

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université d'Oran Es-Sénia

Faculté des Sciences

Département de Chimie

Laboratoire de Chimie Fine



THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mme Assya TALEB BENGUELLA

Pour l'obtention du grade de Docteur en Sciences

Discipline: Chimie

Spécialité: Chimie Organique

SYNTHÈSE DE CARBOCYCLES DU TYPE [n.m.0]

PAR MÉTHODE CYCLISANTE

ET OBTENTION DE BICYCLODIHYDROFURANES

Soutenue le 23/05/2010 devant la Commission d'examen :

Président	Mr. Krallafa A.	Pr.	Université d'Oran Es-Sénia
Directeur de thèse	Mr. Hacini S.	Pr.	Université d'Oran Es-Sénia
Co-directeur de thèse	Mr. Parrain J-L	D.R.	ISM2 CNRS, U.P. Cézanne, Marseille (Fr)
Examineurs	Mme El Abed D.	Pr.	Université d'Oran Es-Sénia
	Mr. Cheriti A.	Pr.	Université de Béchar
	Mr. Lahrech M. B.	Pr.	Université de Djelfa

C'est avec un vibrant hommage que je dédie ce mémoire

À mes parents qui m'ont apporté leur soutien précieux,
leur disponibilité sans faille et leurs encouragements constants.
Ainsi, j'aurais pu les entourer d'affection et leur épargner
toute inquiétude, tout souci, comme ils n'avaient cessé de le faire pour la petite fille que j'étais,
c'est pour cela, que la meilleure façon de les remercier est de réussir dans ma vie professionnelle
et de les satisfaire.

À mon mari et mes beaux-parents, je suis certaine que sans eux
je ne serai pas ce que je suis et que toute ma vie dépendra, à un certain point de vue, de ce qu'ils
m'ont offert.

À mes frères et sœur qui m'ont guidée à travers cette épreuve
oh ! combien excitante !
chacun d'eux m'a apporté sa contribution

À mon adorable petite fille Nassima qui m'a apporté tant de joie
dans la réalisation de ce projet

Enfin **à toute la famille** pour l'intérêt suscité à mon travail

Remerciements

Cette thèse a été réalisée en partie dans le laboratoire de chimie fine de l'Université d'Oran Es-séni dirigé par le Professeur S. HACINI. Je tiens à lui exprimer ma gratitude pour m'avoir accueillie dans son équipe, soutenue et encouragée tout au long de ce travail. Ses connaissances, sa patience et la confiance qu'il m'a toujours accordée ont facilité ma tâche.

Toute ma gratitude revient à monsieur le Professeur M. Lahrech, qui m'a formée et initiée à la recherche à l'Université d'Oran. Il a réussi à me transmettre sa passion pour la recherche. Malgré l'éloignement de son travail actuel (Univ. de Djelfa), ses enseignements demeurent toujours pour moi profitables et utiles.

Je remercie vivement le Docteur Jean Luc Parrain, Directeur de Recherche pour m'avoir reçue dans son laboratoire à l'Université Paul Cézanne à Marseille-France, où ce travail a pu être enrichi et complété. Son savoir et son expérience m'ont guidée tout au long de mon parcours.

J'adresse aussi un grand remerciement au Docteur J. Thibonnet pour ses conseils, sa grande disponibilité et son soutien inconditionnel.

Merci aussi à tous ceux qui font ou ont fait partie de l'équipe. Je pense particulièrement à Jeanine Demed pour sa disponibilité, sa profonde bonté, elle reste pour moi un exemple, à Natacha qui m'a accompagnée dans la découverte de la nature et sa splendeur, Sylvie pour son efficacité et sa présence, Lisa, Florian, Laurent... merci pour tous ces souvenirs partagés autour de la pause café. Je tiens aussi à remercier tous mes amis (es), je pense à Hadjira, une grande cœur, avec qui j'ai passé des moments de joie et de complicité, à Elodie qui a été toujours présente à l'appel et qui a rendu mon séjour agréable ! merci pour ces fous rires, ces balades et ces soirées, une pensée aussi à Khadidja, qui malgré la distance qui nous sépare était toujours présente dans mon esprit, sans oublier Lamia, Faiza, Miloud et Mohamed le pionnier de notre équipe, toujours disponible, dévoué et à l'écoute.

Je ne saurais oublier l'aide de monsieur le chef de département de Pharmacie qui m'a octroyé les stages indispensables à la finalisation de mes travaux de recherche.

Enfin,mes remerciementsvont à tousceux etcelles quim'ont aidée deprés oude loin, dansl'administration commedans ledomaine scientifique d'une manièreou d'uneautre, dansla réalisation dece travail.

Je remercie vivement l'association des femmes françaises diplômées des universités AFFDU pourleur soutienfinancier qui m'apermis deprolonger monséjour enFrance.

Je tiens à adresser mes remerciements à Monsieur le Professeur A. Krallafa de l'Université d'Oran en qualité deprésident dejury .

J'adressesaussi mesremerciements à Madamele ProfesseurD. ElAbed del'Université d'Oran, à Monsieur leP rofesseurA. Cheriti del'Université de Béchar et à Monsieur leP rofesseurM. B. Lahrech del'Université de Djelfa quime fontl'honneur departiciper à cejury.

Listed des abréviations

AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitrile
ARCM	Asymmetric RCM
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
Bn	Benzyle
Cat.	Catalyseur
CCM	Chromatographie sur couche mince
CM	Cross Metathesis
COSY	Correlated spectroscopy
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène
DCM	Dichlorométhane
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium
DME	Dimethoxyethane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
E	Ether diéthylique
E.P	Ether de pétrole
GC	Chromatographie en phase gazeuse
GCMS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
HMBC	Heteronuclear multiple bonding connectivity
HMPA	Hexaméthylphosphorotriamide
HSQC	Heteronuclear single quantum connectivity
I.R.	Infra-rouge
NOE	Nuclear Overhauser effect
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidène)dipalladium
RCM	Ring closing metathesis
Rdt	Rendement
Rf	Rapport frontal
ROM	Ring Opening Metathesis
ROMP	Ring Opening Metathesis Polymerization
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBSOTf	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyltriflate
THF	Tétrahydrofuranne
TMS	Triméthylsilyle

INTRODUCTION GENERALE

1

CHAPITRE1 :LES COMPOSES CARBOBICYCLIQUES[n.m.0], (n,m= 3,4,5)

Introduction

3

I. Synthèse de carbobicycles du type [3.3.0]

5

II. Synthèse de carbobicycles du type [4.3.0]

7

III. Synthèse de carbobicycles du type [5.3.0]

11

IV. Synthèse de carbobicycles du type [4.4.0]

13

V. Synthèse de carbobicycles du type [5.4.0]

15

VI. Synthèse de carbobicycles du type [5.5.0]

17

Conclusion

18

Références Bibliographiques

19

CHAPITRE2 : LA MÉTATHÈSE : DÉVELOPPEMENTS ET APPLICATIONS

Introduction

21

I. Historique

21

II. Réactions, mécanisme et catalyseurs de métathèse

23

II.1. Réactions de métathèse

23

II.2. Mécanisme de la métathèse

25

II.3. Développement de nouveaux catalyseurs

26

III. Applications en synthèse

28

III.1. Métathèse α - α

28

III.1.1. CMet ROM

28

III.1.2. RCM

31

III.1.3. Métathèse α - α en cascade

36

III.2. Métathèseène -yne	36
III.4.Métathèse yne-yne	40
V. Applications de la métathèse dansdes conditionsnon conventionnelles	41
Conclusion	47
RéférencesBi bliographiques	48
 CHAPITRE3 : SYNTHÈSE DE CARBOBICYCLES[n.m.0] PAR RÉACTION DE MÉTATHÈSE. OBTENTION DE 2,3-DIHYDROFURANES BICYCLIQUES	
I. Notre stratégie de synthèse de carbobicycles[n.m.0]	52
II. Préparation de dérivés 1,2-dialkylés à partir de β-céto-esters cycliques	53
II.1. Première alkylation : obtention de dérivés monoalkylés	53
II.2. Deuxième alkylation : obtention de dérivés 1,2 -dialkylés	55
II.2.1. A partir des β-cyclopentanones ester monoalkylés	55
II.2.2. A partir des β-cyclohexanones ester monoalkylés	57
II.2.3. A partir des β-cycloheptanones ester monoalkylés	59
II.3 Résultats et discussion	62
III. Synthèse de carbobicycles par métathèse cyclisante (RCM) et obtention de bicyclo -2,3- dihydrofuranes	64
III.1. A partir des dérivés 1,2 -dialkylés en C5	64
III.1.1. Synthèses de carbobicycles [3.3.0],[3.4.0] et [3.5.0]	64
III.1.2. Obtention imprévisible de bicyclo-2,3-dihydrofuranes en C5	67
III.2. A partir des dérivés 1,2 -dialkylés en C6	75
III.2.1. Synthèses de carbobicycles [3.4.0],[4.4.0] et [4.5.0]	75
III.2.2. Obtention de bicyclo-2,3-dihydrofuranes en C6	85
III.3. A partir des dérivés 1,2 -dialkylés en C7 : obtention de carbo - et 2,3-dihydrofuranes bicycliques	90
III.4. Produits bicycliques synthétisés et discussion	91
Conclusion	99
Références Bibliographiques	100

CHAPITRE 4 : SYNTHÈSE DE 2,3-DIHYDROFURANES BICYCLIQUES ET D'ACÉTALS TRICYCLIQUES

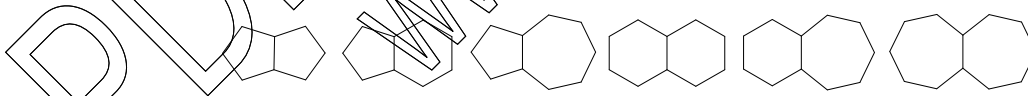
Introduction	101
I. Synthèse de 2,3-dihydrofuranes bicycliques en présence d'un catalyseur de Grubbs	102
II. Synthèse d'acétals tricycliques	106
Conclusion	110
Références Bibliographiques	111
CONCLUSION GÉNÉRALE	112
PARTIE EXPÉRIMENTALE	114

INTRODUCTION GENERALE

Les systèmes carbobicycliques du type [n.m.0] sont présents dans plusieurs composés bioactifs -naturels ou synthétiques-, et constituent également des synthons particulièrement utiles en synthèse totale. En conséquence, l'accès à ces structures bicycliques fonctionnalisées reste d'un intérêt majeur pour le chimiste de synthèse et de nombreuses méthodes de carbocyclisation -très diverses- sont décrites dans la littérature.

