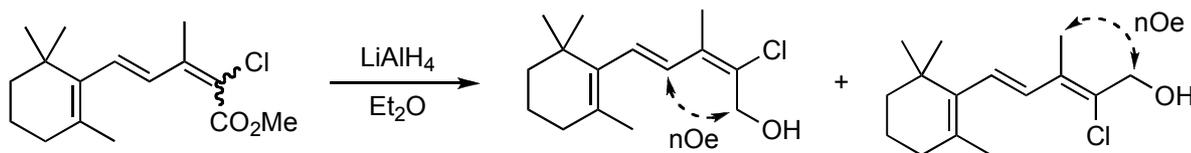


Les procédures de réduction avec  $\text{Fe}^0$  et  $\text{CrCl}_2$ , décrites pages 167 et 171, permettent d'obtenir une huile jaune (63% et 85% respectivement) d'un mélange d'isomères (*E/Z* = 85:15 et 80:20 respectivement) de (4*E*)-2-chloro-3-méthyl-5-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)-penta-2,4-diénoate de méthyle **249**. La stéréochimie est attribuée par spectroscopie RMN 2D (nOe) de l'alcool obtenu par réduction.

**SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  (intensité relative) 282  $[\text{M}]^+$  (54), 283 (12), 284 (21), 285 (4). **AE** calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClO}_2$  (%): C 68,0, H 8,2, Cl 12,5; trouvée: C 67,7, H 8,4, Cl 12,7.

(2*E*,4*E*)-**249**. **GC**  $t_R$  9,02 min. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,15 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,05 (s, 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 164,1, 145,2, 137,3, 134,1, 131,9, 130,0, 119,8, 52,6, 39,7, 34,2, 33,3, 29,0, 21,7, 19,2, 17,5.

(2*Z*,4*E*)-**249**. **GC**  $t_R$  9,23 min. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 6,86 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,06 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,06 (s, 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 164,9, 143,3, 137,5, 136,0, 132,5, 131,3, 118,4, 52,7, 39,8, 34,3, 33,4, 29,1, 21,9, 19,2, 16,3.

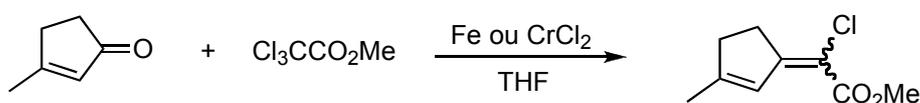


La procédure de réduction par  $\text{LiAlH}_4$ , décrite page 172, permet d'obtenir une huile (63%) d'un mélange d'isomères de (4*E*)-2-chloro-3-méthyl-5-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)penta-2,4-dien-1-ol.

Isomère majoritaire: (2*E*,4*E*)-2-chloro-3-méthyl-5-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)penta-2,4-dien-1-ol. **RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6,38 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,68-1,43 (m, 4H), 1,01 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 137,7, 133,7, 131,6, 130,5, 130,0, 128,9, 62,8, 39,5, 34,3, 33,0, 29,0, 21,8, 19,3, 16,5.

Isomère minoritaire: (2*Z*,4*E*)-2-chloro-3-méthyl-5-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)penta-2,4-dien-1-ol. **RMN <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6,71 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,74-1,44 (m, 4H), 1,04 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 137,6, 131,7, 131,5, 131,1, 130,5, 129,4, 63,9, 39,7, 34,3, 33,2, 29,0, 21,8, 19,3, 14,7.

### 2-Chloro-2-(3-méthylcyclopent-2-énylidène)acétate de méthyle (251)



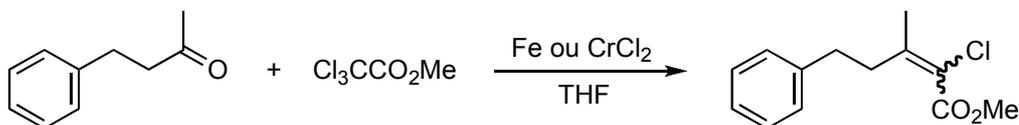
Les procédures de réduction avec Fe<sup>0</sup> et CrCl<sub>2</sub>, décrites pages 167 et 171, permettent d'obtenir un solide blanc (95% et 76% respectivement) d'un mélange d'isomères (60:40 et 50:50 respectivement) de 2-chloro-2-(3-méthylcyclopent-2-énylidène)acétate de méthyle **251**. La stéréochimie ne peut pas être attribuée par spectroscopie RMN 2D (nOe) de l'alcool obtenu par réduction, car celui-ci se décompose.

**SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* (intensité relative) 186 [M]<sup>+</sup> (100), 187 (48), 188 (35), 189 (13).

Isomère majoritaire de **251**. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,00 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,85-2,81 (m, 2H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,00 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 164,4-162,8 (3C), 128,0, 52,1, 35,3, 33,9, 18,1,

Isomère minoritaire de **251**. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 6,42 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 164,4-162,8 (3C), 129,1, 52,1, 38,1, 32,6, 18,0.

### 2-Chloro-3-méthyl-5-phényl-pent-2-énoate de méthyle (255)

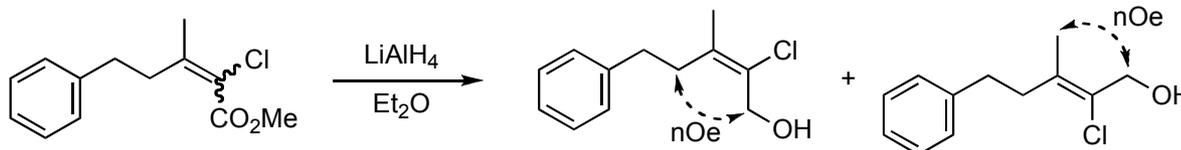


Les procédures de réduction avec Fe<sup>0</sup> et CrCl<sub>2</sub>, décrites pages 167 et 171, permettent d'obtenir une huile jaune (99%) d'un mélange d'isomères (*E/Z* = 80:20 et 67:33 respectivement) de 2-chloro-3-méthyl-5-phényl-pent-2-énoate de méthyle **255**. La stéréochimie est attribuée par spectroscopie RMN 2D (nOe) de l'alcool obtenu par réduction.

**SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* (intensité relative) 238 [M]<sup>+</sup> (100), 239 (65), 240 (38), 241 (26).

(*E*)-**255**. GC  $t_R$  7,84 min. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,37-7,24 (m, 5H), 3,80 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,08 (s, 3H). RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 163,4, 150,4, 141,0, 128,3, 126,1, 118,9, 52,3, 38,2, 34,4, 22,7.

(*Z*)-**255**. GC  $t_R$  8,11 min. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,37-7,24 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 163,8, 150,1, 140,8, 128,2, 126,1, 118,3, 52,3, 39,9, 32,6, 21,1.

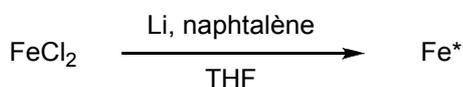


La procédure de réduction par  $LiAlH_4$ , décrite page 172, permet d'obtenir une huile (81%) d'un mélange d'isomères de 2-chloro-3-méthyl-5-phénylpent-2-én-1-ol.

Isomère majoritaire: (*E*)-2-chloro-3-méthyl-5-phénylpent-2-én-1-ol . RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,37-7,16 (m, 5H), 4,02 (s, 2H), 2,78 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,53 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,96 (s, 3H). RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 141,0, 134,2, 128,6, 128,5, 126,4, 62,6, 36,5, 34,5, 20,2.

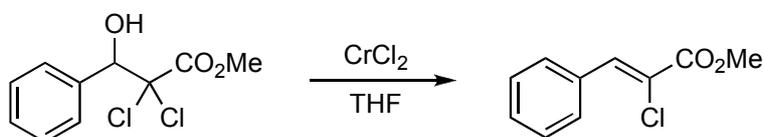
Isomère minoritaire: (*Z*)-2-chloro-3-méthyl-5-phénylpent-2-én-1-ol . RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,37-7,16 (m, 5H), 4,33 (s, 2H), 2,78 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,57 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,87 (s, 3H). RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 141,5, 134,9, 128,6, 128,1, 126,1, 63,1, 37,9, 33,2, 18,7.

### Fer de Rieke



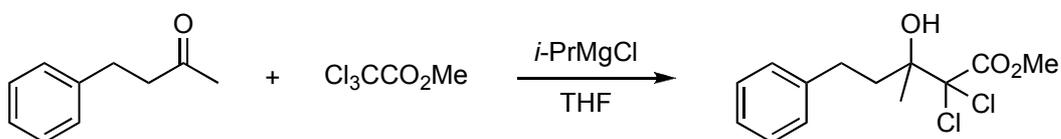
Une suspension de lithium fraîchement coupé (90 mg, 12,9 mmol), de  $FeCl_2$  (710 mg, 5,6 mmol) et de naphtalène (108 mg, 0,84 mmol) dans le THF anhydre (10,0 mmol) est agitée une nuit, à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel devenu noir est laissé à décanter, la solution surnageante est prélevée avec une seringue et le solide noir résiduel est dilué dans du THF anhydre. Le fer de Rieke est ainsi lavé 3 fois avant d'ajouter le benzaldéhyde (51  $\mu L$ , 0,5 mmol) et le trichloroacétate de méthyle (72  $\mu L$ , 0,6 mmol), à température ambiante sous argon. L'agitation du mélange réactionnel pendant 2 h à température ambiante donne un mélange de 2,2-dichloro-3-hydroxy-3-phénylpropanoate de méthyle **234**, de (*Z*)-2-chloro-3-phénylacrylate de méthyle **202** et de (*E*)-3-phénylacrylate de méthyle **222**. L'agitation du mélange réactionnel pendant 30 min à 50 °C donne un mélange complexe de produits.

### Élimination réductrice de dichlorohydrine **234**



À une suspension de  $\text{CrCl}_2$  (74 mg, 0,6 mmol) dans le THF anhydre (1,0 mL), est additionnée une solution de 2,2-dichloro-3-hydroxy-3-phénylpropanoate de méthyle **234** (50 mg, 0,2 mmol)<sup>135</sup> dans le THF (1,0 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité pendant 1,5 h à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse d'oxalate d'ammonium et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 x). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (1:9). Une huile incolore de (*Z*)-2-chloro-3-phénylacrylate de méthyle **202** (99%) est obtenue.

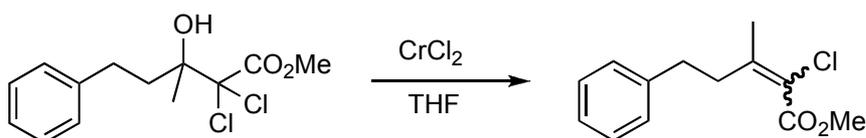
### 2,2-Dichloro-3-hydroxy-3-méthyl-5-phénylpentanoate de méthyle (**259**)



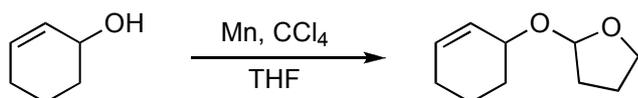
Dans une solution d'*i*-PrMgCl (2,0 M dans le THF, 0,75 mL, 1,5 mmol) dans le THF (2,0 mL), à  $-78^\circ\text{C}$  sous argon, est additionné du trichloroacétate de méthyle (143  $\mu\text{L}$ , 1,2 mmol). Le mélange réactionnel est agité 2 h de  $-78^\circ\text{C}$  à  $-20^\circ\text{C}$ , puis la 4-phényl-2-butanone (150  $\mu\text{L}$ , 1,0 mmol) est additionnée. Le milieu réactionnel est agité une nuit de  $0^\circ\text{C}$  à température ambiante, puis hydrolysé avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et dilué avec de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 x). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (5:95). Une huile (130 mg, 45%) de 2,2-dichloro-3-hydroxy-3-méthyl-5-phénylpentanoate de méthyle **259** et une huile (28 mg, 12%) d'un mélange d'isomères (*E/Z* = 67:33) de 2-chloro-5-phényl-pent-2-énoate de méthyle **255** sont obtenues.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,35-7,19 (m, 5H), 3,93 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,26-2,02 (m, 2H), 1,59 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,4, 141,9, 128,60, 128,56, 126,1, 90,4, 79,2, 54,7, 38,3, 30,2, 22,2.

### Élimination réductrice de dichlorohydrine **259**

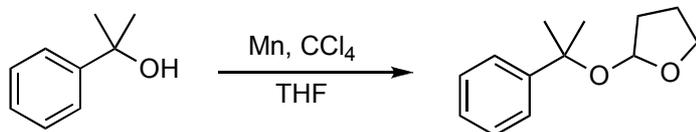


La procédure de réduction par  $\text{CrCl}_2$ , décrite page 177, permet d'obtenir une huile incolore (99%) d'un mélange d'isomères (*E/Z* = 25:75) de 2-chloro-5-phényl-pent-2-énoate de méthyle **255**.

**Éther de tétrahydrofuran-2-yle et 2-c-hexényle (265)**

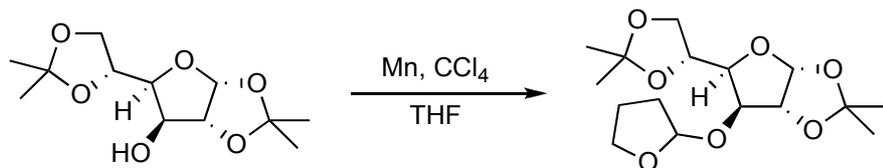
À une suspension de poudre de manganèse (-325 mesh; 83 mg, 1,5 mmol) et de 2-cyclohexénol (100  $\mu$ L, 1,0 mmol) dans le THF anhydre (3,0 mL) est additionné du tétrachlorométhane (145  $\mu$ L, 1,5 mmol), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 7 h à reflux, puis refroidi à température ambiante et dilué avec de l'éther diéthylique (20 mL). Le mélange est filtré sur gel de silice en éluant avec de l'éther diéthylique. Le filtrat est séché avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane. Une huile incolore (142 mg, 85%) d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) d'éther de tétrahydrofuran-2-yle et 2-cyclohexényle **265** est obtenue.