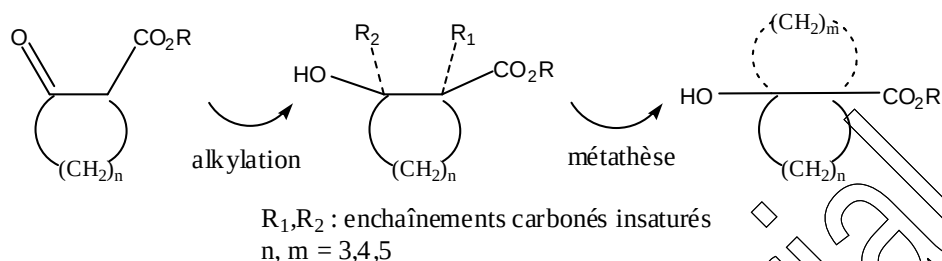
Parmi celles-ci, la réaction de métathèse cyclisante, basée sur la formation d'une liaison C-C à partir de deux insaturations $C=C$ et/ou $C\equiv C$, suscite un engouement particulier de la part des chercheurs. En effet, depuis la mise au point par Grubbs de catalyseurs à base de ruthénium efficaces et compatibles avec de nombreux groupements fonctionnels, cette réaction fait l'objet de nombreuses applications dans des schémas de synthèse totale, en permettant le développement de nouvelles stratégies.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse par métathèse cyclisante de structures carbobicycliques du type [3.3.0] octane, [3.4.0] nonane, [3.5.0] décane, [4.4.0] décane, [4.5.0] undécane et [5.5.0] dodécane.



La stratégie retenue pour la synthèse de ces systèmes bicycliques est basée sur la réactivité de β -céto-esters cycliques, commerciaux ou facilement accessibles. Ces composés peuvent faire l'objet de deux alkylations successives à l'aide d'enchaînements carbonés insaturés, pour conduire à des dérivés 1,2-dialkylés cycliques fonctionnalisés. Ceux-ci sont ensuite soumis aux conditions de la réaction de métathèse cyclisante en présence d'un catalyseur de Grubbs.

Notre stratégie de synthèse des carbobicycles est résumée par le schéma réactionnel suivant :



Nos travaux de recherche sont présentés suivant un plan divisé en quatre chapitres.

Les principales méthodes de synthèse de systèmes bicycliques du type [3.3.0], [3.4.0], [3.5.0], [4.4.0], [4.5.0] et [5.5.0] relevées dans la littérature sont exposées dans le premier chapitre. La partie suivante (chapitre deux) concerne la métathèse et ses développements récents en synthèse avec les différents types de réactions et de catalyseurs.

Après la description de notre stratégie de synthèse dans le chapitre trois, nous présentons les principaux résultats concernant la synthèse des carbobicycles et la formation inattendue de 2,3-dihydrofuranes bicycliques. Ces résultats sont complétés dans le chapitre quatre, par nos travaux relatifs à la synthèse de 2,3-dihydrofuranes bicycliques et d'acétals tricycliques.

Les modes opératoires et les données spectroscopiques des produits obtenus sont regroupés dans la partie expérimentale.

PDF Create! 6 Trial
www.nuance.com

CHAPITRE1 :

LESCOMPOSESCARBOBICYCLIQUES [n.m.0],(n,m= 3,4,5)

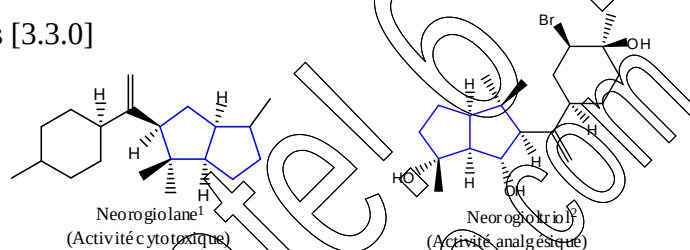
Introduction

Depuis l'antiquité, les produits naturels de structures diverses – acycliques, cycliques et polycycliques – ont été une source d'inspiration et d'innovation en synthèse organique.

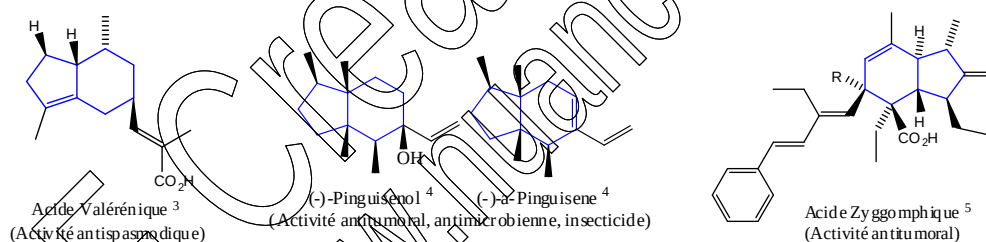
Dans nos travaux nous nous sommes intéressés à la synthèse de systèmes bicycliques du type : bicyclo[3.3.0]octane, bicyclo[3.4.0]nonane, bicyclo[3.5.0]décane, bicyclo[4.4.0]décane, bicyclo[4.5.0]undécane et bicyclo[5.5.0] dodécane.

Ces structures bicycliques sont présentes dans de nombreux produits naturels, d'origine végétale et animale possédant souvent des activités biologiques intéressantes. Des exemples de ces produits avec leurs propriétés, sont présentés ci-après.

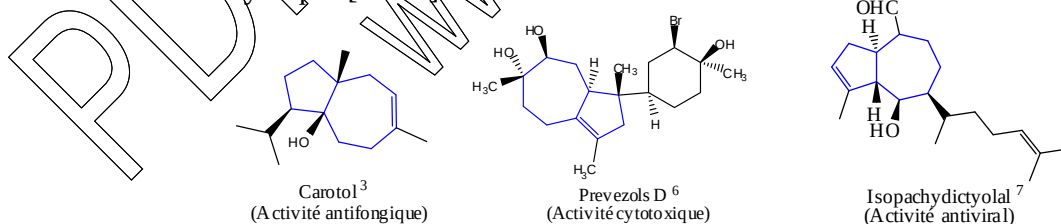
- Structures bicycliques [3.3.0]



- Structures bicycliques [4.3.0]



- Structures bicycliques [5.3.0]



¹ Srikrishna, A.; Gowri, V. *Tet. Asym.* **2007**, *18*, 1663

² Vagias, C.; Roussis, V.; Chatter, R.; Kladi, M.; Tarhouni, S.; Maatony, R.; Khanat, R. *Phytochemistry Lett.* **2009**, *2*, 25

³ Bruneton, J. *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*, 3^{ème} édition, **1999**

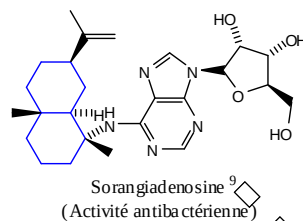
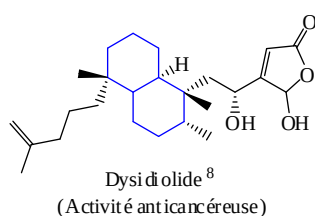
⁴ Sha, C.; Liao, H. W.; Cheng, P. C.; Yen, S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8704

⁵ Amadeu, P.; Thomas, O. P.; Berrue, F.; Laville, R.; Prado, S.; Golebiowski, J.; Fernandez, R. *Tet.* **2007**, *63*, 2328

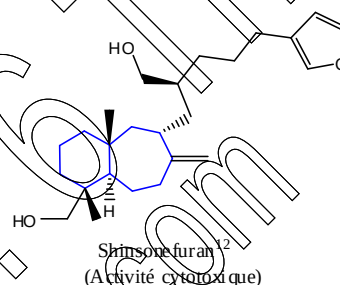
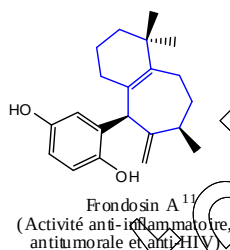
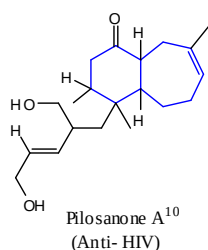
⁶ Roussis, V.; Iliopoulou, D.; Mihopoulos, N.; Vagias, C.; Papazafiri, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7667

⁷ Roussis, V.; Siamopoulou, P.; Bimplakis, A.; Iliopoulou, D.; Vagias, C.; P. C.; Berghe, D. V. *Phytochem.* **2004**, *65*, 2025

- Structures bicycliques [4.4.0]



- Structures bicycliques [5.4.0]



Différentes stratégies de synthèse de ces structures bicycliques sont décrites dans la littérature. Elles sont généralement développées suivant deux approches: à partir d'un composé cyclique ou bien à partir d'un composé acyclique.

Nous présentons dans ce chapitre les principales méthodes de synthèse de ces systèmes bicycliques développées ces dernières années.

⁸ Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Garcia, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7496

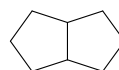
⁹ Oh, K. B.; Shin, J.; Ahn, J. W.; Jang, K. H.; Chung, S. C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1167

¹⁰ Ohsaki, A.; Shibata, K.; Tokoroyama, T.; Kubota, T. *Chem. Comm.* **1987**, 3, 151

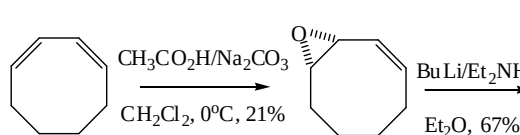
¹¹ Ovaska, T. V.; Li, X.; Keon, A. E.; Sullivan, J. A. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3287

¹² Phuwapraisirisan, P.; Matsunaga, S.; Van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *Tet. Lett.* **2004**, 45, 2125

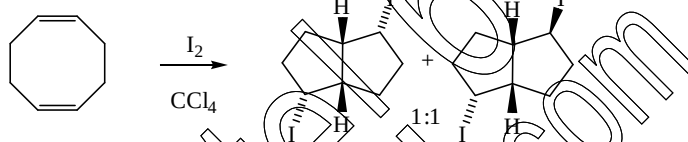
I. Synthèse decarbobicycles dutype [3.3.0]



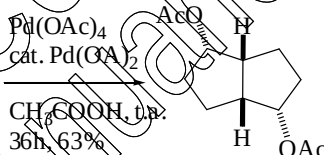
Le bicyclo[3.3.0]oct-7-én-2-ol est un intermédiaire important, très utilisé pour la synthèse totale de cyclopenténoides naturels tels que la Sarracénine,¹³ Specionine¹⁴ Allamandine¹⁵ et des analogues de prostacycline¹⁶. En 1967, Crandall et coll.¹⁷ ont obtenu ce bicyclic en deux étapes à partir du cycloocta-1,3-diène.



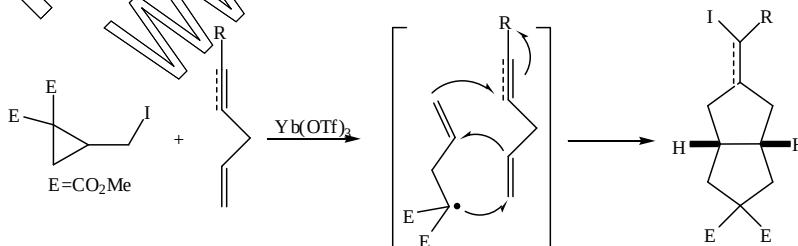
En 1983, Uemura et coll.¹⁸ ont montré qu'en présence d'iode le cycloocta-1,5-diène conduit à un mélange de diquinoxanes.



Dans la réaction décrite en 1994 par Perard-Viret et coll.¹⁹ le cycloocta-1,5-diène traité par une quantité catalytique de Pd(OAc)₂ conduit au système bicyclique [5.5] avec un rendement de 63%.



Kitagawa et coll.²⁰ ont développé en 2002, une réaction radicalaire en cascade en présence d'une variété de 1,4-diènes et de 1,4-énynes conduisant aux dérivés de bicyclo[3.3.0]octane avec de bons rendements.



¹³ Whitesell, J. K.; Matthews, R. S.; Minton, M. A.; Helbling, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3468

¹⁴ Hussain, N.; Leonard, J. *Tet. Lett.* **1987**, 28, 4871

¹⁵ Parkes, K. E. B.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1119

¹⁶ Iseki, K.; Mase, T.; Gkazaki, T.; Shibasaki, M.; Ikegami, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4448

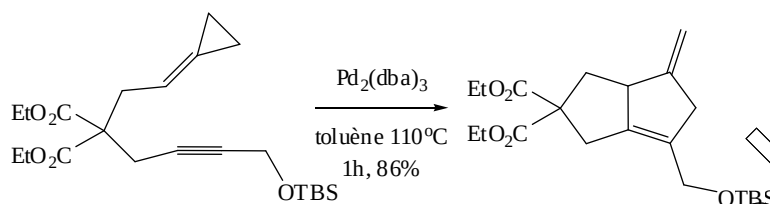
¹⁷ Crandall, J. K.; Chang, L. H. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 435

¹⁸ Uemura, S.; Fukuzawa, S.; Toshimitsu, A.; Okano, M.; Tezuka, H.; Sawada, S. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 270

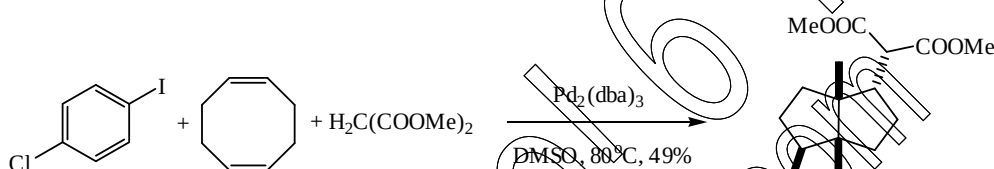
¹⁹ Perard-Viret, J.; Rassat, A. *Tet. Asym.* **1994**, 5, 1

²⁰ Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Sugawara, A.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1011

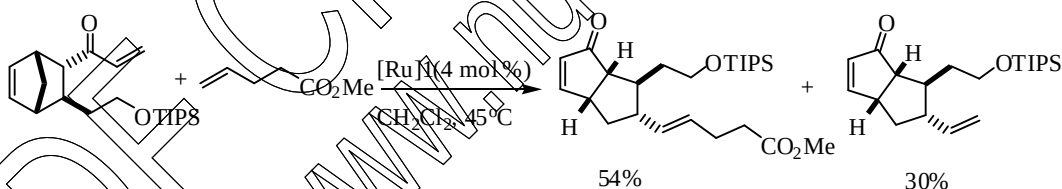
Delgado et coll.,²¹ ont développé en 2003, une synthèse de ces structures bicycliques basée sur une cycloaddition [3+2] intramoléculaire catalysée par un complexe de palladium.



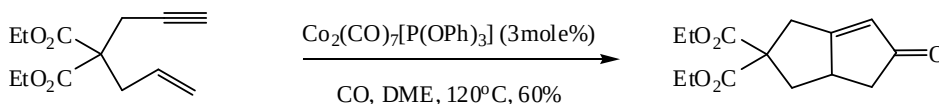
En 2004, Hulin et coll.²² ont utilisé cycloocta-1,5-diène dans une réaction multicomposés en présence de 1-chloro-4-iodobenzène et de malonate de diméthyle, catalysée par le palladium, pour obtenir stéréosélectivement un bicyclo[3.3.0]octane.



Au cours d'une synthèse totale d'un macrolactame, Phillips et coll.²³ ont obtenu en 2006, une structure de bicyclo[3.3.0]octène par un processus de métathèse tandem.



La même année, la réaction de Pauson-Khand a été utilisée par Yeo et coll.²⁴ pour accéder en une seule étape à une bicyclicque [5,5] avec un rendement de 60%.



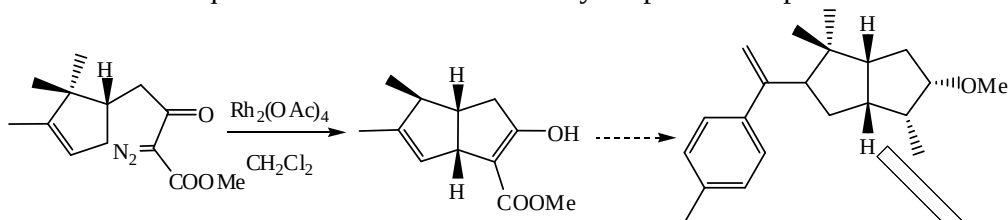
²¹ Delgado, A.; Rodriguez, J. R.; Castedo, L.; Mascarenas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9282

²² Hulin, B.; Newton, L. S.; Cabral, S.; Walker, A. J.; Bordner, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4343

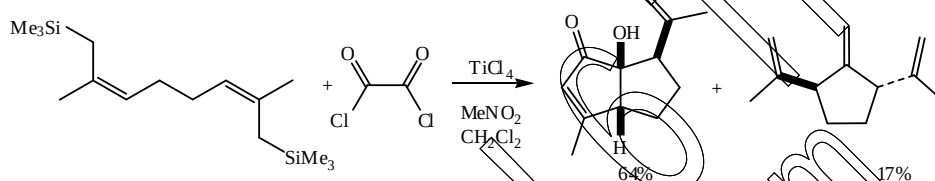
²³ Phillips, J. A.; Hart, A. C.; Henderson, J. A. *Tet. Lett.* **2006**, 47, 3743

²⁴ Yeo, S. J.; Jeong, K. S.; Han, H.; Kimb, J.; Jeonga, N. *Tet. Lett.* **2006**, 47, 7389

En 2007, pour la synthèse totale d'un dérivé du néorogiolane, produit naturel, Srikrishna et coll.²⁵ ont obtenu un diquinane via une réaction catalysée par un complexe du rhodium.

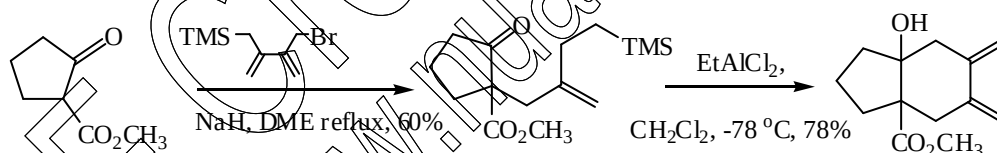


Récemment, Santelli et coll.²⁶ ont décrit une stratégie pour l'obtention de diquinane à partir du cis,cis-2,6-diméthyl-1,8-bis(triméthylsilyl)octa-2,6-diène et du chlorure d'oxalyle en présence du tétrachlorure de titane.



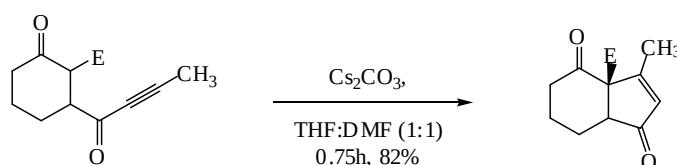
II. Synthèse de carbobicycles du type [4.3.0]

Dans une méthode développée en 1983,²⁷ Trost décrit l'obtention de systèmes bicycliques [5,6], basée sur la réactivité de l'ester de Dieckmann et d'une cyclisation intramoléculaire. Les bicycles sont obtenus avec des rendements de 60 à 78%.



La synthèse d'une série de bicycles du type [5,6] [6,6] [5,7] et [5,8] a été décrite en 1986 par Lavalée et coll.²⁸ basée sur une addition de Michael intramoléculaire.

Cette étude a montré que le petit cycle est facilement formé à partir d'un β -céto estercyclique en C5 ou en C6 tandis que les bicycles du type [5,7] et [5,8] sont obtenus avec un faible rendement.