**SMHR** (IC, CH<sub>4</sub>) calculée pour C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* 169,1228, trouvée: 169,1230. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 5,86-5,68 (m, 4H), 5,32 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4,2, *J*<sub>2</sub> = 2,1 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4,2, *J*<sub>2</sub> = 1,8 Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,94-3,82 (m, 4H), 2,02-1,84 (m, 20H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 131,0, 130,6, 129,2, 127,9, 103,3, 102,0, 70,9, 69,7, 66,8 (2C), 32,9, 32,7, 30,5, 28,4, 25,3, 25,2, 23,7 (2C), 19,6, 19,4

**Éther de tétrahydrofuran-2-yle et 1-phényl-1-méthyléthyle (269)**

La procédure de protection, décrite page 178, permet d'obtenir une huile incolore (88%) d'éther de tétrahydrofuran-2-yle et 1-phényl-1-méthyléthyle **269**.

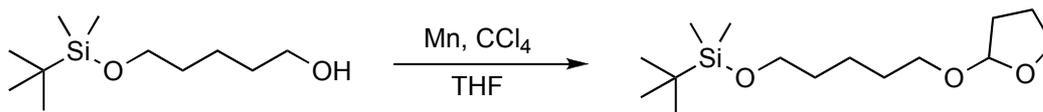
**SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 224 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,40-7,10 (m, 5H), 5,11 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3 Hz, 1H), 4,10-3,60 (m, 2H), 2,10-1,70 (m, 4H), 1,67 (s, 3H), 1,52 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 144,1, 129,6, 126,5, 125,3, 103,6, 77,3; 67,1, 32,9, 28,7, 23,3.

**Éther de tétrahydrofuran-2-yle et diacétone-D-glucofuranos-3-yle (273)**

La procédure de protection, décrite page 178, permet d'obtenir une huile incolore (99%) d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) d'éther de tétrahydrofuran-2-yle et diacétone-D-glucofuranos-3-yle **273**.

**SMHR** (IE) calculée pour  $C_{15}H_{23}O_7$   $[M-CH_3]^+$ :  $m/z$  315,1444, trouvée: 315,1433. **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,87 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 5,84 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 5,31 (t,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 5,24 (sl, 1H), 4,60 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 4,51 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 4,31 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 4H), 4,11-3,99 (m, 2H), 3,98-3,86 (m, 6H), 1,99-1,83 (m, 8H), 1,49 (s, 6H), 1,42 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,31 (s, 6H). **RMN  $^{13}C$**  (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 111,8, 109,0, 108,8, 105,3, 101,2, 84,2, 82,4, 81,1, 80,2, 76,4, 72,8, 72,7, 67,4, 67,20, 67,16, 67,1, 32,4, 27,0, 26,9, 26,7, 26,3, 25,5, 23,4, 23,0

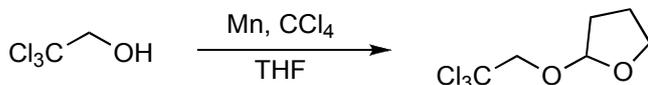
### Éther de tétrahydrofuran-2-yle et 5-(*t*-butyldiméthylsilyloxy)pent-1-yle (275)



La procédure de protection, décrite page 178, permet d'obtenir une huile (96%) d'éther de tétrahydrofuran-2-yle et 5-(*t*-butyldiméthylsilyloxy)pent-1-yle **275**.

**SMHR** (IC,  $CH_4$ ) calculée pour  $C_{15}H_{33}O_3Si$   $[M+H]^+$ :  $m/z$  289,2199, trouvée: 289,2198. **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,09 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 3H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,01-1,79 (m, 4H), 1,61-1,54 (m, 4H), 0,91 (s, 9H), 0,03 (s, 6H). **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 103,9, 67,1, 66,8, 63,1, 32,4, 29,7, 26,3, 26,1 (3C), 23,6, 18,5, 5,1 (2C).

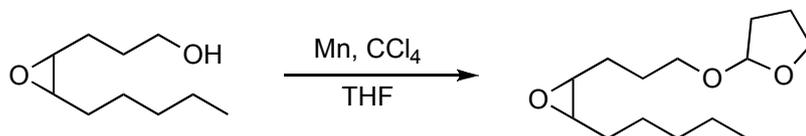
### Éther de 2,2,2-trichloroéthyle et tétrahydrofuran-2-yle (276)



La procédure de protection, décrite page 178, permet d'obtenir une huile incolore (88%) d'éther de tétrahydrofuran-2-yle et 2,2,2-trichloroéthyle **276**.

**SMBR** (IC,  $NH_3$ )  $m/z$  236  $[M+NH_4]^+$ . **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,38 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 4,24 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 4,10 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,18-1,80 (m, 4H). **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 104,5, 97,4, 78,9, 67,8, 32,5, 23,2.

### Éther de tétrahydrofuran-2-yle et 3-(3-pentyloxiran-2-yl)prop-2-yle (278)

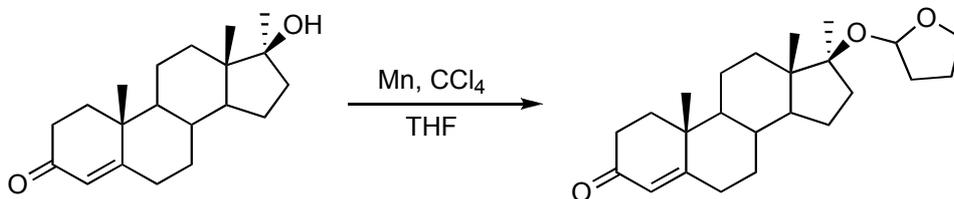


La procédure de protection, décrite page 178, permet d'obtenir une huile (85%) d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) d'éther de tétrahydrofuran-2-yle et 3-(3-pentyloxiran-2-yl)prop-2-yle **278**.

**SMHR** (IC,  $CH_4$ ) calculée pour  $C_{14}H_{27}O_3$   $[M+H]^+$ :  $m/z$  243,1960, trouvée: 243,1960. **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,38 (dd,  $J_1 = 4,2$ ,  $J_2 = 1,8$  Hz, 1H), 5,13 (dd,  $J_1 = 4,2$ ,  $J_2 = 1,8$  Hz, 1H), 3,89-3,59 (m, 10H), 3,50-3,41 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 16H), 1,58-1,20 (m, 18H), 0,81-0,77 (m, 6H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 104,0, 103,0, 82,6, 80,0, 78,1, 77,8, 77,7, 68,5, 68,0, 67,0, 66,8, 32,6, 32,5, 32,2, 32,1, 32,0, 30,8, 28,5, 27,3, 26,2, 26,0, 25,6, 25,2, 23,7, 22,8, 22,7, 14,1 (2C).

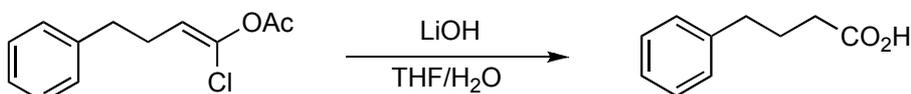
### Éther de tétrahydrofuran-2-yle et 17- $\alpha$ -méthylandro-4-én-3-on-17- $\beta$ -yle (280)



La procédure de protection, décrite page 178, permet d'obtenir un solide (91%) d'un mélange de diastéréoisomères (1:1) d'éther de tétrahydrofuran-2-yle et 17- $\alpha$ -méthylandro-4-én-3-on-17- $\beta$ -yle **280**.

**SMHR** (IC,  $\text{CH}_4$ ) calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  373,2743, trouvée: 373,2740. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,72 (s, 2H), 5,39-5,37 (m, 1H), 5,34-5,32 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 2H), 2,50-2,22 (m, 6H), 2,19-1,24 (m, 36H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,02-0,86 (m, 4H), 0,85 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 199,8 (2C), 171,1, 171,6, 124,0 (2C), 100,0, 99,6, 86,2, 85,8, 66,9, 66,7, 54,0 (2C), 49,9, 49,8 (2C), 46,6, 46,1, 38,8, 36,6, 36,5, 36,4, 36,1, 35,9 (2C), 34,1 (2C), 33,6, 33,5, 33,0 (2C), 32,6, 32,0 (2C), 31,7, 24,1 (2C), 23,7, 23,3, 23,2, 22,5, 20,9, 20,8, 17,6 (2C), 14,4, 14,2.

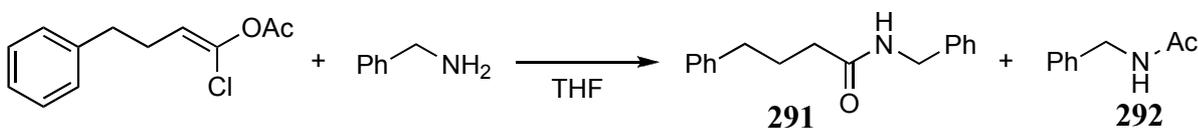
### Acide 4-phénylbutanoïque (290)



Une solution d'acétate de (Z)-1-chloro-4-phénylbut-1-ényle **81** (50  $\mu\text{L}$ , 0,25 mmol) et d'hydroxyde de lithium (24 mg, 1,0 mmol) dans un mélange de THF (1,0 mL) et d'eau (1,0 mL), est agitée pendant 3 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite acidifié avec une solution aqueuse d'HCl (5%) (2,0 mL) et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les fractions organiques sont combinées, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Un solide blanc (41 mg, 100%) d'acide 4-phénylbutanoïque **290** est obtenue.

**RMN  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,36-7,18 (m, 5H), 2,70 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,40 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,99 (quint,  $J = 7,3$  Hz, 2H).

### N-benzyl-4-phénylbutanamide (291) et N-acétyl-4-phénylbutanamide (292)

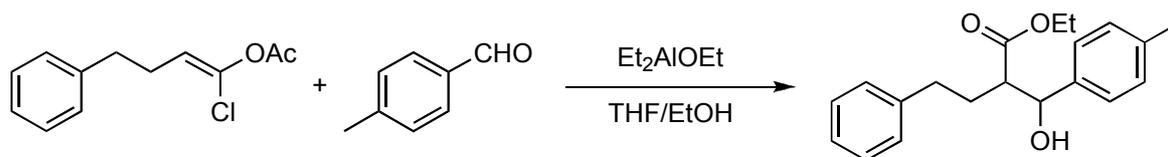


La benzylamine (82  $\mu\text{L}$ , 0,75 mmol) est additionnée à une solution de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbut-1-ényle **81** (50  $\mu\text{L}$ , 0,25 mmol) dans le THF anhydre (2,5 mL), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 5 min à température ambiante et un précipité blanc apparaît. Le mélange est traité avec une solution aqueuse d'ammoniaque jusqu'à dissolution du précipité et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de *c*-hexane (3:7 à 1:1). Des cristaux blancs en aiguilles (53 mg, 83%) de *N*-benzyl-4-phénylbutanamide et des cristaux blancs en aiguilles (29 mg, 77%) de *N*-acétyl-4-phénylbutanamide sont obtenus.

**291.**  $T_{\text{fus}}$  82-83 °C. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,16 (m, 10H), 5,89 (sl, 1H), 4,43 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 2,67 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172,8, 141,5, 138,4, 128,8, 128,6, 128,5, 127,6, 126,0, 43,6, 36,0, 35,3, 27,2.

**292.**  $T_{\text{fus}}$  62-63 °C. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,35-7,25 (m, 5H), 6,11 (sl, 1H), 4,41 (d,  $J = 3,1$  Hz, 2H), 2,00 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 162,4, 138,4, 128,8, 127,9, 127,6, 43,8, 23,4.

## 2-(Hydroxy-*p*-tolylméthyl)-4-phénylbutanoate d'éthyle (**294**)



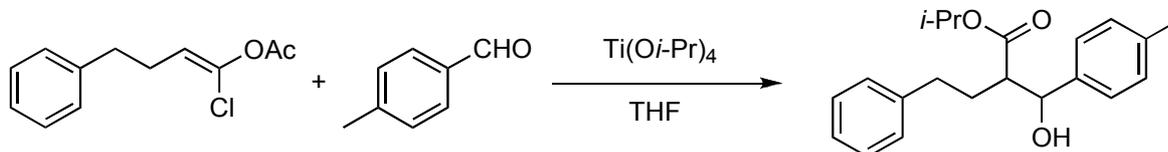
Dans une solution d'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbut-1-ényle **81** (50  $\mu\text{L}$ , 0,25 mmol) et de *p*-tolualdéhyde (60  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol) dans un mélange de THF (1,0 mL) et d'éthanol (1,0 mL), est additionnée une solution commerciale d'éthoxyde de diéthylaluminium (25% dans le toluène, 190  $\mu\text{L}$ , 1,2 mmol), à 0 °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité 6 h de 0 °C à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse de tartrate de sodium et potassium et dilué avec de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (3:7). Une huile jaune pâle (66 mg, 85%) d'un mélange d'isomères (*syn/anti* = 70:30) de 2-(hydroxy-*p*-tolylméthyl)-4-phénylbutanoate d'éthyle **294** est obtenue.

*syn*-**294.** **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3455, 1729. **RMN**  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,30-7,10 (m, 9H), 4,94 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,08 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,79-2,44 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,18 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174,8, 141,6, 138,6, 137,4, 129,1, 128,5, 128,4, 126,2, 126,0, 74,2, 60,7, 52,6, 33,8, 28,9, 21,2, 14,2.

*anti*-**294.** **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3455, 1706. **RMN**  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,29-7,06 (m, 9H), 4,80 (dd,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 5,1$  Hz, 1H), 4,16 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,86-2,50 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,02-1,82

(m, 1H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 175,2, 141,3, 138,9, 137,9, 129,4, 128,5, 126,5, 126,1, 75,4, 60,8, 52,7, 33,5, 31,2, 21,3, 14,4.

### 2-(Hydroxy-*p*-tolylméthyl)-4-phénylbutanoate d'isopropyle (295)



Dans une solution d'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbut-1-ényle **81** (50  $\mu\text{L}$ , 0,25 mmol) et de *p*-tolualdéhyde (60  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol) dans le THF anhydre (2,5 mL), est additionnée le tétraisopropoxyde de titane (150  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol), à 0 °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité 15 h de 0 °C à température ambiante, puis traité avec une solution de saumure et dilué avec de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (3:7). Une huile jaune pâle (60 mg, 74%) d'un mélange d'isomères (*syn/anti* = 50:50) de 2-(hydroxy-*p*-tolylméthyl)-4-phénylbutanoate d'isopropyle **295** est obtenue.

**IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3500, 1726. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  (intensité relative) 309 (100)  $[\text{M}-\text{OH}]^+$ , 326 (15)  $[\text{M}]^+$ .

*syn*-**295**. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,09 (m, 9H), 4,97 (sept,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,91 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 2,90-2,61 (m, 3H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,21 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,09 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174,3, 141,7, 138,6, 137,5, 129,1, 128,5, 126,3, 126,0, 74,3, 68,2, 52,7, 33,8, 29,2, 21,9, 21,7, 21,3.

*anti*-**295**. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,09 (m, 9H), 5,09 (sept,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,80 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,70-2,48 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,28 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,17 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174,8, 141,4, 139,0, 137,8, 129,3, 128,5, 126,5, 126,1, 75,2, 68,3, 52,7, 33,4, 31,3, 22,0, 21,9, 21,3.

### 3-Oxo-6-phényl-2-(2-phényléthyl)hexanoate d'éthyle (296)

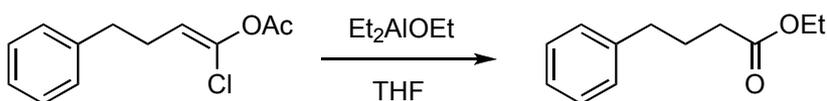


À une solution de triéthylaluminium (25% dans le toluène, 0,75 mL, 1,4 mmol), est additionné goutte-à-goutte de l'éthanol anhydre (73  $\mu\text{L}$ , 1,25 mmol), à -78 °C sous argon. Le mélange est réchauffé à température ambiante, puis dilué avec du THF anhydre (2,0 mL). À la solution d'éthoxyde de diéthylaluminium obtenue, est additionné l'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbut-1-ényle **81** (50  $\mu\text{L}$ ,

0,25 mmol) et le DMSO (36  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol), à 0 °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité 15 h de 0 °C à température ambiante, puis traité avec une solution de saumure et dilué avec de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (3:7). Une huile incolore (16 mg, 38%) de 3-oxo-6-phényl-2-(2-phényléthyl)hexanoate d'éthyle est obtenue **296**.

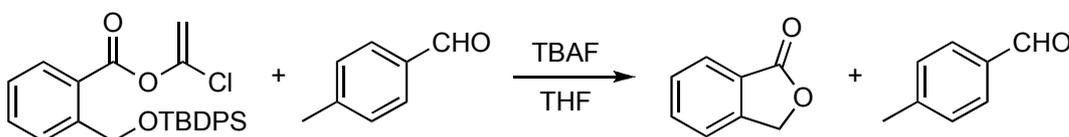
**IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1742, 1714. **GC**  $t_{\text{R}}$  11,22 min. **SMBR** (IC,  $\text{NH}_3$ )  $m/z$  339  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **SMHR** (IE) calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ :  $m/z$  331,1882, trouvée: 338,1871. **RMN**  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,33-7,14 (m, 10H), 4,18 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,42 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 2,66-2,44 (m, 6H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,92 (quint,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN**  $^2\text{H}$  (46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) . **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 205,0, 169,8, 141,6, 140,9, 128,62, 128,56, 126,3, 126,1, 61,5, 58,3, 41,2, 35,0, 33,5, 29,7, 25,0, 14,2.

#### 4-Phénylbutanoate d'éthyle (297)



Dans une solution d'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbut-1-ényle **81** (50  $\mu\text{L}$ , 0,25 mmol) dans le THF anhydre (2,5 mL), est additionné l'éthoxyde de diéthylaluminium commercial (180  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité 1 h à reflux, puis refroidi à température ambiante, traité avec une solution aqueuse de tartrate de potassium et sodium et dilué avec de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane (2:8). Une huile incolore (44 mg, 92%) de 4-phénylbutanoate d'éthyle **297** est obtenue.

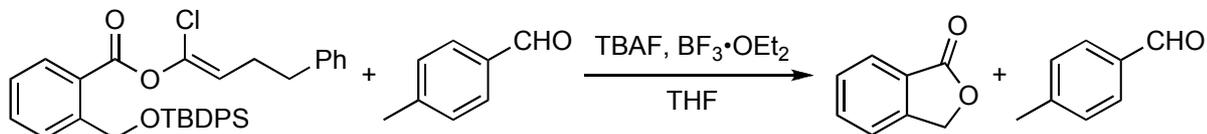
#### Déprotection de l'ester d' $\alpha$ -chloroénol **87**



Dans une solution de 2-(*t*-butyldiphénylsilanyloxyméthyl)benzoate de 1-chloroéthényle **87** (113 mg, 0,25 mmol) et de *p*-tolualdéhyde (45  $\mu\text{L}$ , 0,38 mmol) dans le THF anhydre (2,5 mL), est additionnée une solution de TBAF (1,0 M dans le THF, 300  $\mu\text{L}$ , 0,3 mmol), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante, jusqu'à conversion complète de l'ester de 1-chloroéthénol **87** (CCM), puis traité avec de l'eau et dilué avec de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2  $\times$ ). Les fractions organiques

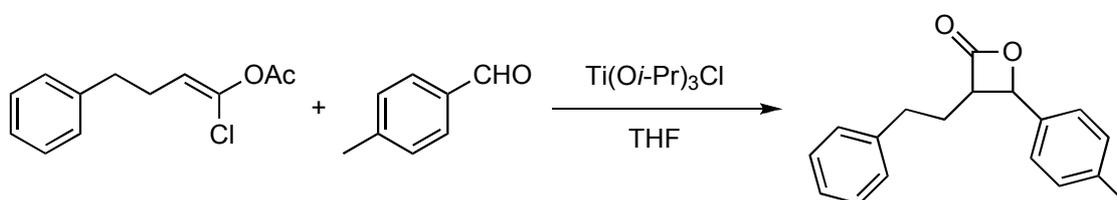
sont combinées, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  du produit brut obtenu indique la formation exclusive de phthalide, sans aucune conversion de l'aldéhyde.

### Déprotection de l'ester d' $\alpha$ -chloroénol **89**



La procédure décrite page 183, avec  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (5  $\mu\text{L}$ , 20%mol), permet d'obtenir quantitativement du phthalide et de récupérer l'aldéhyde.

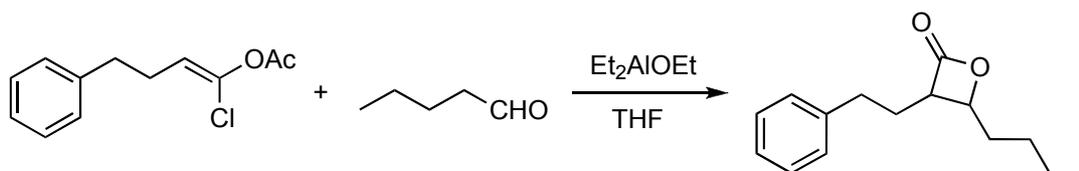
### Réactivité du chlorure de triisopropoxyde de titane



La procédure d'aldolisation, décrite page 182, avec du chlorure de triisopropoxyde de titane, permet d'obtenir un produit brut dont l'analyse RMN  $^1\text{H}$  indique, de façon non reproductible, la présence de traces de  $\beta$ -lactones.

*cis*-4-*p*-tolyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) pics caractéristiques  $\delta$  (ppm) 5,59 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,89 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).

### 4-Butyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one (**302**)

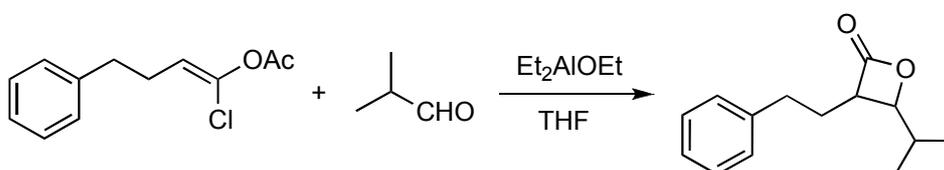


À une solution de triéthylaluminium (25% dans le toluène, 0,75 mL, 1,4 mmol), est additionné goutte-à-goutte de l'éthanol anhydre (73  $\mu\text{L}$ , 1,25 mmol), à  $-78$  °C sous argon. Le mélange est réchauffé à température ambiante, puis dilué avec du THF anhydre (2,0 mL). À la solution d'éthoxyde de diéthylaluminium obtenue, est additionné l'acétate de (*Z*)-1-chloro-4-phénylbut-1-ényle **81** (50  $\mu\text{L}$ , 0,25 mmol) et le valéraldéhyde (54  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol), à 0 °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité 15 h de 0 °C à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse de tartrate de sodium et potassium, dilué avec de l'acétate d'éthyle et agité pendant 30 min à température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en

éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane. Une huile incolore (37 mg, 63%) d'un mélange d'isomères (*cis/trans* = 70:30) de 4-butyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one **302** est obtenue.

**IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1821. **SMHR** (EI) calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 232,1463, trouvée: 232,1467. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,33-7,18 (m, 5H), 4,56-4,46 (m, 0,7H<sub>*cis*</sub>), 4,24-4,15 (m, 0,3H<sub>*trans*</sub>), 3,69-3,57 (m, 0,7H<sub>*cis*</sub>), 3,24,3.13 (m, 0,3H<sub>*trans*</sub>), 2,98-2,65 (m, 2H), 2,30-1,34 (m, 8H), 0,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 172,2 (*cis*), 171,5 (*trans*), 140,7 (*cis*), 140,4 (*trans*), 128,7, 128,6, 128,5, 126,6 (*trans*), 126,5 (*cis*), 78,5 (*trans*), 75,8 (*cis*), 55,5 (*trans*), 51,8 (*cis*), 34,1 (*trans*), 33,5 (*cis*), 33,2 (*trans*), 30,1 (*cis*), 29,7 (*trans*), 27,8 (*cis*), 27,2 (*trans*), 25,9 (*cis*), 22,5 (*cis*), 22,4 (*trans*), 14,0.

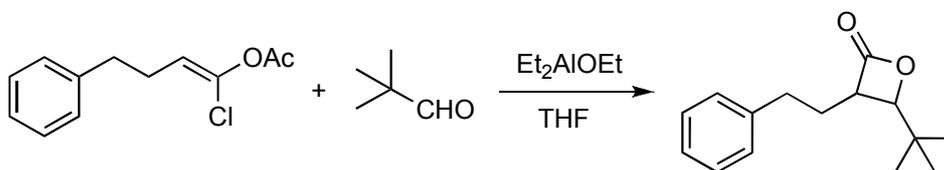
#### 4-*i*-propyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one (303)



La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir une huile incolore (67%) d'un mélange d'isomères (*trans/cis* = 65:35) de 4-*i*-propyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one **303**.

**IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1821. **SMHR** (EI) calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: *m/z* 218,1307, trouvée: 218,1305. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,32-7,19 (m, 5H), 4,09 (dd, *J*<sub>1</sub> = 10,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,2 Hz, 0,35H<sub>*cis*</sub>), 3,96 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4,1 Hz, 0,65H<sub>*trans*</sub>), 3,62 (m, 0,35H<sub>*cis*</sub>), 3,25 (td, *J*<sub>1</sub> = 7,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4,1 Hz, 0,65H<sub>*trans*</sub>), 3,07-2,97 (m, 0,35H<sub>*cis*</sub>), 2,88-2,70 (m, 1,65H), 2,27-1,84 (m, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 1,05H<sub>*cis*</sub>), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 1,95H<sub>*trans*</sub>), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 1,95H<sub>*trans*</sub>), 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 1,05H<sub>*cis*</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 172,1 (*cis*), 171,4 (*trans*), 140,8 (*cis*), 140,4 (*trans*), 128,7, 128,4, 126,5 (*cis*), 126,4 (*trans*), 82,9 (*trans*), 80,3 (*cis*), 53,5 (*trans*), 51,1 (*cis*), 33,2 (*cis*), 33,1 (*trans*), 32,3 (*trans*), 30,0 (*trans*), 29,0 (*cis*), 26,3 (*cis*), 19,2 (*cis*), 18,0, 17,2 (*trans*).

#### 4-*t*-Butyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one (304)

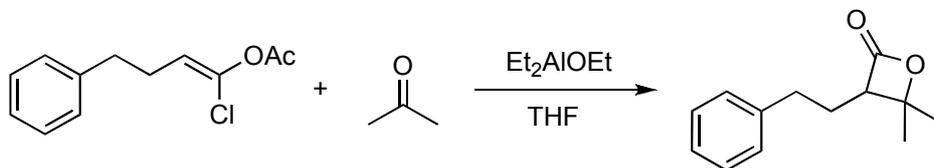


La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir une huile incolore (68%) d'un mélange d'isomères (*trans/cis* = 1:1) de 4-*t*-butyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one **304**.

**IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1820. **SMHR** (IE) calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: *m/z* 232,1463, trouvée: 232,1445. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,35-7,20 (m, 10H), 4,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H<sub>*cis*</sub>), 4,01 (*J* = 3,8 Hz, 1H<sub>*trans*</sub>), 3,67 (td, *J*<sub>1</sub> = 7,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,8 Hz, 1H<sub>*cis*</sub>), 3,33 (td, *J*<sub>1</sub> = 7,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3,8 Hz, 1H<sub>*trans*</sub>), 3,07-2,97 (m, 1H<sub>*cis*</sub>), 2,86-2,68 (m, 3H<sub>*cis+trans*</sub>), 2,42-1,95 (m, 4H), 1,06 (s, 9H<sub>*cis*</sub>), 1,00 (s, 9H<sub>*trans*</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 172,4 (*cis*), 171,4 (*trans*), 140,7 (*cis*), 140,5 (*trans*), 128,7, 128,4, 126,4,

85,2 (*trans*), 82,3 (*cis*), 51,5 (*cis*), 50,5 (*trans*), 34,2, (*cis*), 33,9 (*trans*), 33,1 (*cis*), 32,9 (*trans*), 30,4 (*trans*), 27,4 (*cis*), 26,0 (*cis*), 24,5 (*trans*).

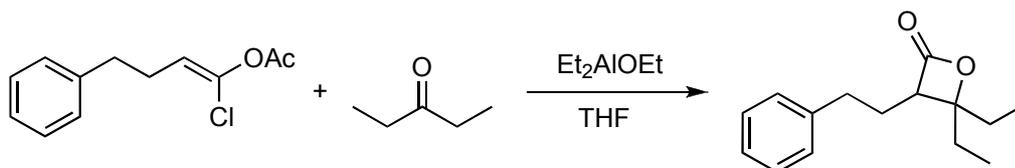
#### 4,4-Diméthyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one (305)



La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir une huile incolore (80%) de 4,4-diméthyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one **305**.

**IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1812. **SMHR** (IE) calculée pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ :  $m/z$  204,1150, trouvée: 204,1172. **RMN**  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,37-7,19 (m, 5H), 3,23 (dd,  $J_1 = 8,3$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz, 1H), 2,93-2,60 (m, 2H), 2,30-1,85 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171,4, 140,5, 128,7, 128,6, 126,5, 80,2, 57,3, 33,4, 27,9, 26,9, 22,0.

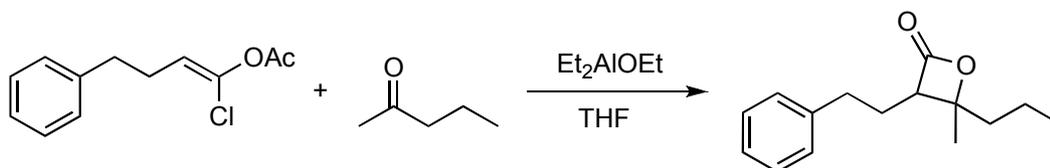
#### 4,4-Diéthyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one (306)



La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir une huile incolore (69%) de 4,4-diéthyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one **306**.

**IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1814. **GC**  $t_R$  min. **SMHR** (EI) calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ :  $m/z$  232,1463, trouvée: 232,1467. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,21 (m, 5H), 3,24 (dd,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,04-1,67 (m, 5H), 1,02 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172,0, 140,7, 128,7, 128,5, 126,5, 85,0, 56,0, 33,7, 29,3, 26,3, 24,9, 8,2, 7,6.

#### 4-Méthyl-3-phényléthyl-4-propyl-oxétan-2-one (307)



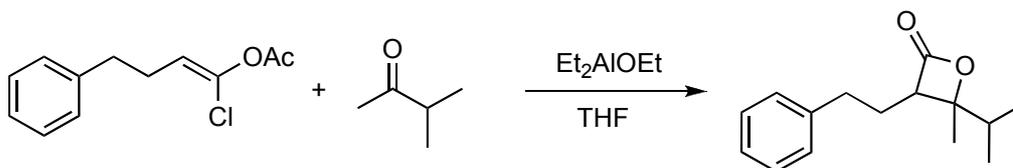
La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir une huile incolore (74%) d'un mélange d'isomères (*trans/cis* = 66:33) de 4,4-diéthyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one **307**.

**IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1815. **SMHR** (EI) calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ :  $m/z$  232,1463, trouvée: 232,1467 ; calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}$   $[\text{M}-\text{CO}_2]^+$ :  $m/z$  188,1565, trouvée: 188,1551.

*trans*-**307**. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,35-7,19 (m, 5H), 3,21 (dd,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 7,9$  Hz, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 1,97-1,66 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,43-1,27 (m, 2H), 0,96 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171,8, 140,6, 128,7, 128,6, 126,5, 82,4, 56,2, 43,1, 33,5, 27,0, 19,7, 17,7, 14,3.

*cis*-**307**. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,33-7,19 (m, 5H), 3,22 (dd,  $J_1 = 8,9$  Hz,  $J_2 = 7,3$  Hz, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,49-1,42 (m, 2H), 0,97 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171,9, 140,7, 128,7, 128,6, 126,5, 82,3, 58,3, 37,4, 33,6, 26,3, 24,9, 17,2, 14,5.

#### 4-*i*-propyl-4-méthyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one (**308**)

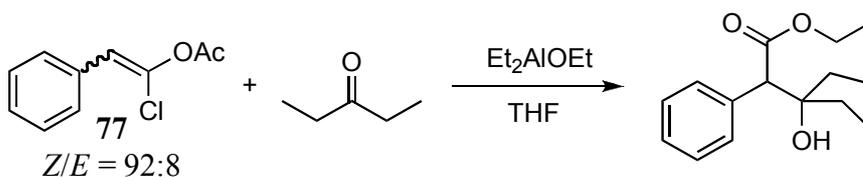


La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir une huile incolore (68%) d'un mélange d'isomères (*trans/cis* = 94:6) de 4-*i*-propyl-4-méthyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one **308**.

*trans*-**308**. **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1813. **GC** (chauffage à 10 °C/min)  $t_R$  9,20 min. **SMHR** (EI) calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ :  $m/z$  232,1463, trouvée: 232,1467. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,35-7,20 (m, 5H), 3,19 (dd,  $J_1 = 9,2$  Hz,  $J_2 = 7,4$  Hz, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,03-1,81 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,02 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,91 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171,8, 140,7, 128,7, 128,5, 126,4, 85,1, 55,5, 37,6, 33,5, 27,1, 17,1, 16,6, 15,2.

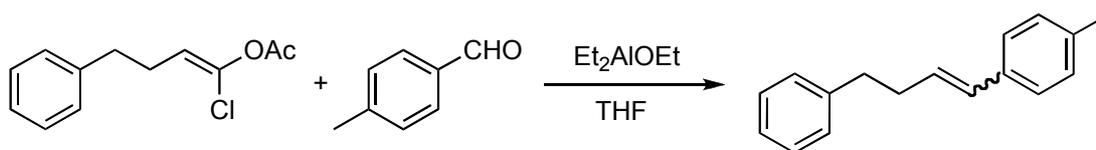
*cis*-**308**. **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1813. **GC** (chauffage à 10 °C/min)  $t_R$  9,04 min.

#### 3-Ethyl-3-hydroxy-2-phénylpentanoate d'éthyle (**309**)



La procédure d'aldolisation, décrite page 184, permet d'obtenir un solide jaune pâle (60%) de 3-éthyl-3-hydroxy-2-phénylpentanoate d'éthyle **309**. La fraction d'énol **77** n'ayant pas réagi est un mélange d'isomères *Z/E* = 67:33.

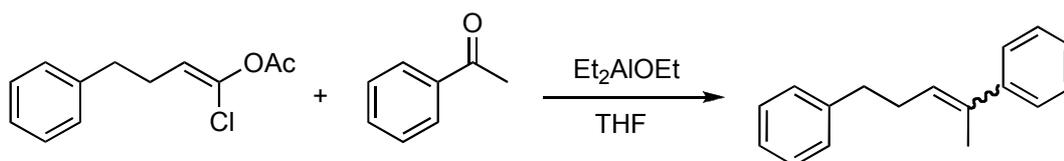
$T_{\text{fus}}$  58-60 °C. **IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3508 (bl), 1710. **SMHR** (ESI-TOF) calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ :  $m/z$  251,1642, trouvée: 251,1639. **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,48-7,44 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 4,22 (dq,  $J_1 = 10,9$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz, 1H), 4,07 (dq,  $J_1 = 10,9$  Hz,  $J_2 = 7,2$  Hz, 1H), 3,77 (brs, 1H), 3,67 (s, 1H), 1,65 (qd,  $J_1 = 7,5$  Hz,  $J_2 = 2,8$  Hz, 2H), 1,33-1,07 (m, 2H), 1,22 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 0,96 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,78 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 174,9, 135,2, 129,9, 128,4, 127,6, 77,4, 76,1, 61,1, 56,8, 32,0, 30,5, 29,1, 27,0, 22,8, 14,2, 14,1, 8,3, 7,6.

**4-Phényl-1-*p*-tolylbut-1-ène (310)**

La procédure d'oléfination, décrite page 184, permet d'obtenir une huile incolore (68%) d'un mélange d'isomères ( $E/Z = 86:14$ ) de 4-phényl-1-*p*-tolylbut-1-ène **310**. Des traces de *cis*-4-*p*-tolyl-3-(2-phényléthyl)oxétan-2-one peuvent être détectée par analyse RMN  $^1\text{H}$  du produit brut.

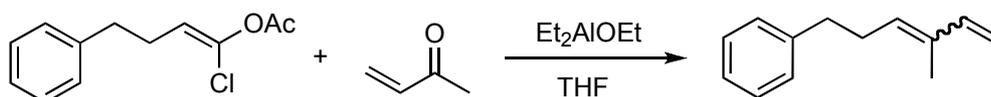
**(*E*)-310.** RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,36-7,09 (m, 9H), 6,41 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 6,22 (dt,  $J_1 = 15,9$  Hz,  $J_2 = 6,4$  Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,60-2,48 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 142,0, 136,7, 135,1, 130,3, 129,3, 129,0, 128,6, 128,5, 126,0, 36,1, 35,0, 21,3.

**(*Z*)-310.** RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,31-7,15 (m, 9H), 6,43 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 5,67 (dt,  $J_1 = 11,7$  Hz,  $J_2 = 6,6$  Hz, 1H), 2,84-2,64 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 141,9, 136,4, 134,8, 131,3, 129,4, 129,0, 128,8, 128,6, 128,5, 126,0, 36,3, 30,6, 21,3.

**2,5-Diphénylprop-2-ène (311)**

La procédure d'oléfination, décrite page 184, permet d'obtenir une huile incolore (52%) d'un mélange d'isomères ( $E/Z = 70:30$ ) de 2,5-diphénylprop-2-ène **311**.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,43-7,13 (m, 10H), 5,86 (t,  $J = 7,0$  Hz,  $0,7\text{H}_E$ ), 5,54 (t,  $J = 7,2$  Hz,  $0,3\text{H}_Z$ ), 2,86-2,77 (m,  $1,4\text{H}_E$ ), 2,73-2,50 (m,  $2\text{H}_{E+Z}$ ), 2,39-2,27 (m,  $0,6\text{H}_Z$ ), 2,06 (s,  $0,9\text{H}_Z$ ), 2,02 (s,  $2,1\text{H}_E$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 144,0 (*Z*), 142,1 (*E*), 137,0 (*Z*), 135,6 (*E*), 128,62, 128,59, 128,5, 128,33, 128,28, 128,2, 128,0, 127,5, 126,8, 126,7, 126,6, 126,0, 125,83, 125,76, 36,5 (*Z*), 36,0 (*E*), 31,1 (*Z*), 30,9 (*E*), 25,7 (*Z*), 15,9 (*E*).

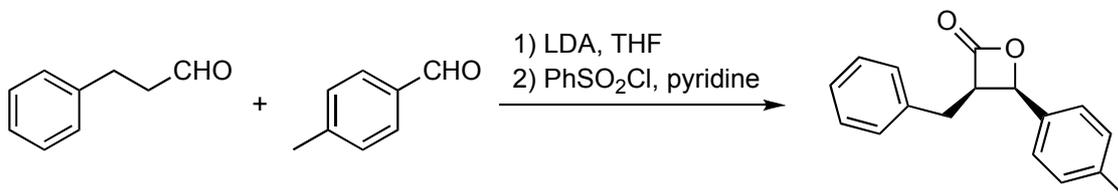
**3-Méthyl-6-phényl-1,3-hexadiène (313)**

La procédure d'oléfination, décrite page 184, permet d'obtenir une huile d'un mélange d'isomères ( $E/Z = 55:45$ ) de 3-méthyl-6-phényl-1,3-hexadiène **313** instable.

**(*E*)-313.** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,32-7,19 (m, 5H), 6,38 (dd,  $J_1 = 17,3$  Hz,  $J_2 = 10,6$  Hz, 1H), 5,55 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,10 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H), 4,95 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,54-2,43 (m, 2H), 1,71 (s, 3H).

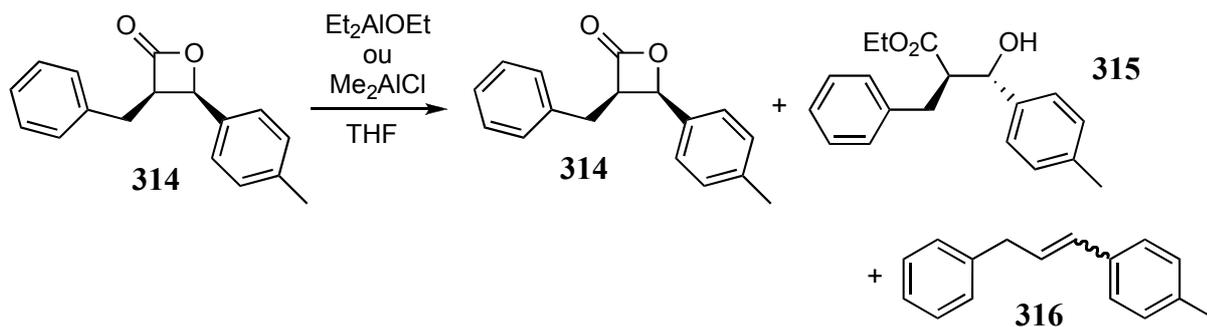
(*Z*)-**313**. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,32-7,19 (m, 5H), 6,77 (dd,  $J_1 = 17,3$  Hz,  $J_2 = 10,9$  Hz, 1H), 5,45 (t,  $J = 7,5$  Hz), 5,21 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H), 5,09 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,54-2,43 (m, 2H), 1,83 (s, 3H).