²⁵ Srikrishna, A.; Gowri, V. *Tet. Asym.* **2007**, 18, 1663

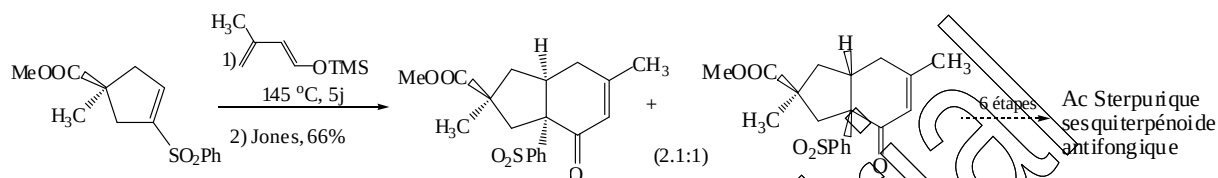
²⁶ Santelli, M.; Aouf, C.; ElAbad, D.; Giorgi, M. *Tet. Lett.* **2008**, 49, 3862

²⁷ Trost, B. M.; Remuson, R. *Tet. Lett.* **1983**, 24, 1129

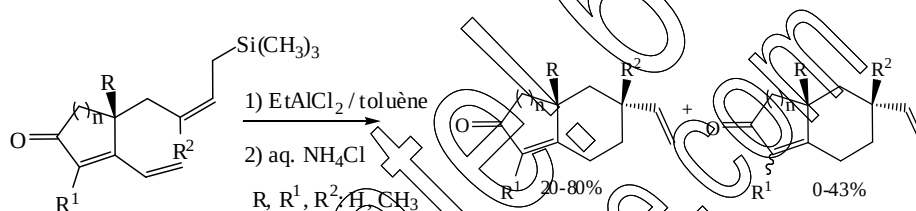
²⁸ Lavalée, J. F.; Berthiaume, G.; Deslongchamps, P. *Tet. Lett.* **1986**, 27, 5455

En 1987, Paquette et coll. ont décrit la première synthèse de l'acide sterpurique (antifongique) qui présente un squelette bicyclique du type [4.3.0].²⁹

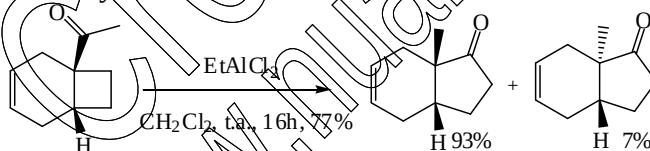
Le bicyclic est obtenu par une cycloaddition [4+2] entre un vinyl sulfone cyclopentanique et un diène isoprénique, avec un rendement de 66%.



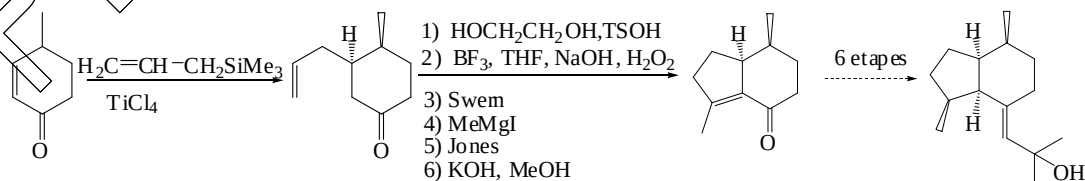
En 1991, une méthode décrite par Majetich et coll.,³⁰ met en jeu un allylsilane et une di-énone conjuguée dans une cyclisation intramoléculaire catalysée par un acide de Lewis, conduisant à des structures bicycliques [5,6].



En 1992, Takeda et coll.³¹ ont développé une stratégie de synthèse de ces bicycles basée sur un processus d'expansion du cyclobutane.



Ces structures bicycliques ont été obtenues par Tori et coll.³² en 1996, dans une synthèse d'isovalerenol. Le processus réactionnel fait intervenir une addition 1,4 d'un allylsilane sur une cyclohexénone suivie d'une cyclisation.



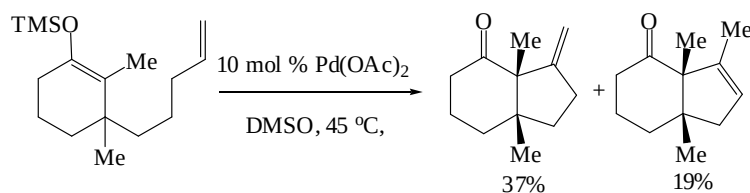
²⁹ Paquette, L. A.; Lin, H. S.; Coghlan, M. J. *Tet. Lett.* **1987**, 28, 5017

³⁰ Majetich, G.; Hull, K.; Casares, A. M.; Khetani, V. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3958

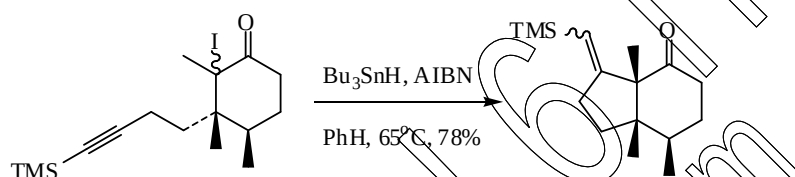
³¹ Takeda, T.; Fujiwara, T.; Tomaru, J.; Suda, A. *Tet. Lett.* **1992**, 33, 2583

³² Tori, M.; Ikawa, M.; Sagawa, T.; Furuta, H.; Sono, M.; Askawa, Y. *Tet.* **1996**, 52, 9999

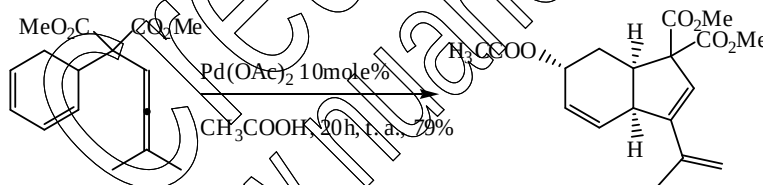
En 2002, Toyota et coll.³³ ont développé une synthèse de bicyclononane, -structures[5,6] - par une cyclisation catalysée par le palladium.



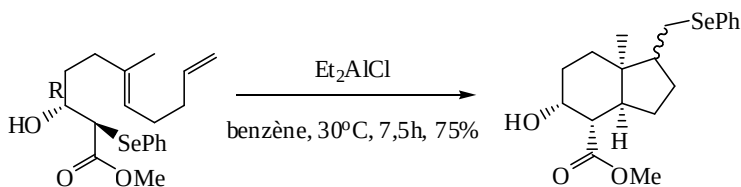
Dans une synthèse de sesquiterpènes décrite en 2003, Sha et coll.³⁴ ont obtenu le système bicyclique par un processus de cyclisation radicalaire intramoléculaire.



Backvall et coll.³⁵ ont décrit en 2003 une synthèse de bicycles basée sur une cyclisation intramoléculaire, catalysée par un complexe de palladium, mettant en jeu un système diénique et un système allénique.



Yang et coll.³⁶ ont effectué une cyclisation intramoléculaire radicalaire énantiosélective conduisant aux dérivés carbobicycliques[5,6].



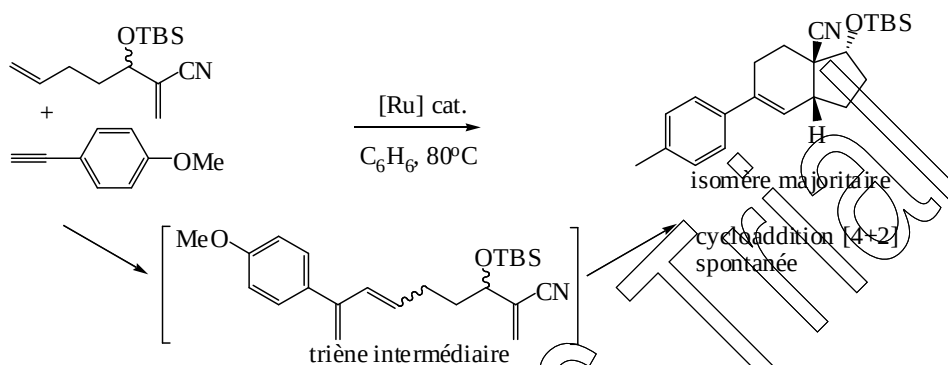
³³ Toyota, M.; Ilangovan, A.; Okamoto, R.; Masaki, T.; Arakawa, M.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4293

³⁴ Sha, C. K.; Liao, H. W.; Cheng, P. C.; Yen, S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8704

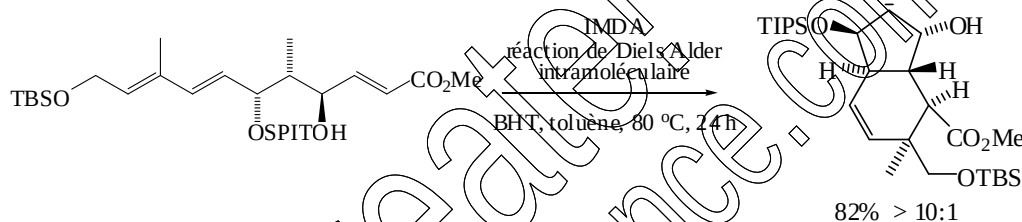
³⁵ Backvall, J. E.; Lofstedt, J.; Narhi, K.; Dorange, I. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7243

³⁶ Yang, D.; Gao, Q.; Zheng, B. Fu.; Zhu, N. Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8821

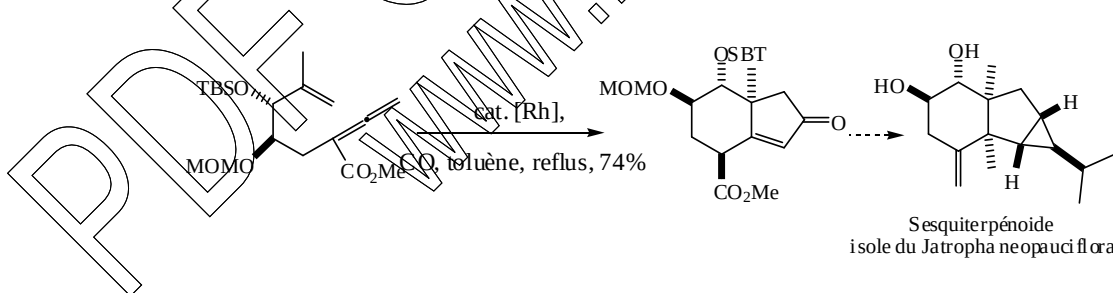
Par ailleurs, en 2005, Blechert et coll.³⁷ ont effectué une synthèse de bicyclo[4.3.0] nonane à partir d'un alcyn terminal et d'un α,ω -diène en une seule étape où deux réactions sont combinées : une métathèse croisée d'un ényne (EYCM) et une réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA).



Nakada et coll.³⁸ ont préparé en 2006 des bicycles [5.6] par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire.



En 2008, Mukai et coll.³⁹ ont développé une synthèse du bicyclo[4.3.0]nonénone par une cycloaddition [2+2+1] de Pauson-Khand intramoléculaire catalysée par le Rh.



Au cours de la même année, Jacobs et coll.⁴⁰ ont décrit une synthèse totale de l'aminol B,⁴¹ faisant intervenir une réaction intramoléculaire de Diels-Alder (IMDA) à partir d'un tétraénal.

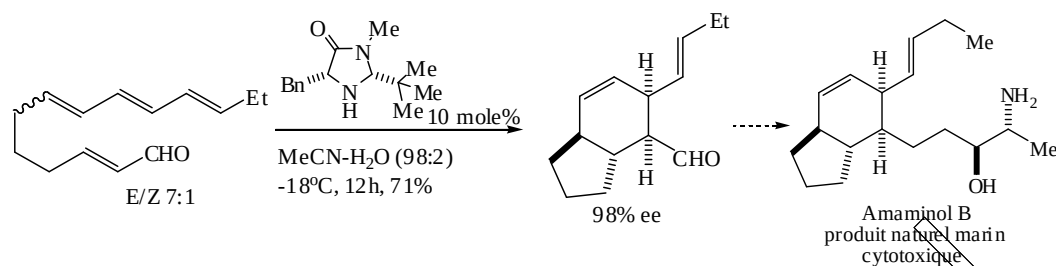
³⁷ Blechert, S.; Mix, S. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2015

³⁸ Nakada, M.; Suzuki, T.; Tanaka, N.; Matsumura, T.; Hosoya, Y. *Tet. Lett.* **2006**, 47, 1593

³⁹ Mukai, C.; Hayashi, Y.; Miyakoshi, N.; Kitagaki, S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2385

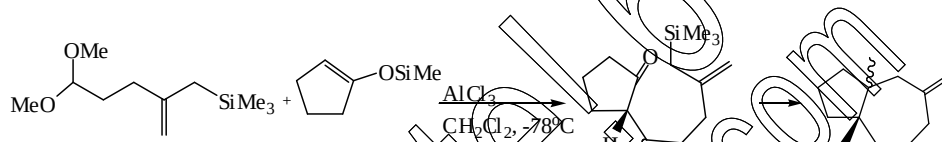
⁴⁰ Jacobs, W. C.; Christmann, M. *Synlett* **2008**, 247

⁴¹ Sata, N. U.; Fusetani, N. *Tet. Lett.* **2000**, 41, 489

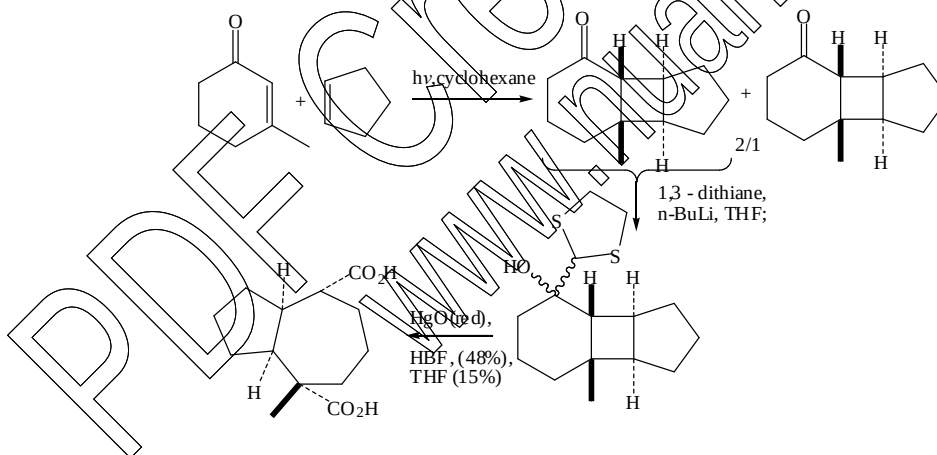


III. Synthèse decarbobicycles dutype [5.3.0]

En 1989, Lee et coll.⁴² ont employé une stratégie de synthèse faisant intervenir une cyclisation basée sur la réactivité de deux dérivés silylés : un énolate O-silylé et un acétal-allylsilane



Au cours de la même année, Ranu et coll.⁴³ ont développé une approche pour la synthèse du bicyclic du type [5,7] basée sur une addition radicalaire (2+2) suivie d'un réarrangement.

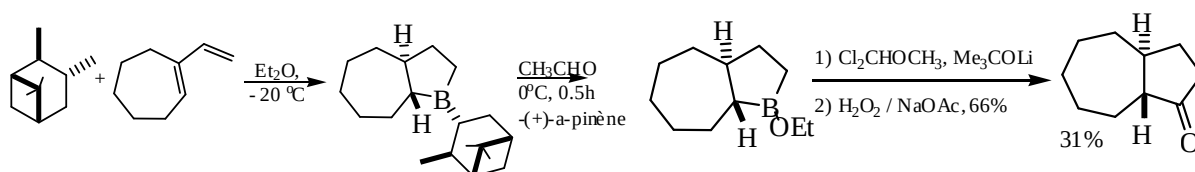


La synthèse d'une série de bicycles du type [5,6], [6,7] et [5,7] a été décrite en 1998 par Brown et coll.,⁴⁴ basée sur un processus d'hydroboration cyclique asymétrique de cycloalcènes.

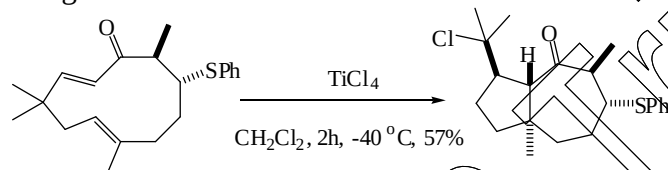
⁴² Lee, T. V.; Boucher, R. J.; Porter, J. R.; Rockell, C. J. M. *Tet.* **1989**, 45, 5887

⁴³ Ranu, B. C.; Sarkar, D. C.; Basu, M. K. *Tet.* **1989**, 45, 3107

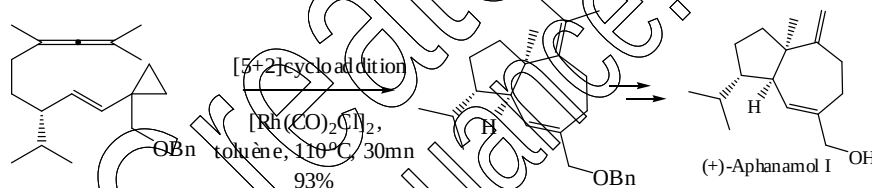
⁴⁴ Brown, H. C.; Dhokte, U. P.; Pradip M. Pathare, Mahindroo, V. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8276



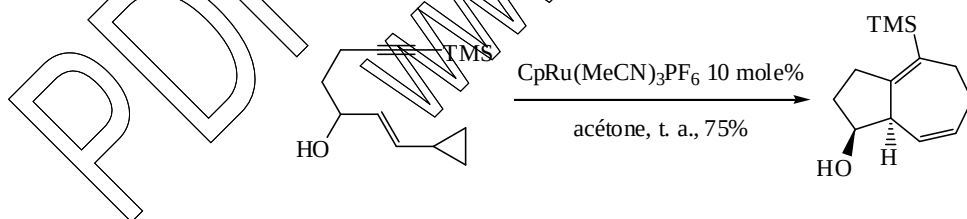
Dans une méthode décrite en 2000 par Ohe et coll.,⁴⁵ des squelettes bicycliques du type [5,7] sont obtenus à partir d'un dérivé cyclique en C10 par trans-annulation catalysée par un acide de Lewis suivie d'un réarrangement.



Au cours de la même année, Wender et coll.⁴⁶ ont effectué une synthèse asymétrique totale de (+)-Aphanamol I basée sur cycloaddition [5+2] intramoléculaire d'un allényl tétra-substitué et d'un vinylcyclopropane catalysée par un métal de transition. Cette synthèse avec un rendement de 93% représente une méthode efficace et générale pour la synthèse de dérivés bicyclo[5.3.0]décane.



La cycloaddition [5+2] intramoléculaire décrite par Trost et coll.⁴⁷ (2003) permet d'accéder aux structures bicycliques du type [5,7].



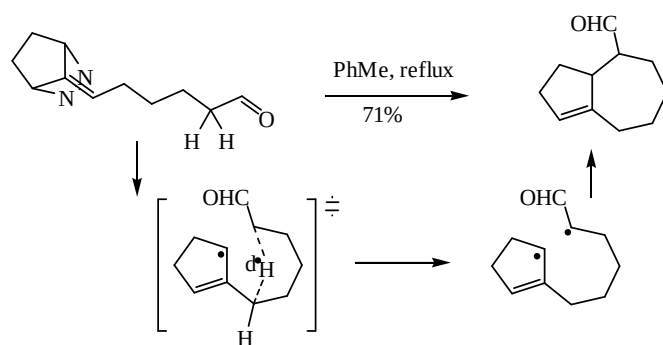
En 2004, Little et coll.⁴⁸ ont décrit une cycloaddition intramoléculaire radicalaire conduisant aux systèmes carbobicycliques du type [5,7]. Des carbo- et des hétérocycles peuvent être préparés par ce procédé de cyclisation.