***cis*-3-Benzyl-4-*p*-tolyl-oxétan-2-one (314)**



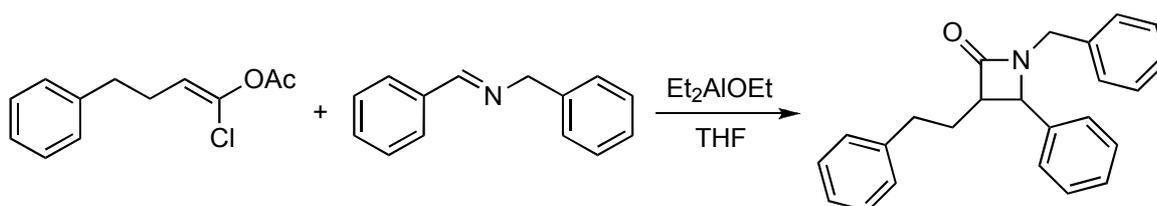
À une solution de diisopropylamine (7,0 mL, 50 mmol) dans le THF anhydre (100 mL) est additionnée goutte-à-goutte une solution de *n*-BuLi (1,6 M dans l'hexane, 31 mL, 50 mmol) à  $-78$  °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité 1 h de  $-78$  °C à température ambiante, puis refroidi à  $-45$  °C. Une solution de 3-phénylpropionaldéhyde (2,6 mL, 20 mmol) dans le THF anhydre, puis le *p*-tolualdéhyde (2,4 mL, 20 mmol) sont additionnés à la solution de diisopropylamidure de lithium à  $-45$  °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 h de  $-45$  °C à température ambiante, puis traité avec de l'eau et dilué avec de l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par cristallisation dans l'alcool isopropylique. Un solide blanc (2,52 g, 47%) d'acide *syn*-2-benzyl-3-hydroxy-3-*p*-tolylpropanoïque est obtenu. À une solution d'acide *syn*-2-benzyl-3-hydroxy-3-*p*-tolylpropanoïque (2,5 g, 9,2 mmol) dans la pyridine anhydre (50 mL) est ajouté du chlorure de benzènesulfonyl (1,65 mL, 13 mmol), à 0 °C sous argon.<sup>256</sup> Le mélange réactionnel est agité 1 h à 0 °C, puis laissé une nuit à 0 °C sans agitation et versé sur un mélange d'eau et de glace. Le mélange est extrait avec de l'éther diéthylique (3  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par cristallisation dans le *n*-hexane (2  $\times$ ). Un solide blanc (744 mg, 32%) de *cis*-3-benzyl-4-*p*-tolyl-oxétan-2-one **314** est obtenu.

**314**. IR (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1721. RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,26-7,15 (m, 7H), 6,89-6,83 (m, 2H), 5,63 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 4,24 (ddd,  $J_1 = 8,8$  Hz,  $J_2 = 7,1$  Hz,  $J_3 = 6,6$  Hz, 1H), 2,89 (dd,  $J_1 = 14,8$  Hz,  $J_2 = 7,1$  Hz, 1H), 2,51 (dd,  $J_1 = 14,8$  Hz,  $J_2 = 8,8$  Hz, 1H), 2,41 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 171,3, 139,1, 137,3, 131,5, 129,4, 128,6, 128,6, 126,8, 126,5, 75,7, 56,6, 31,0, 21,4.

**Décarboxylation de  $\beta$ -lactone**

Dans une solution de *cis*-3-benzyl-4-*p*-tolyl-oxétan-2-one **314** (64 mg, 0,25 mmol) dans le THF anhydre (2,5 mL), est additionnée une solution commerciale d'éthoxyde de diéthylaluminium (25% dans le toluène, 300  $\mu$ L, 0,5 mmol), à 0 °C sous argon. Le mélange réactionnel est agité une nuit de 0 °C à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse de tartrate de sodium et potassium, dilué avec de l'acétate d'éthyle et agité pendant 30 min à température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2  $\times$ ). Les fractions organiques sont combinées, lavées avec une solution de saumure, séchées avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est analysé par RMN  $^1\text{H}$ : un mélange de *cis*-3-benzyl-4-*p*-tolyl-oxétan-2-one **314** (56%), de *syn*-2-benzyl-3-hydroxy-3-*p*-tolylpropanoate d'éthyle **315** (27%) et d'un mélange d'isomères (*E/Z* = 70:30) de 3-phényl-1-*p*-tolyl-prop-1-ène **316** (16%).

La même procédure avec une solution de chlorure de diméthylaluminium (1,0 M dans le *n*-hexane, 250  $\mu$ L, 0,5 mmol) permet d'obtenir un mélange de *cis*-3-benzyl-4-*p*-tolyl-oxétan-2-one **314** (4%), de *syn*-2-benzyl-3-hydroxy-3-*p*-tolylpropanoate d'éthyle **315** (20%) et d'un mélange d'isomères (*E/Z* = 80:20) de 3-phényl-1-*p*-tolyl-prop-1-ène **316** (75%).

**1-Benzyl-4-phényl-3-(2-phényléthyl)azétidin-2-one (318)**

La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir une huile jaune pâle (73%) d'un mélange d'isomères (*trans/cis* = 88:12) de 1-benzyl-4-phényl-3-(2-phényléthyl)azétidin-2-one **318**.

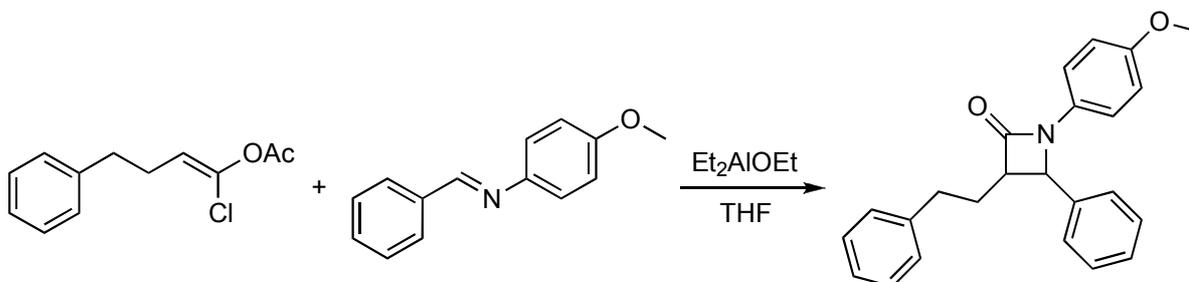
**IR** (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1751. **SMHR** (ESI-TOF) calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_1$   $[\text{M}]^+$ : 342,1852, trouvée: 342,1872. **RMN**  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,30-6,89 (m, 15H), 4,92 (d,  $J = 14,9$  Hz, 0,12 $\text{H}_{cis}$ ), 4,86 (d,  $J = 14,9$  Hz, 0,88 $\text{H}_{trans}$ ), 4,62 (d,  $J = 5,4$  Hz, 0,12 $\text{H}_{cis}$ ), 4,07 (d,  $J = 2,0$  Hz, 0,88 $\text{H}_{trans}$ ), 3,90 (d,  $J = 14,9$  Hz, 0,12 $\text{H}_{cis}$ ), 3,75 (d,  $J = 14,9$  Hz, 0,88 $\text{H}_{trans}$ ), 3,47-3,36 (m, 0,12 $\text{H}_{cis}$ ), 3,14-3,05 (m, 0,88 $\text{H}_{trans}$ ), 2,74 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1,76H), 2,55-1,76 (m, 2,24H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)

170,3, 141,1, 137,8, 135,8, 129,1, 128,9, 128,6, 128,5, 127,8, 126,7, 126,1, 60,8, 60,0, 44,4, 33,4, 30,6.

*trans*-**318**. GC  $t_R$  12,42 min.

*cis*-**318**. GC  $t_R$  12,60 min.

### 1-(4-Méthoxyphényl)-4-phényl-3-(2-phényléthyl)azétidin-2-one (**319**)



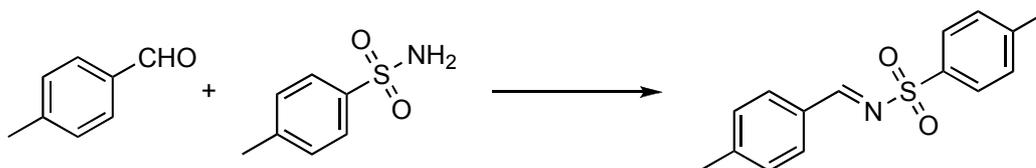
La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir un solide brun (30%) d'un mélange d'isomères (*trans/cis* = 95:5) de 1-(4-méthoxyphényl)-4-phényl-3-(2-phényléthyl)azétidin-2-one **319**.

$T_{fus}$  137-140 °C. IR (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1745. SMBR (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  358 [M+H]<sup>+</sup>. SMHR (ESI-TOF) calculée pour C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>:  $m/z$  358,1802, trouvée: 358,1812. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,38-7,13 (m, 12H), 6,79 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 2H), 5,17 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 0,05H<sub>*cis*</sub>), 4,63 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 0,95H<sub>*trans*</sub>), 3,75 (s, 3H), 3,14 (td,  $J_2$  = 6,5 Hz,  $J_2$  = 2,2 Hz, 0,95H<sub>*trans*</sub>), 2,85 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1,9H<sub>*trans*</sub>), 2,36-2,12 (m, 1,9H<sub>*trans*</sub>). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 167,2, 156,0, 141,0, 138,1, 131,5, 129,2, 128,6, 126,3, 126,1, 61,6, 60,1, 55,5, 33,5, 30,9.

*trans*-**319**. GC  $t_R$  13,60 min.

*cis*-**319**. GC  $t_R$  13,82 min.

### N-(4-Méthylbenzylidène)-*p*-toluènesulfonamide (**320**)

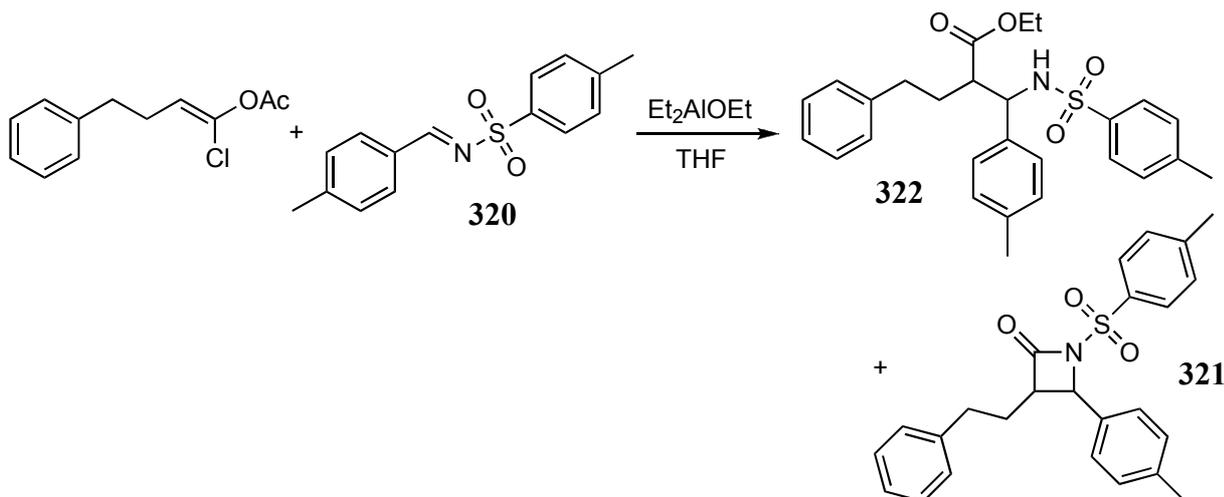


Dans une solution de *p*-tolualdéhyde (1,0 mL, 8,5 mmol) et de *p*-toluènesulfonamide (1,6 g, 9,4 mmol) dans le dichlorométhane anhydre est additionné de l'anhydride trifluoroacétique (1,3 mL, 9,4 mmol), à température ambiante sous argon. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant une nuit, puis traité avec de l'eau et dilué avec de l'éther diéthylique. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique (2 ×). Les fractions organiques sont combinées, séchées avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu est recristallisé dans le *n*-hexane, puis purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther

diéthylique et de *c*-hexane (3:7) et recristallisé dans l'acétone. Des cristaux blancs de *N*-(4-méthylbenzylidène)-*p*-toluènesulfonamide **320** sont obtenus.

**SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>) *m/z* 274. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9,00, 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,44 (s, 6H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170,1, 146,5, 144,6, 135,6, 131,6, 130,1, 130,0, 129,9, 128,2, 22,1, 21,8.

### 3-(2-Phényléthyl)-1-*p*-toluènesulfonyl-4-*p*-tolylazétidin-2-one (**321**) et 2-(*p*-toluènesulfonylamino-*p*-tolylméthyl)-4-phénylbutanoate d'éthyle (**322**)

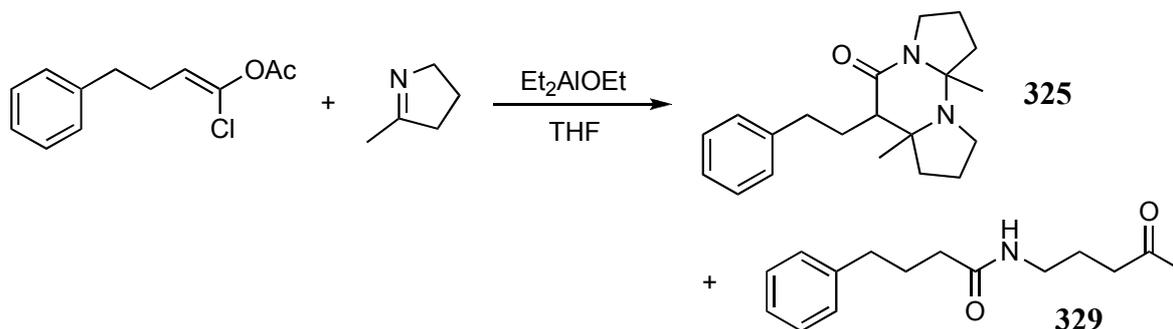


La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir un solide (29%) d'un mélange d'isomères (*syn/anti* = 1:1) de 2-(*p*-toluènesulfonylamino-*p*-tolylméthyl)-4-phénylbutanoate d'éthyle **322** et un mélange inséparable d'isomères (*cis/trans* = 1:1) de 3-(2-phényléthyl)-1-*p*-toluènesulfonyl-4-*p*-tolylazétidin-2-one **321** (13%) et de *N*-(4-méthylbenzylidène)-*p*-toluènesulfonamide **320**.

**321.** **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) pics caractéristiques δ (ppm) 5,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H<sub>*cis*</sub>), 4,66 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H<sub>*trans*</sub>), 3,43 (td, *J*<sub>1</sub> = 8,3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,6 Hz, 1H<sub>*cis*</sub>), 3,12 (td, *J*<sub>1</sub> = 7,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,9 Hz, 1H<sub>*trans*</sub>).