⁴⁵ Ohe, K.; Uemura, S.; Miki, K.; Yanagi, S.; Tanaka, T.; Sawada, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3627

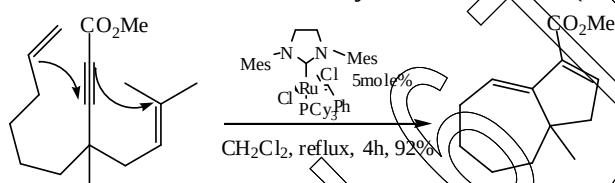
⁴⁶ Wender, P. A.; Zhang, L. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2323

⁴⁷ Trost, B. M.; Shen, H. C.; Schulz, T.; Koradin, C.; Schirok, H. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4149

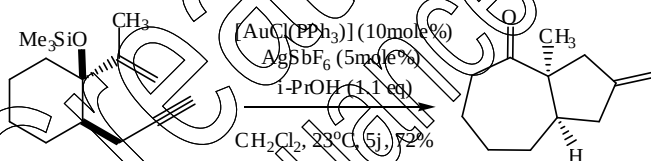
⁴⁸ Little, R. D.; Maiti, A.; Gerken, J. B.; Masjedizadeh, M. R.; Mimieux, Y. S. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 8574



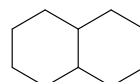
En 2006, Hanna et coll.⁴⁹ ont réalisé une synthèse de bicycles [5,7] à partir d'une structure diénynique acyclique par une réaction de métathèse cyclisante tandem (RCM).



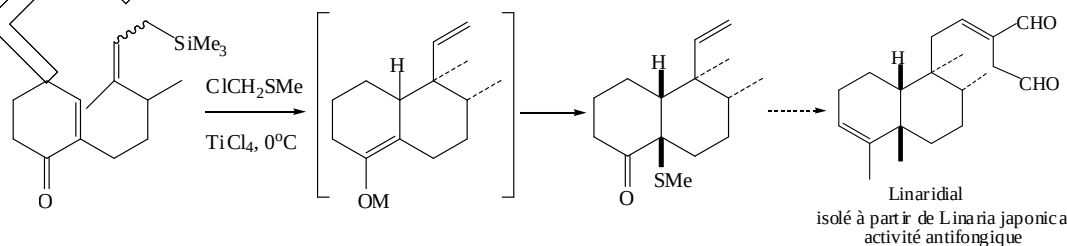
En 2008, Rhee et coll. ont obtenu des systèmes bicycliques [5,7] par une transformation à partir d'un ényne C₆ catalysée par un complexe d'or.⁵⁰



IV. Synthèse decarbobicycles du type [4.4.0]



Tokoroyama et coll.⁵¹ ont publié en 1987 une synthèse totale du Linaridial contenant le squelette carboné [6,6] faisant intervenir une cyclisation intramoléculaire via un énolate intermédiaire.

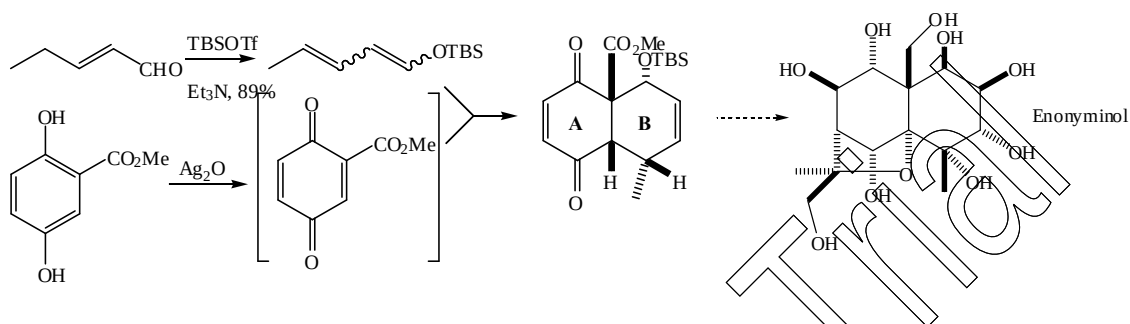


⁴⁹ Hanna, I.; Boyer, F. D. *J. Organometallic Chem.* **2006**, 691, 5181

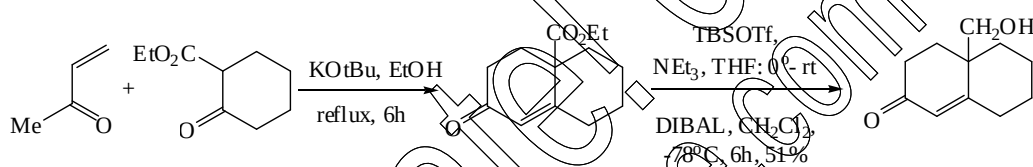
⁵⁰ Rhee, Y. H.; Baskar, B.; Bae, H. J.; An, S. E.; Cheong, J. Y.; Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2605

⁵¹ Tokoroyama, T.; Tsukamoto, M.; Asada, T.; Lio, H. *Tet. Lett.* **1987**, 28, 6645

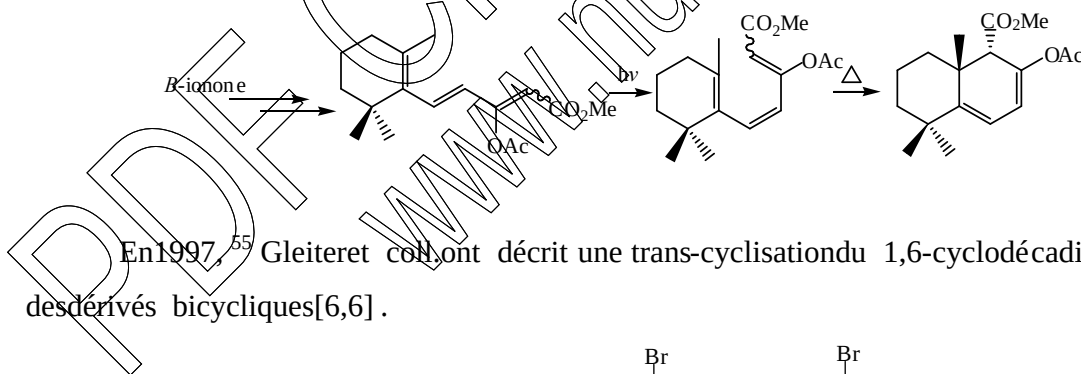
En 1997, White et coll.⁵² ont décrit la synthèse de polyols sesquiterpéniques tels que l'Enonyminol. L'intermédiaire bicyclique nécessaire pour cette synthèse est obtenu par une réaction de Diels-Alder entre un diène et le 2-carbométhoxy-1,4-benzoquinone.



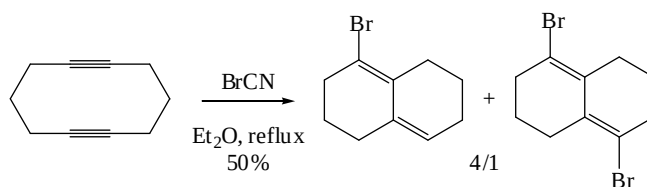
En 2003, dans une synthèse des cycles A et B d'un stéroïde Jung et coll.⁵³ ont effectué la condensation de la méthylvinylcétone sur le β -cétoester suivie d'une cyclisation de Robinson.



En 2004, Pollini et coll.⁵⁴ ont obtenu quantitativement un dérivé bicyclique du type [6.6] à partir d'un énolacétate par une réaction radicalaire intramoléculaire suivie d'une électrocyclisation.



En 1997,⁵⁵ Gleiter et coll. ont décrit une trans-cyclisation du 1,6-cyclodécadiène conduisant à des dérivés bicycliques [6,6].



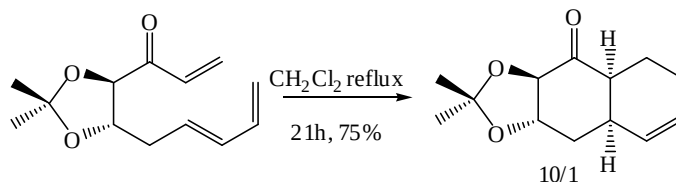
⁵² White, J. D.; Shin, H.; Kim, T. S.; Cutshall, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2404

⁵³ Jung, M. E.; Piizzi, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 137

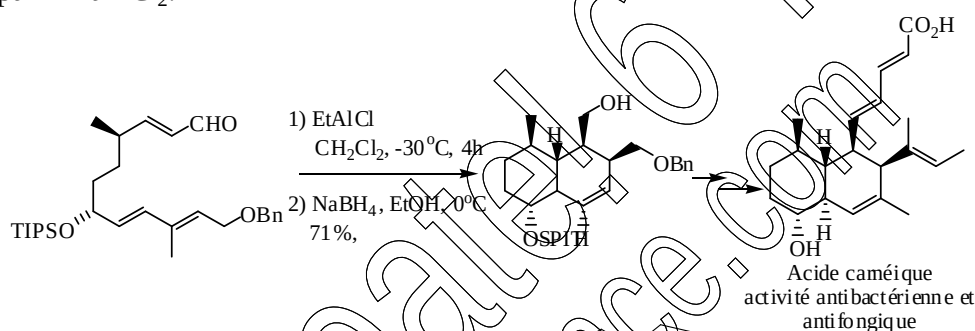
⁵⁴ Pollini, G. P.; Bianchi, A.; Casolari, A.; De Risi, C.; Zanirato, V.; Bertolasi, V. *Tet. Asymm.* **2004**, *15*, 3223

⁵⁵ Gleiter, R.; Weigh, H. *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 1541

Au cours de la même année,⁵⁶ Fallis et coll. ont développé une stratégie d'accès à ces structures bicycliques faisant intervenir une cycloaddition de Diels-Alder asymétrique intramoléculaire.

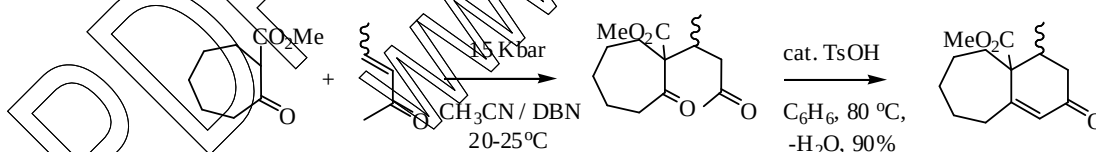


Très récemment, au cours d'une synthèse totale de produit naturel, Nakada et coll.⁵⁷ ont développé une approche rapide de ce système bicyclique, structurée à base de l'acide (+)-caméique. Ces motifs sont obtenus en une seule étape par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA) catalysée par l' EtAlCl_2 .



V. Synthèse decarbobicycles du type [4.5.0]

En 1983, Dauben et coll.⁵⁸ ont employé une stratégie de synthèse de ces bicycles faisant intervenir une addition de Michael sur la β -cycloheptanone ester suivie d'une cyclisation de Robinson.



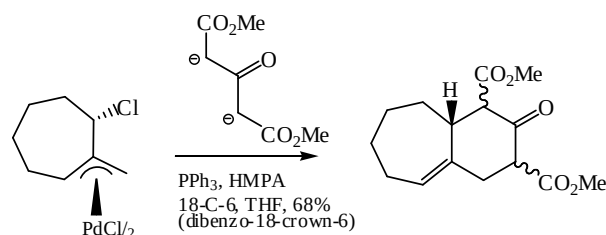
Donaldson et coll.,⁵⁹ ont effectué en 1989, une synthèse de ces bicycles à partir d'un complexe en C7 du palladium et du dianion du diméthyl-3-cétoglutarate en présence de la triphénylphosphine.

⁵⁶ Fallis, A. G.; Wong, T.; Wilson, P. D.; Woo, S. *Tet. Lett.* **1997**, 38, 7045

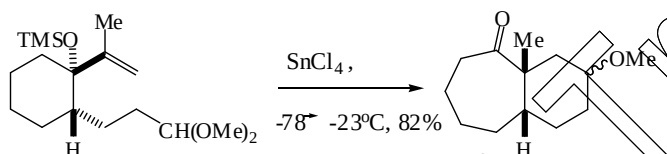
⁵⁷ Nakada, M.; Yamakoshi, S.; Hayashi, N.; Suzuki, T. *Tet. Lett.* **2009**, 50, 5372

⁵⁸ Dauben, W. G.; Bunce, R. A. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4642

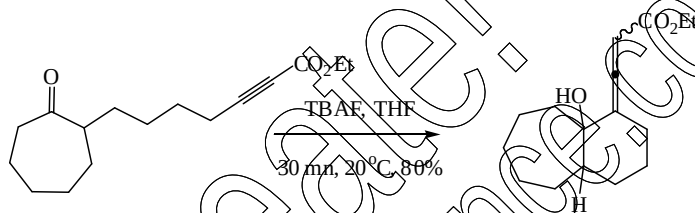
⁵⁹ Donaldson, W. A.; Wang, J.; Cepa, V. G.; Susont, J. D. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 6056



En 1997, Overman et coll. ont préparé des bicycles du type [6,7] en utilisant le principe de l'élargissement des cycles.⁶⁰ suivi d'un réarrangement de Prins.



Miesch et coll.⁶¹ ont développé en 2001 une nouvelle approche de synthèse basée sur une cyclisation intramoléculaire en cascade faisant intervenir une triple liaison et une fonction cétone.



Lors d'une synthèse totale de la Frondosin A, en 2008, Li et coll.⁶² ont obtenu le système bicyclique [6,7] par une réaction ne pouvant être catalysée par une base suivie d'un réarrangement de Claisen.



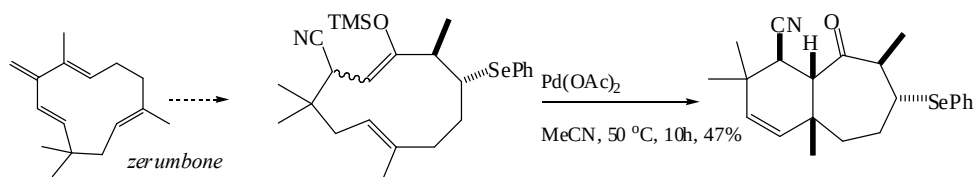
En 2000, Ohe et coll.⁶³ ont obtenu des bicyclo[5,4,0] undéc-8-ène par trans-cyclisation en présence d'un complexe de palladium.

⁶⁰ Overman, L. E.; Ando, S.; Minor, K. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6379

⁶¹ Miesch, M.; Florence, W. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2689

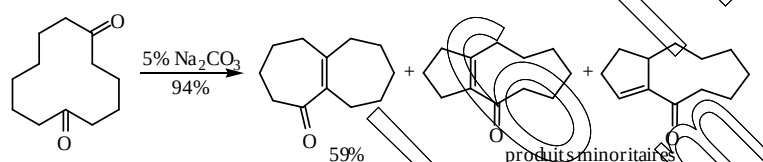
⁶² Li, X.; Keon, A. E.; Sullivan, J. A.; Ovaska, T. V. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3287

⁶³ Ohe, K.; Uemura, S.; Miki, K.; Yanagi, S.; Tanaka, T.; Sawada, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3627

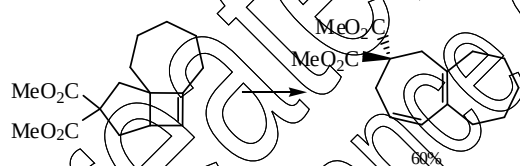


VI.Synthèse decarbobicycles dutype [5.5.0]

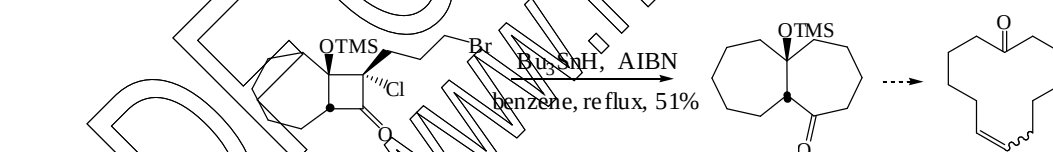
En 1968, lors d'une étude sur la réactivité d'une cétone cyclique en C12, Paquette et coll.⁶⁴ ont obtenu par condensation intramoléculaire en milieu basique, en une seule étape et avec un bon rendement le bicyclo[5.5.0]dodécane.



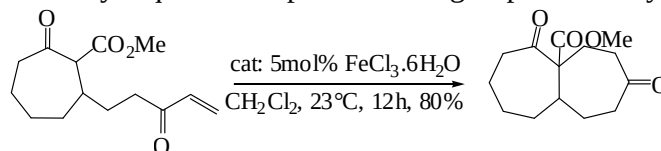
Cet type de bicyclic a été obtenu par Trost par réarrangement d'un dérivé tricyclique.⁶⁵



Des bicycles du type [6,7] et [7,7] ont été obtenus par Zhang et coll.⁶⁶ en 1996 en utilisant le principe d'ouverture de cyclobutanone par une réaction radicalaire.



En 2000, dans la synthèse de bicycles proposée par Christoffers et coll. un bicyclic [7,7] est obtenu par une réaction de Michael intramoléculaire catalysée par le chlorure de fer hexahydraté⁶⁷ faisant intervenir un oxo-ester cyclique en C7 porteur d'un groupement vinylcétone.



⁶⁴ Paquette, L. A.; Wise, M. L. *Tet.* **1968**, 24, 2937

⁶⁵ Trost, B. M.; Trost, M. K. *Tet. Lett.* **1991**, 32, 3647

⁶⁶ Zhang, W.; Dowd, P. *Tet. Lett.* **1996**, 37, 957

⁶⁷ Christoffers, J.; Oertling, H. *Tet.* **2000**, 56, 1339

Conclusion

La diversité et le nombre des stratégies développées ces dernières années pour la synthèse de ces structures bicycliques montrent que la recherche de nouvelles approches réactionnelles est toujours d'actualité.

Parmi les différentes méthodologies de synthèses, nous sommes intéressés à la cyclisation par métathèse dont les applications ont connu un développement considérable en synthèse organique.

Références Bibliographiques

- ¹ Srikrishna, A.; Gowri, V. *Tet.:Asym.* **2007**, *18*, 1663
- ² Vagias, C.; Roussis, V.; Chatter, R.; Kladi, M.; Tarhouni, S.; Maatony, R.; Khanat, R. *Phytochemistry Lett.* **2009**, *2*, 25
- ³ Bruneton, J. Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, 3^{ème} édition, **1999**
- ⁴ Sha, C.; Liao, H. W.; Cheng, P. C.; Yen, S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8704
- ⁵ Amadeu, P.; Thomas, O. P.; Berrue, F.; Laville, R.; Prado, S.; Golebiewski, J.; Fernandez, R. *Tet.* **2007**, *63*, 2328
- ⁶ Roussis, V.; Iliopoulou, D.; Mihopoulos, N.; Vagias, C.; Papazafiri, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7667
- ⁷ Roussis, V.; Siamopoulou, P.; Bimplakis, A.; Iliopoulou, D.; Vagias, C.; P. C.; Berghe, D. V. *Phytochem.* **2004**, *65*, 2025
- ⁸ Marcos, I. S.; Pedrero, A. B.; Sexmero, M. J.; Diez, D.; Basabe, P.; Garcia, N.; Moro, R. F.; Broughton, H. B.; Mollinedo, F.; Urones, J. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7496
- ⁹ Oh, K. B.; Shin, J.; Ahn, J. W.; Jang, K. H.; Chung, S. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1167
- ¹⁰ Ohsaki, A.; Shibata, K.; Tokoroyama, T.; Kubota, T. *Chem. Comm.* **1987**, 3, 151
- ¹¹ Ovaska, T. V.; Li, X.; Keon, A. E.; Sullivan, J. A. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3287
- ¹² Phuwapraisirisan, P.; Matsunaga, S.; Van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 2125
- ¹³ Whitesell, J. K.; Matthews, R. S.; Minton, M. A.; Helbling, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3468
- ¹⁴ Hussain, N.; Leonard, J. *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 4871
- ¹⁵ Parkes, K. E. B.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. D* **1988**, 1119
- ¹⁶ Iseki, K.; Mase, T.; Gkazaki, T.; Shibasaki, M.; Ikegami, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4448
- ¹⁷ Crandal, J. K.; Chang, L. H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 435
- ¹⁸ Uemura, S.; Fukuzawa, S.; Toshimitsu, A.; Okano, M.; Tezuka, H.; Sawada, S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 270
- ¹⁹ Perard-Viret, J.; Rassat, A. *Tet.:Asym.* **1994**, 5, 1
- ²⁰ Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Sugawara, A.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1011
- ²¹ Delgado, A.; Rodriguez, J. R.; Castedo, L.; Mascarenas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9282
- ²² Hulin, B.; Newton, L. S.; Cabral, S.; Walker, A. J.; Bordner, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4343
- ²³ J. Phillips, A.; Hart, A. C.; Henderson, J. A. *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 3743
- ²⁴ Yeo, S. J.; Jeong, K. S.; Han, H.; Kimb, J.; Jeonga, N. *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 7389
- ²⁵ Srikrishna, A.; Gowri, V. *Tet. Asym.* **2007**, *18*, 1663
- ²⁶ Santelli, M.; Aouf, C.; ElAbed, D.; Giorgi, M. *Tet. Lett.* **2008**, *49*, 3862
- ²⁷ Trost, B. M.; R. Remuson, *Tet. Lett.* **1983**, *24*, 1129
- ²⁸ Lavalley, J. F.; Berthiaume, G.; Deslongchamps, P. *Tet. Lett.*, **1986**, 27, 5455
- ²⁹ Paquette, L. A.; Lin, H. S.; Coghlán, M. J. *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 5017
- ³⁰ Majetich, G.; Hull, K.; Casares, A. M.; Khetani, V. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3958
- ³¹ Takeda, T.; Fujiwara, T.; Tomaru, J.; Suda, A. *Tet. Lett.* **1992**, *33*, 2583
- ³² Tori, M.; Ikawa, M.; Sagawa, T.; Furuta, H.; Sono, M.; Askawa, Y. *Tet.*, **1996**, *52*, 9999
- ³³ Toyota, M.; Ilangovan, A.; Okamoto, R.; Masaki, T.; Arakawa, M.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4293