**322.** **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,30-7,18 (m, 3H), 7,11-7,01 (m, 4H), 6,92-6,82 (m, 4H), 6,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 0,5H), 5,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 0,5H), 4,59 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,2 Hz, 0,5H), 4,47 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,4 Hz, 0,5H), 4,02 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,76-2,43 (m, 3H), 2,33 (s, 1,5H), 2,30 (s, 1,5H), 2,25 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 1,5H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 1,5H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 174,3, 172,8, 143,1, 142,8, 141,1, 140,8, 138,1, 137,49, 137,45, 137,1, 136,0, 135,4, 129,3, 129,2, 129,02, 128,95, 128,5, 127,2, 127,0, 126,9, 126,4, 126,2, 126,1, 61,0, 60,8, 59,2, 58,5, 51,7, 51,4, 33,5, 33,2, 31,8, 30,4, 21,5, 21,1, 14,2, 14,0.

**6a,10a-Diméthyl-6-(2-phényléthyl)octahydrodipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-one (325) et *N*-(4-oxopentyl)-4-phénylbutanamide (329)**



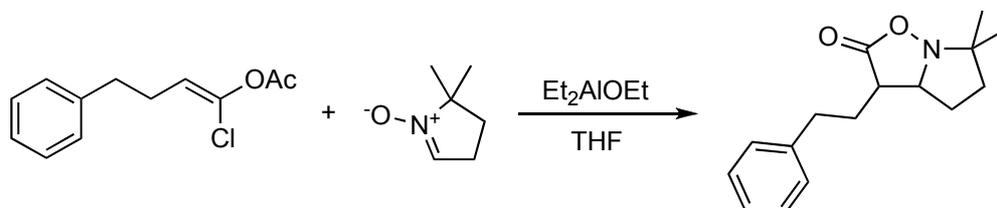
La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir un produit brut contenant le 5-méthyl-6-(2-phényléthyl)-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-one **324** instable sur gel de silice ou d'alumine. Purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther diéthylique et de *c*-hexane, une huile incolore (25%) de 6a,10a-diméthyl-6-(2-phényléthyl)octahydrodipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*c*]pyrimidin-5(6*H*)-one **325** et une huile incolore de *N*-(4-oxopentyl)-4-phénylbutanamide sont obtenus **329**.

**324.** GC  $t_R$  9,43 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  230.

**325.** **IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1655. **SMHR** (ESI-TOF) calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub> [M]<sup>+</sup>:  $m/z$  313,2274, trouvée: 313,2284. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,37-7,16 (m, 5H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,97-1,64 (m, 7H), 1,46-1,32 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 170,8, 142,9, 128,8, 128,4, 125,8, 77,5, 65,1, 50,3, 47,4, 45,2, 43,2, 39,6, 35,8, 28,9, 25,2, 24,5, 24,2, 21,3.

**329.** **IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1715, 1647. **GC**  $t_R$  10,10 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  248, 230. **SMHR** (ESI-TOF) calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>:  $m/z$  248,1645, trouvée: 248,1630. **RMN** <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,33-7,16 (m, 5H), 5,67 (brs, 1H), 3,24 (td,  $J_1 = 6,8$  Hz,  $J_2 = 5,9$  Hz, 2H), 2,65 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,50 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 208,9, 173,0, 141,6, 128,6, 128,5, 126,1, 41,2, 39,1, 36,0, 35,3, 30,2, 27,2, 23,5.

**6,6-Diméthyl-3-(2-phényléthyl)tétrahydropyrrolo[1,2-*b*]isoxazol-2(3*H*)-one (326)**



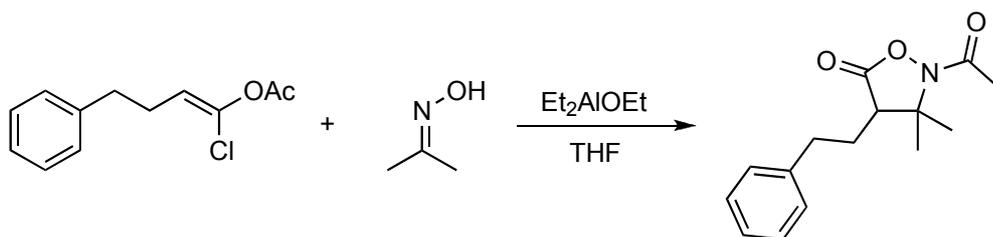
La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir une huile incolore (60%) d'un mélange d'isomères (*cis/trans* = 80:20) de 6,6-diméthyl-3-(2-phényléthyl)tétrahydropyrrolo[1,2-*b*]isoxazol-2(3*H*)-one **326**.

**IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1768. **SMHR** (ESI-TOF) calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>:  $m/z$  260,1645, trouvée: 260,1630. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,33-7,18 (m, 5H), 4,13-4,05 (m, 0,8H), 3,93-3,87 (m, 0,2H), 3,21-3,12 (m, 0,8H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 0,2H), 2,33-1,61 (m, 6H), 1,41 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 176,0, 140,6, 128,7, 128,5, 126,5, 69,9, 67,7, 45,5, 35,8, 33,9, 27,7, 25,9, 24,1, 23,9.

*cis*-**326**. GC  $t_R$  9,88 min.

*trans*-**326**. GC  $t_R$  10,10 min.

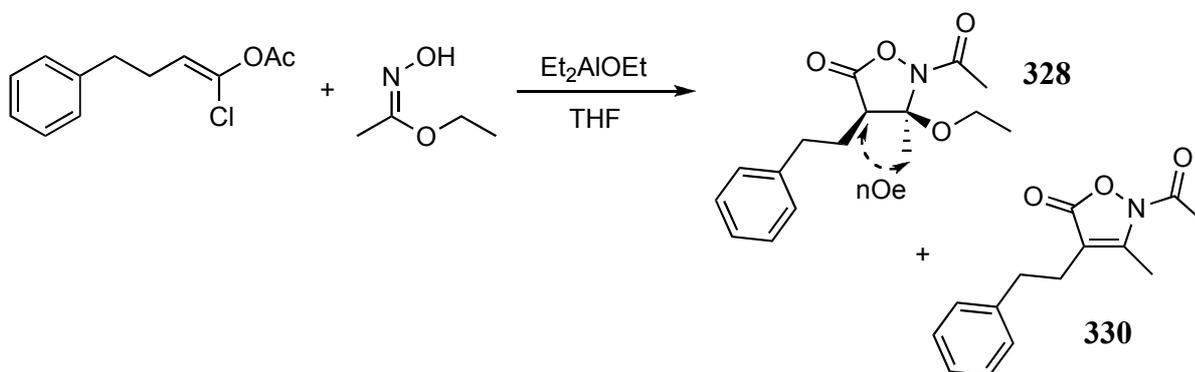
### 2-Acétyle-3,3-diméthyle-4-(2-phényléthyl)isoxazolidin-5-one (**327**)



La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir une huile incolore (65%) de 2-acétyle-3,3-diméthyle-4-(2-phényléthyl)isoxazolidin-5-one **327**.

**IR** (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 1801, 1686. **GC**  $t_R$  9,05 min. **SMBR** (IC, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  262 [M+H]<sup>+</sup>. **SMHR** (IE) calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>:  $m/z$  261,1365, trouvée: 261,1353; calculée pour C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M-CH<sub>2</sub>CO]<sup>+</sup>:  $m/z$  219,1259, trouvée: 219,1280. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,35-7,21 (m, 5H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,68 (dd,  $J_1 = 9,7$  Hz,  $J_2 = 4,4$  Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 172,3, 171,4, 140,5, 128,7, 128,6, 126,5, 68,0, 50,9, 32,9, 26,3, 25,8, 23,1, 18,0.

### 2-Acétyle-3-éthoxy-3-méthyle-4-(2-phényléthyl)isoxazolidin-5-one (**328**) et 2-acétyle-3-méthyle-4-(2-phényléthyl)isoxazol-5(2H)-one (**330**)



La procédure d'aldolisation-lactonisation, décrite page 184, permet d'obtenir une huile incolore (80%) de *cis*-2-acétyle-3-éthoxy-3-méthyle-4-(2-phényléthyl)isoxazolidin-5-one **328**. Conservé sur gel de silice **328** donne le 2-acétyle-3-méthyle-4-(2-phényléthyl)isoxazol-5(2H)-one **330**.

**328.** IR (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1810, 1686. SMHR (ESI-TOF) calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$ :  $m/z$  314,1363, trouvée: 314,1360. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,20 (m, 5H), 3,67 (dq,  $J_1 = 7,2$  Hz,  $J_2 = 6,9$  Hz, 1H), 3,54 (dq,  $J_1 = 7,2$  Hz,  $J_2 = 6,9$  Hz, 1H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,69 (dd,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 4,7$  Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,16 ( $J = 6,9$  Hz, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 172,3, 168,9, 140,7, 128,8, 128,6, 126,5, 95,2, 60,5, 50,9, 32,9, 25,4, 22,8, 20,9, 15,3.

**330.** IR (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1767, 1717. SMHR (ESI-TOF) calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ :  $m/z$  268,0950, trouvée: 268,0941. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,34-7,13 (m, 5H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,55 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,1, 165,0, 154,0, 140,6, 128,8, 128,6, 126,5, 105,9, 34,2, 27,0, 24,0, 13,2.



## **Références bibliographiques**



- (1) Berthelot, M. *Ann. Chim. Phys.* **1866**, *49*, 401.
- (2) Traube, W.; Passarge, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 1692.
- (3) Kochi, J. K.; Mocadlo, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4094.
- (4) Kochi, J. K.; Powers, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 137.
- (5) Castro, C. E.; Kray Jr, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4447.
- (6) Dodd, D.; Johnson, M. D. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 34.
- (7) Nohr, R. S.; Spreer, L. O. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 1239.
- (8) Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.
- (9) Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281.
- (10) Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644.
- (11) Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.
- (12) Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 951.
- (13) Takai, K. *Organic Reactions*; John Wiley & Sons: New York, **2004**; Vol. 64.
- (14) Nowotny, S.; Tucker, C. E.; Jubert, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2762.
- (15) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.
- (16) Takai, K.; Kataoka, Y.; Okazoe, T.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1443.
- (17) Takai, K.; Shinomiya, N.; Kaihara, H.; Yoshida, N.; Moriwake, T.; Utimoto, K. *Synlett* **1995**, *9*, 963.
- (18) Cliff, M. D.; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 763.
- (19) Takai, K.; Ichiguchi, T.; Hikasa, S. *Synlett* **1999**, *8*, 1268.
- (20) Takai, K.; Hikasa, S.; Ichiguchi, T.; Sumino, N. *Synlett* **1999**, *11*, 1769.
- (21) Falck, J. R.; Barma, D. K.; Mioskowski, C.; Schlama, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2091.
- (22) Baati, R.; Barma, D. K.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9196.
- (23) Barma, D. K.; Baati, R.; Valleix, A.; Mioskowski, C.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4237.
- (24) Baati, R.; Barma, D. K.; Krishna, U. M.; Mioskowski, C.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 959.
- (25) Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, *1*, 1.
- (26) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991.
- (27) Kochi, J. K.; Davis, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5264.
- (28) Kochi, J. K.; Singleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1582.
- (29) Mulzer, J.; Strecker, A. R.; Kattner, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8867.
- (30) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533.
- (31) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349.

- (32) Fürstner, A. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1071.
- (33) Cazes, B.; Verniere, C.; Goré, J. *Synthetic Commun.* **1983**, *13*, 73.
- (34) Chen, C.; Tagami, K.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5386.
- (35) Sugimoto, K.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2322.
- (36) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3357.
- (37) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2327.
- (38) Berkessel, A.; Menche, D.; Sklorz, C. A.; Schroder, M.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1032.
- (39) Inoue, M.; Suzuki, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1140.
- (40) Lee, J. Y.; Miller, J. J.; Hamilton, S. S.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1837.
- (41) Takai, K.; Kokumai, R.; Nobunaka, T. *Chem. Commun.* **2001**, *12*, 1128.
- (42) Baati, R. *Etude de la Réactivité de Vinylidènes Carbénoïdes de Chrome(III) et Mise au Point de Nouveaux Procédés de synthèse*, thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, **2000**.
- (43) Creger, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1396.
- (44) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390.
- (45) Vedejs, E.; Lee, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5483.
- (46) Vedejs, E.; Lee, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 891.
- (47) Vedejs, E.; Kruger, A. W.; Lee, N.; Sakata, S. T.; Stec, M.; Suna, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4602.
- (48) Baehr, C. *en cours*, thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, **2006**.
- (49) Okuda, Y.; Nakatsukasa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Chem. Lett.* **1985**, *4*, 481.
- (50) Hiyama, T.; Okude, Y.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 561.
- (51) Fischer, W.; Gewehr, R. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1935**, *222*, 303.
- (52) Tisserand, S. *Contribution à la Chimie du Chrome & Synthèses Totales de Produits Naturels et de Composés d'Intérêts Thérapeutiques*, thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, **2004**.
- (53) Buchner, E.; Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2377.
- (54) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.
- (55) Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.
- (56) Hahn, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1348.
- (57) Fischer, E. O.; Kreis, G.; Kreiter, C. G.; Müller, J.; Huttner, G.; Lorenz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 564.
- (58) Heimann, R. B. *Carbyne and Carbynoid Structures*; Kluwer Academic Publishers: London, **1999**.

- (59) Schrock, R. R.; Clark, D. N.; Sancho, J.; Wengrovius, J. H.; Rocklage, S. M.; Pedersen, S. F. *Organometallics* **1982**, *1*, 1645.
- (60) Listemann, M. L.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1985**, *4*, 74.
- (61) Zhang, W.; Kraft, S.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 329.
- (62) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Chem. Commun.* **2005**, *18*, 2307.
- (63) Strausz, O. P.; Kennepohl, G. J. A.; Garneau, F. X.; Thap, D.; Kim, B.; Valenty, S.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5723.
- (64) Patrick, T. B.; Wu, T.-T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1506.
- (65) Bell, A. T. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1981**, *23*, 203.
- (66) Kim, H. P.; Angelici, R. J. *Adv. Organomet. Chem.* **1987**, *27*, 51.
- (67) Mayr, A.; Hoffmeister, H. *Adv. Organomet. Chem.* **1991**, *32*, 227.
- (68) Engel, P. F.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2281.
- (69) Walborsky, H. M.; Rachon, J.; Goedken, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7435.
- (70) Walborsky, H. M.; Duraisamy, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5035.
- (71) Duraisamy, M.; Walborsky, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5035.
- (72) Walborsky, H. M.; Duraisamy, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2743.
- (73) Buttenberg, W. P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 324.
- (74) Fritsch, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 319.
- (75) Wiechell, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 337.
- (76) Mykhalichko, B. M.; Temkin, O. N.; Mys'kiv, M. G. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 957.
- (77) Taguchi, H.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3010.
- (78) Corey, E. J.; Link, J. O.; Shao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3435.
- (79) Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7211.
- (80) Guizetti, S. *Synthèse d'Analogues des Nikkomycines : vers une Nouvelle Famille d'Antifongique*, thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, **2006**.
- (81) Wolf, R.; Steckhan, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 733.
- (82) Fischer, E. O.; Ruhs, A.; Plabst, D. *Z. Naturforsch. B Chem. Sci.* **1977**, *32B*, 802.
- (83) Murahashi, S.; Kitani, Y.; Uno, T.; Hosokawa, T.; Miki, K.; Yonezawa, T.; Kasai, N. *Organometallics* **1986**, *5*, 356.
- (84) Caulton, K. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 56.
- (85) Filippou, A. C.; Schneider, S. *Organometallics* **2003**, *22*, 3010.
- (86) Heydt, H. *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **1989**; Vol. E19b.
- (87) Bertrand, G. *Carbene Chemistry: From Fleeting Intermediates to Powerful Reagents*; Marcel Dekker: New York, **2002**.
- (88) Bejot, R.; Tisserand, S.; Reddy, L. M.; Barma, D. K.; Baati, R.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2008.

- (89) Bejot, R.; Tisserand, S.; Reddy, L. M.; Barma, D. K.; Baati, R.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2044.
- (90) Russell, J.; Roques, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13771.
- (91) Shimizu, M.; Yamada, N.; Takebe, Y.; Hata, T.; Kuroboshi, M.; Tamejiro Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2903.
- (92) Guerlavais-Dagland, T.; Meyer, A.; Morvan, F. *J. Chem. Res., Synopses* **2002**, *2002*, 606.
- (93) Smith, M.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure*; 5th ed.; John Wiley and Sons: New York, **2001**.
- (94) Xu, F.; Zhang, S.; Wu, X.; Liu, Y.; Shi, W.; Wang, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3207.
- (95) Beckwith, A. L. J.; Crich, D.; Duggan, P. J.; Yao, Q. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3273.
- (96) Ram, R. N.; Meher, N. K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 145.
- (97) Lacote, E.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2259.
- (98) Wang, Z.; Campagna, S.; Yang, K. H.; Xu, G. Y.; Pierce, M. E.; Fortunak, J. M.; Confalone, P. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1889.
- (99) Kiehlmann, E.; Loo, P. W. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 2029.
- (100) Reeve, W.; Barron, E. R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1917.
- (101) Khrimian, A. P.; Oliver, J. E.; Waters, R. M.; Panicker, S.; Nicholson, J. M.; Klun, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 37.
- (102) Shono, T.; Kise, N.; Yamazaki, A.; Ohmizu, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1609.
- (103) Farkas, J.; Kourim, P.; Sorm, F. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 2230.
- (104) Kiehlmann, E.; Bianchi, R. J.; Reeve, W. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1521.
- (105) Ranu, B. C.; Samanta, S.; Das, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5993.
- (106) Li, J.; Xu, X.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9349.
- (107) Hesse, M. *Ring Enlargement in Organic Chemistry*; VCH: New York, **1991**.
- (108) Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759.
- (109) Kutulya, L. A.; Kuz'min, V. E.; Stel'makh, I. B.; Handrimailova, T. V.; Shtifanyuk, P. *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, *5*, 308.
- (110) Cohen, T.; Kuhn, D.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4749.
- (111) Falck, J. R.; He, A.; Reddy, L. M.; Kundu, A.; Barma, D. K.; Bandyopadhyay, A.; Kamila, S.; Akella, R.; Bejot, R.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4645.
- (112) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1100.
- (113) Bellesia, F.; Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M. *Synthetic Commun.* **1997**, *27*, 961.
- (114) Cintas, P. *Synthesis* **1992**, *3*, 248.
- (115) Baati, R.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1235.
- (116) Semmelhack, M. F. *Organometallics in Synthesis: A Manual*; 2nd ed.; John Wiley and Sons: New York, **2004**.
- (117) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

- (118) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5263.
- (119) Takai, K.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4389.
- (120) Tisserand, S.; Bejot, R.; Billaud, C.; Li, D. R.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5177.
- (121) Kreissl, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *99*, 305.
- (122) Bordoni, S.; Busetto, L.; Camiletti, C.; Zanotti, V.; Albano, V. G.; Monari, M.; Prestopino, F. *Organometallics* **1997**, *16*, 1224.
- (123) Kostic, N. M.; Fenske, R. F. *Organometallics* **1982**, *1*, 489.
- (124) Kostic, N. M.; Fenske, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4677.
- (125) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH: New York, **2003**.
- (126) Dubois, J.-E.; Axiotis, G.; Bertounesque, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4371.
- (127) Ando, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4969.
- (128) González-Herrero, P.; Weberndörfer, B.; Ilg, K.; Wolf, J.; Werner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3266.
- (129) Wessjohann, L.; Gabriel, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3772.
- (130) Loupy, A.; Tchoubar, B. *Salt Effects in Organic and Organometallic Chemistry*; VCH: Weinheim, **1992**.
- (131) Nakagawa, M.; Saito, A.; Soga, A.; Yamamoto, N.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5257.
- (132) Falck, J. R.; Barma, D. K.; Venkataraman, S. K.; Baati, R.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 963.
- (133) Baati, R.; Barma, D. K.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2179.
- (134) Baati, R.; Barma, D. K.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2183.
- (135) Barma, D. K.; Kundu, A.; Zhang, H. M.; Mioskowski, C.; Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3218.
- (136) Falck, J. R.; Bandyopadhyay, A.; Barma, D. K.; Shin, D. S.; Kundu, A.; Kishore, R. V. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3039.
- (137) Barma, D. K.; Kundu, A.; Bandyopadhyay, A.; Kundu, A.; Sangras, B.; Briot, A.; Mioskowski, C.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5917.
- (138) Halterman, R. L.; Crow, L. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2907.
- (139) Namba, K.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5031.
- (140) Takenaka, N.; Xia, G. Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13198.
- (141) Concellón, J. M.; Concellón, C.; Mejica, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6111.
- (142) Concellón, J. M.; Bernad, P. L.; Mejica, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 569.
- (143) Concellón, J.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Díaz, P. *Synlett* **2006**, *6*, 837.

- (144) Bagchi, D.; Stohs, S. J.; Downs, B. W.; Bagchi, M.; Preuss, H. G. *Toxicology* **2002**, *180*, 5.
- (145) Blasiak, J.; Kowalik, J. *Mutat. Res.* **2000**, *469*, 135.
- (146) Stearns, D. M.; Silveira, S. M.; Wolf, K. K.; Luke, A. M. *Mutat. Res.* **2002**, *513*, 135.
- (147) Committee for Proprietary Medicinal Products, *Note for Guidance on Specification Limits for Residues of Metal Catalysts (CPMP/SWP/QWP/4446/00)*, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, **2002**
- (148) Weast, R. C. *CRC handbook of chemistry and physics*; 65th ed.; CRC Press: Boca Raton, **1985**.
- (149) Falck, J. R.; Barma, D. K.; Kundu, A. (US Patent) 20040143125, **2004**
- (150) Shriner, R. L. *Organic Reactions* **1942**, *1*, 1.
- (151) Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, *8*, 571.
- (152) Rathke, M. W.; Weipert, P. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 2.
- (153) Ishino, Y.; Mihara, M.; Nishihama, S.; Nishiguchi, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2669.
- (154) Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393.
- (155) Bennett, D. J.; Anderson, A.; Buchanan, K.; Byford, A.; Cooke, A.; Gemmell, D. K.; Hamilton, N. M.; Maidment, M. S.; McPhail, P.; Stevenson, D. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1971.
- (156) Kakehi, A.; Ito, S. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1542.
- (157) Marvel, C. S.; Cowan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3156.
- (158) Marvel, C. S.; Weil, E. D.; Wakefield, L. B.; Fairbanks, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2326.
- (159) Dollt, H.; Zabel, V. *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 259.
- (160) Tanaka, K.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 373.
- (161) Dai, W. M.; Wu, J. L.; Fong, K. C.; Lee, M. Y. H.; Lau, C. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5062.
- (162) Zhou, S. M.; Yan, Y. L.; Deng, M. Z. *Synlett* **1998**, *2*, 198.
- (163) Rossi, R.; Bellina, F.; Bechini, C.; Mannina, L.; Vergamini, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 135.
- (164) Zhang, X. G.; Qing, F. L.; Yu, Y. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7075.
- (165) Qing, F. L.; Zhang, X. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5929.
- (166) Mironiuk-Puchalska, E.; Kolaczowska, E.; Sas, W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8351.
- (167) Forti, L.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3023.
- (168) Kruper Jr, W. J.; Emmons, A. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3323.

- (169) Satoh, T.; Itoh, N.; Onda, K.-I.; Kitoh, Y.; Yamakawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2800.
- (170) Ishihara, T.; Shintani, A.; Yamanaka, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4865.
- (171) Chan, T. H.; Moreland, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *19*, 515.
- (172) Villieras, J.; Perriot, P.; Normant, J. F. *Synthesis* **1978**, *1978*, 31.
- (173) Karrenbrock, F.; Schäfer, H. J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2913.
- (174) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1698.
- (175) Zapata, A.; Ferrer, F. G. *Synthetic Commun.* **1986**, *16*, 1611.
- (176) Huang, X.; Wu, L. L.; Zhu, L. S. *Synthetic Commun.* **1996**, *26*, 677.
- (177) Braun, N. A.; Burkle, U.; Feth, M. P.; Klein, I.; Spitzner, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *8*, 1569.
- (178) Sano, S.; Ando, T.; Yokoyama, K.; Nagao, Y. *Synlett* **1998**, *7*, 777.
- (179) Tago, K.; Kogen, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8825.
- (180) Agrawal, A.; Tratnyek, P. G. *Environ. Sci. Technol.* **1996**, *30*, 153.
- (181) Wang, L.; Li, P. H.; Wu, Z. T.; Yan, J. C.; Wang, M.; Ding, Y. B. *Synthesis* **2003**, *13*, 2001.
- (182) Forti, L.; Ghelfi, F.; Libertini, E.; Pagnoni, U. M.; Soragni, E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17761.
- (183) Terentiev, A. B.; Vasilieva, T. T.; Kuz'mina, N. A.; Chakhovskaya, O. V.; Brodsky, E. S.; Belokon, Y. N. *Russ. Chem. Bull.* **2000**, *49*, 722.
- (184) Terent'ev, A. B.; Vasil'eva, T. T.; Kuz'mina, N. A.; Mysova, N. E.; Chakhovskaya, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1273.
- (185) Bolm, C.; Legros, J.; LePaih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.
- (186) Fürstner, A.; Martin, R.; Majima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236.
- (187) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624.
- (188) Kavaliunas, A. V.; Rieke, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5944.
- (189) Kavaliunas, A. V.; Taylor, A.; Rieke, R. D. *Organometallics* **1983**, *2*, 377.
- (190) Rieke, R. D. *Science* **1989**, *246*, 1260.
- (191) Rosenblum, M. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 122.
- (192) Hu, C. M.; Chen, J. *Chem. Commun.* **1993**, *1*, 72.
- (193) Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2002**.
- (194) Nuzzo, R. G.; Dubois, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2881.
- (195) Fournier, J.-F.; Charette, A. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *7*, 1401.
- (196) Park, M. H.; Takeda, R.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3823.
- (197) Rodebaugh, R.; Debenham, J. S.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5477.
- (198) Reich, H. J.; Rigby, J. H. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Acidic and Basic Reagents*; John Wiley & Sons: New York, **1999**.

- (199) Falck, J. R.; Bejot, R.; Barma, D. K.; Bandyopadhyay, A.; Joseph, S.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8178.
- (200) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, **2002**.
- (201) Kruse, C. G.; Broekhof, N. L. J. M.; van der Gen, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1725.
- (202) Eliel, E. L.; Nowak, B. E.; Daignault, R. A.; Badding, V. G. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2441.
- (203) Hon, Y. S.; Lee, C. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2389.
- (204) Kruse, C. G.; Poels, E. K.; Jonkers, F. L.; van der Gen, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3548.
- (205) Maione, A. M.; Romeo, A. *Synthesis* **1987**, *1987*, 250.
- (206) Yu, B.; Hui, Y. *Synthetic Commun.* **1995**, *25*, 2037.
- (207) Jung, J. C.; Choi, H. C.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3581.
- (208) Barks, J. M.; Gilbert, B. C.; Parsons, A. F.; Upeandran, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6249.
- (209) Ochiai, M.; Sueda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3557.
- (210) French, A. N.; Cole, J.; Wirth, T. *Synlett* **2004**, *13*, 2291.
- (211) Baati, R.; Valleix, A.; Mioskowski, C.; Barma, D. K.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 485.
- (212) Seiders, J. R.; Wang, L.; Floreancig, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2406.
- (213) Takai, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 347.
- (214) Kruse, C. G.; Jonkers, F. L.; Dert, V.; van der Gen, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1979**, *98*, 371.
- (215) Falck, J. R.; Li, D. R.; Bejot, R.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5111.
- (216) Firestone, R. A.; Arker, P. L.; Isano, J. M.; She, B. M.; Ahlgren, M. E. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2255.
- (217) Maillard, J. L.; Favreau, C.; Reboud-Ravaux, M.; Kobaiter, R.; Joyeau, R.; Wakselman, M. *Eur. J. Cell Biol.* **1990**, *52*, 213.
- (218) Mascaretti, O. A.; Boschetti, C. E.; Danelon, G. O.; Mata, E. G.; Roveri, O. A. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *1*, 441.
- (219) Alcaide, B.; Almendros, P. *Synlett* **2002**, *3*, 381.
- (220) Alcaide, B.; Almendros, P. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1921.
- (221) Pommier, A.; Pons, J. M. *Synthesis* **1993**, *5*, 441.
- (222) Wang, Y.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *Heterocycles* **2004**, *64*, 605.
- (223) Juaristi, E.; Lopez-Ruiz, H. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 983.
- (224) Luisi, R.; Capriati, V.; Florio, S.; Vista, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9861.

- (225) Sibi, M. P.; Prabakaran, N.; Ghorpade, S. G.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11796.
- (226) Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*; 2nd ed.; Wiley: New York, **2005**.
- (227) Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F. N. M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913.
- (228) Hintermann, T.; Seebach, D. *Synlett* **1997**, *Sup. I*, 437.
- (229) Drey, C. N. C. *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, B.*; Marcel Dekker: New York, **1977**; Vol. 4.
- (230) Drey, C. N. C. *Chemistry and biochemistry of the amino acids*; Chapman and Hall: London, **1985**.
- (231) Juaristi, E.; Quintana, D.; Escalante, J. *Aldrich. Acta* **1994**, *27*, 3.
- (232) Cole, D. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517.
- (233) Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1177.
- (234) Trimurtulu, G.; Ohtani, I.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E.; Corbett, T. H.; Valeriote, F. A.; Demchik, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4729.
- (235) Helms, G. L.; Moore, R. E.; Niemczura, W. P.; Patterson, G. M. L.; Tomer, K. B.; Gross, M. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1298.
- (236) Maryanoff, B. E.; Greco, M. N.; Zhang, H. C.; Andrade-Gordon, P.; Kauffman, J. A.; Nicolaou, K. C.; Liu, A.; Brungs, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1225.
- (237) Morin, R. B.; Gorman, M. *Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactam Antibiotics*; Academic Press: New York, **1982**.
- (238) Lukacs, G.; Ohno, M. *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*; Springer-Verlag: Berlin, **1990**.
- (239) Georg, G. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2157.
- (240) Burnett, D. A.; Caplen, M. A.; Davis Jr, H. R.; Burrier, R. E.; Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1733.
- (241) Burnett, D. A. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1873.
- (242) Buynak, J. D. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1951.
- (243) Wang, Y.; Romo, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3231.
- (244) Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M.; Krishnaswamy, D.; Govande, V. V.; Shinkre, B. A.; Jayanthi, A. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1889.
- (245) Rieth, L. R.; Moore, D. R.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15239.
- (246) Mayer, R. J.; Louis-Flamberg, P.; Elliott, J. D.; Fisher, M.; Leber, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, *169*, 610.
- (247) Greenspan, M. D.; Bull, H. G.; Yudkovitz, J. B.; Hanf, D. P.; Alberts, A. W. *Biochem. J.* **1993**, *289*, 889.

- (248) Lall, M. S.; Ramtohul, Y. K.; James, M. N. G.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1536.
- (249) Staudinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51.
- (250) Staudinger, H.; Bereza, S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1911**, *380*, 243.
- (251) Georg, G. I.; Ravikumar, V. T. *The Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams*; VCH: New York, **1992**.
- (252) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *12*, 3223.
- (253) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1837.
- (254) Chmielewski, M.; Kaluza, Z.; Furman, B. *Chem. Commun.* **1996**, *24*, 2689.
- (255) Miller, M. J. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 49.
- (256) Adam, W.; Baeza, J.; Liu, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2000.
- (257) Barrett, A. G. M.; Mortier, J.; Sabat, M.; Sturgess, M. A. *Organometallics* **1988**, *7*, 2553.
- (258) Hegedus, L. S. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 299.
- (259) Ishibashi, T.; Ochifuji, N.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6165.
- (260) Georg, G. I.; Wu, Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 381.
- (261) Hodous, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1578.
- (262) Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166.
- (263) Cortez, G. S.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7945.
- (264) Oh, S. H.; Cortez, G. S.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2835.
- (265) Wedler, C.; Costisella, B.; Schick, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5301.
- (266) Yang, H. W.; Romo, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4.
- (267) Gilman, H.; Speeter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2255.
- (268) Wang, Y.; Zhao, C.; Romo, D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1197.
- (269) Saraber, F. C. E.; Drach, S. V.; Baranovsky, A.; Charnikhova, T.; Pogrebnoi, S.; Jansen, B. J. M.; de Groot, A. *Pol. J. Chem.* **2006**, *80*, 535.
- (270) Carreira, E. M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer-Verlag: Berlin, **1999**; Vol. III.
- (271) House, H. O.; Crumrine, D. S.; Teranishi, A. Y.; Olmstead, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3310.
- (272) Masuyama, Y.; Sakai, T.; Kato, T.; Kurusu, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2265.
- (273) Yanagisawa, A.; Matsumoto, Y.; Asakawa, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 892.
- (274) Shibata, J.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 313.
- (275) Mukaiyama, T.; Shibata, J.; Shimamura, T.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 951.
- (276) Mole, T. *Aust. J. Chem.* **1966**, *19*, 373.

- (277) Brady, W. T.; Saidi, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 733.
- (278) Lehmkuhl, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 107.
- (279) Laubengayer, A. W.; Lengnick, G. F. *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 503.
- (280) Mulzer, J.; Zippel, M.; Brüntrup, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 465.
- (281) Sidler, D. R.; Lovelace, T. C.; McNamara, J. M.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1231.
- (282) Tidwell, T. T. *Ketenes*; 2nd ed.; Wiley: New York, **2006**.
- (283) Bejot, R.; Anjaiah, S.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *sous presse*.
- (284) Rosenberg, M. G.; Brinker, U. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4819.
- (285) Yanagisawa, A.; Goudu, R.; Arai, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4281.
- (286) Yanagisawa, A.; Goudu, R.; Arai, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4281.
- (287) von Matt, P.; Lloyd-Jones, G. C.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A.; Macko, L.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Rüegger, H.; Pregosin, P. S. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265.
- (288) Okubo, J.; Shimazaki, T.; Sato, S.; Shinozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1405.
- (289) Ohkuma, T.; Sandoval, C. A.; Srinivasan, R.; Lin, Q.; Wei, Y.; Muniz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288.
- (290) Takaki, K.; Maruo, M.; Kamata, T.; Makioka, Y.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8332.
- (291) Elsevier, C. J.; Vermeer, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3726.
- (292) Bellesia, F.; De Buyck, L.; Ghelfi, F.; Libertini, E.; Pagnoni, U. M.; Roncaglia, F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7507.
- (293) Osborne, N. F. (SmithKline Beecham P.L.C., UK) WO9220689, **1992**
- (294) Krijnen, E. S.; Lodder, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 729.
- (295) Seneci, P.; Leger, I.; Souchet, M.; Nadler, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17097.



# **Résumé de thèse**



## Résumé

Dans ce mémoire, sont décrits l'étude mécanistique et la mise au point de nouvelles réactions métallo-induites, et plus particulièrement la réactivité d'espèces organochromiques et organoferreuses, ainsi que l'utilisation de manganèse ou d'alkoxyde d'aluminium en synthèse organique.

Le chlorure chromeux  $\text{CrCl}_2$  est largement utilisé en synthèse organique en raison de sa remarquable chimio- et stéréo-sélectivité. Les réactivités de divers substrats *gem*-polyhalogénés avec  $\text{CrCl}_2$  sont ici étudiées sous un angle nouveau. Les réactions mises au point permettent d'obtenir sélectivement un large éventail de produits : éthers de  $\beta$ -chloroénols, esters d' $\alpha$ -haloénols, alcools homoallyliques et allyliques, allènes,  $\beta$ -hydroxycétones et aldéhydes vinyliques. Par ailleurs, la formation de nouveaux organométalliques est mise en évidence. Les carbénoïdes, carbènes et carbynes de chrome apparaissent comme les intermédiaires clés des réactions de réductions et de formations de liaisons carbone-carbone.

Le fer (0) est étudié en tant qu'alternative à  $\text{CrCl}_2$  dans l'oléfination de cétones ou d'aldéhydes avec des dérivés *gem*-polyhalogénés. Il démontre, dans un certain nombre de cas, une réactivité équivalente voire supérieure au chrome (II) dans la préparation d'oléfines di-, tri- et tétra-substituées. Une surprenante inversion de stéréosélectivité pour les cétones, par rapport aux aldéhydes, est observée. Le pouvoir réducteur du manganèse (0) est également évalué dans la protection d'alcools sous forme d'acétal. Le manganèse (0) remplace ainsi avantageusement  $\text{CrCl}_2$  dans la formation d'éthers de tétrahydrofuran-2-yle.

Enfin, les esters d' $\alpha$ -haloénols sont valorisés en tant qu'équivalents synthétiques de cétènes, notamment dans une nouvelle réaction tandem d'aldolisation-lactonisation, induite par l'éthoxyde de diéthylaluminium. La préparation stéréosélective d'oxétan-2-ones, d'azétidin-2-ones et d'isoxazolidin-5-ones est ainsi rapportée.

*Mots clés : aldol, azétidin-2-one, carbène, carbénoïde, carbyne, chlorure chromeux, ester d' $\alpha$ -haloénol, éthoxyde de diéthylaluminium, expansion de cycle, fer, isoxazolidin-5-one, lactonisation, manganèse, migration, oléfine, organochromique, organoferreux, oxétan-2-one, gem-polyhalogénoalcane, protection, réarrangement, réduction, tétrahydrofuranylation, trichlorométhylcarbinol, vinylogation.*

## Abstract

In the present thesis manuscript, we report a mechanistic study and the development of novel metal-mediated reactions, and particularly the reactivity of organochromium and organoiron species, as well as the use of manganese and aluminum alkoxide in organic synthesis.

Chromous chloride  $\text{CrCl}_2$  is widely used in organic synthesis, because of the great chemo- and stereo-selectivity of organochromium species. The reactivities of a wide range of *gem*-polyhalides with  $\text{CrCl}_2$  are investigated, from a mechanistic point of view. The described reactions afford selectively a wide range of compounds:  $\beta$ -chloroenol ethers,  $\alpha$ -haloenol esters, homoallyl and allyl alcohols, allenes,  $\beta$ -hydroxyketones and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes. Furthermore, the formation of new organometallic species is evidenced: chromium-carbenoids, -carbenes and -carbynes are key intermediates in the reduction of *gem*-polyhalides and carbon-carbon bonds forming reactions.

Iron (0) is investigated as an alternative to  $\text{CrCl}_2$  in the synthesis of olefins from carbonyls and *gem*-polyhalides. In many instances, iron (0) is equivalent or superior to  $\text{CrCl}_2$  in the preparation of functionalized di-, tri- and tetra-substituted olefins. A surprising reversal of stereoselectivity for aldehydes versus ketones was observed. The reduction potential of manganese (0) was also evaluated in its ability to promote the 2-tetrahydrofurylation of alcohols.

Finally,  $\alpha$ -haloenol esters are valorised as synthetic equivalent of ketenes, particularly in a new diethylaluminum ethoxyde-mediated tandem aldol-lactonization reaction. The stereoselective synthesis of oxetan-2-ones, azetidin-2-ones et isoxazolidin-5-ones is reported.

*Keywords* : aldol, azetidin-2-one, carbene, carbenoid, carbyne, chromous chloride,  $\alpha$ -haloenol ester, diethylaluminum ethoxide, iron, isoxazolidin-5-one, lactonization, manganese, migration, olefin, organochromium, organoiron, oxetan-2-one, *gem*-polyhalide, protective group, rearrangement, reduction, ring expansion, tetrahydrofurylation, trichloromethylcarbinol, vinylogation.



Dans ce mémoire, sont décrits l'étude mécanistique et la mise au point de nouvelles réactions métallo-induites, et plus particulièrement la réactivité d'espèces organochromiques et organoferreuses, ainsi que l'utilisation de manganèse ou d'alkoxyde d'aluminium en synthèse organique.

Le chlorure chromeux  $\text{CrCl}_2$  est largement utilisé en synthèse organique en raison de sa remarquable chimio- et stéréo-sélectivité. Les réactivités de divers substrats *gem*-polyhalogénés avec  $\text{CrCl}_2$  sont ici étudiées sous un angle nouveau. Les réactions mises au point permettent d'obtenir sélectivement un large éventail de produits : éthers de  $\beta$ -chloroénols, esters d' $\alpha$ -haloénols, alcools homoallyliques et allyliques, allènes,  $\beta$ -hydroxycétones et aldéhydes vinyliques. Par ailleurs, la formation de nouveaux organométalliques est mise en évidence. Les carbénoïdes, carbènes et carbynes de chrome apparaissent comme les intermédiaires clés des réactions de réductions et de formations de liaisons carbone-carbone.

Le fer (0) est étudié en tant qu'alternative à  $\text{CrCl}_2$  dans l'oléfination de cétones ou d'aldéhydes par des dérivés *gem*-polyhalogénés. Il démontre, dans un certain nombre de cas, une réactivité équivalente voire supérieure au chrome (II) dans la préparation d'oléfines di-, tri- et tétra-substituées. Une surprenante inversion de stéréosélectivité pour les cétones, par rapport aux aldéhydes, est observée. Le pouvoir réducteur du manganèse (0) est également évalué dans la protection d'alcools sous forme d'acétal. Le manganèse (0) remplace ainsi avantageusement  $\text{CrCl}_2$  dans la formation d'éthers de tétrahydrofuran-2-yle.

Enfin, les esters d' $\alpha$ -haloénols sont valorisés en tant qu'équivalents synthétiques de cétènes, notamment dans une nouvelle réaction tandem d'aldolisation-lactonisation, induite par l'éthoxyde de diéthylaluminium. La préparation stéréosélective d'oxétan-2-ones, d'azétidin-2-ones et d'isoxazolidin-5-ones est ainsi rapportée.

*Mots clés : aldol, azétidin-2-one, carbène, carbénoïde, carbyne, chlorure chromeux, ester d' $\alpha$ -haloénol, éthoxyde de diéthylaluminium, expansion de cycle, fer, isoxazolidin-5-one, lactonisation, manganèse, migration, oléfine, organochromique, organoferreux, oxétan-2-one, polyhalogénoalcane, protection, réarrangement, réduction, tétrahydrofuranylation, trichlorométhylcarbinol, vinylogation.*