- ³⁴ Sha, C. K.; Liao, H. W.; Cheng, P. C.; Yen, S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8704
- ³⁵ Backvall, J. E.; Lofstedt, J.; Narhi, K.; Dorange, I. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7243
- ³⁶ Yang, D.; Gao, Q.; Zheng, B. F.; Zhu, N. Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8821
- ³⁷ Blechert, S.; Mix, S. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2015
- ³⁸ Nakada, M.; Suzuki, T.; Tanaka, N.; Matsumura, T.; Hosoya, Y. *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 1593
- ³⁹ Mukai, C.; Hayashi, Y.; Miyakoshi, N.; Kitagaki, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2385
- ⁴⁰ Jacobs, W. C.; Christmann, M. *Synlett* **2008**, 247
- ⁴¹ Sata, N. U.; Fusetani, N. *Tet. Lett.* **2000**, *41*, 489
- ⁴² Lee, T. V.; Boucher, R. J.; Porter, J. R.; Rockell, C. J. M. *Tet.* **1989**, *45*, 5887
- ⁴³ Ranu, B. C.; Sarkar, D. C.; Basu, M. K. *Tet.* **1989**, *45*, 3107
- ⁴⁴ Brown, H. C.; Dhokte, U. P.; Pradip, M. Pathare, Mahindroo, V. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8276
- ⁴⁵ Ohe, K.; Uemura, S.; Miki, K.; Yanagi, S.; Tanaka, T.; Sawada, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3627
- ⁴⁶ Wender, P. A.; Zhang, L. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2323
- ⁴⁷ Trost, B. M.; Shen, H. C.; Schulz, T.; Koradin, C.; Schirck, H. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4149
- ⁴⁸ Little, R. D.; Maiti, A.; Gerken, J. B.; Masjedizadeh, M. R.; Mimieux, Y. S. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8574
- ⁴⁹ Hanna, I.; Boyer, F. D. *J. Organometallic Chem.* **2006**, *691*, 5181
- ⁵⁰ Rhee, Y. H.; Baskar, B.; Bae, H. J.; An, S. E.; Cheong, J. Y.; Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2605
- ⁵¹ Tokoroyama, T.; Tsukamoto, M.; Asada, T.; Lio, H. *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 6645
- ⁵² White, J. D.; Shin, H.; Kim, T. S.; Cutshall, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2404
- ⁵³ Jung, M. E.; Piizzi, G. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 137
- ⁵⁴ Pollini, G. P.; Bianchi, A.; Casolari, A.; De Risi, C.; Zanirato, V.; Bertolasi, V. *Tet. Asymm.* **2004**, *15*, 3223
- ⁵⁵ Gleiter, R.; Weigl, H. *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 1541
- ⁵⁶ Fallis, A. G.; Wong, T.; Wilson, P. D.; Woo, S. *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 7045
- ⁵⁷ Nakada, M.; Yamakoshi, S.; Hayashi, N.; Suzuki, T. *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 5372
- ⁵⁸ Dauben, W. G.; Bunce, R. A. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4642
- ⁵⁹ Donaldson, W. A.; Wang, J.; Cepa, V. G.; Susont, J. D. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 6056
- ⁶⁰ Overman, L. E.; Ando, S.; Minor, K. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6379
- ⁶¹ Miesch, M.; Florence, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2689
- ⁶² Li, X.; Keon, A. E.; Sullivan, J. A.; Ovaska, T. V. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3287
- ⁶³ Ohe, K.; Uemura, S.; Miki, K.; Yanagi, S.; Tanaka, T.; Sawada, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3627
- ⁶⁴ Paquette, L. A.; Wise, M. L. *Tet.* **1968**, *24*, 2937
- ⁶⁵ Trost, B. M.; Trost, M. K. *Tet. Lett.* **1991**, *32*, 3647
- ⁶⁶ Zhang, W.; Dowd, P. *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 957
- ⁶⁷ Christoffers, J.; Oertling, H. *Tet.* **2000**, *56*, 1339

CHAPITRE2 :

LAMETATHESE :DEVELOPPEMENTSET APPLICATIONS

Introduction

Parmi les nombreuses réactions de formation de liaisons carbone-carbone, la métathèse d'oléfines et d'acétyléniques a suscité une attention particulière au cours de la dernière décennie, depuis la mise au point de nouveaux catalyseurs par les groupes de Schrock et de Grubbs. Ces catalyseurs¹, simples à utiliser, efficaces et compatibles avec de nombreux groupements fonctionnels² ont permis un développement considérable des applications de la métathèse en synthèse organique.³

I. Historique

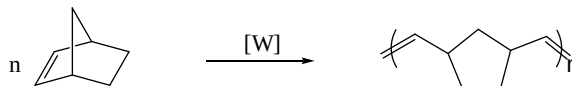
Cette réaction a été introduite au milieu des années 50 par Anderson et coll. lors de la polymérisation du norbornène en présence de dérivés du titane formés *in situ*.⁴ En 1967, Calderon et coll.⁵ ont proposé pour ce type de réaction le terme métathèse qui vient du grec *meta* (changer) et *tera* (place) décrivant l'échange de liaisons covalentes entre deux molécules.

La plus connue historiquement et la plus répandue est la métathèse d'oléfines basée sur un échange mutuel de groupements alkylidènes entre deux alcènes substitués. Elle s'effectue en présence de catalyseurs à base de métaux de transition (Ruthénium, molybdène, tungstène ...) et constitue une méthode catalytique générale pour la formation et la rupture d'une double liaison C=C répondant au schéma général suivant :



Cette réaction a fait l'objet de nombreuses applications dans la chimie des polymères. Nous pouvons citer par exemple les procédés industriels suivants :

- le procédé de NORSOX⁶ de polymérisation du norbornène :



¹ Jafarpour, L.; Schanz, H. -J.; Stevens, E.D.; Nolan, S. P. *Organomet.* **1999**, *18*, 5416 ; Jafarpour, L.; Nolan, S. P. *Organomet.* **2000**, *19*, 2055

² Furstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012

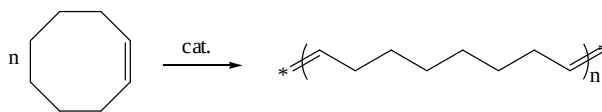
³ Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Montagnon, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3276.

⁴ Anderson, A. W.; Merkl, M. G.; Dupont Nemours USA. **1955**, 2271-189 ; *Chem. Abstr.* **1955**, *50*, 3008

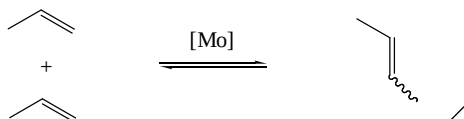
⁵ Calderon, N.; Chen, H.Y.; Scott, K.W. *Tet. Lett.* **1967**, 3327; Lipson, R. L.; Baldes, E.J.; Gray, M. J. *Cancer* **1967**, *20*, 2255

⁶ Herrmann, W. A. *Kontakte* (Darmstadt) **1991**, *3*, 29

- le procédé Huls-Vestnager⁷ de polymérisation du cyclooctène.



- le procédé de Phillips⁸ de préparation de l'éthylène et du but-2-ène à partir du propène



- le procédé Shell⁶ pour l'obtention d'oléfines en (C₁₁-C₁₄) plus légères à partir d'oléfines en C₂₀-C₃₀, en présence d'éthylène.

Depuis la découverte jusqu'aux années 80, la métathèse a été surtout utilisée dans la chimie des polymères industriels à partir d'hydrocarbures insaturés. Ces contraintes d'application en chimie fine sont dues à la nature des différents catalyseurs employés, à leurs incompatibilités avec un grand nombre de groupements fonctionnels et aux températures élevées de ces réactions qui sont généralement comprises entre 150 et 300°C.

Le grand développement de la métathèse commence au début des années 90 avec la découverte par Schrock⁹ et par Grubbs¹⁰ de catalyseurs -simples à utiliser, efficaces et compatibles avec de nombreux groupements fonctionnels.² À partir de là, la littérature a enregistré un nombre considérable de travaux d'application de la métathèse en synthèse organique.¹¹ Et, en 2005, le prix Nobel de chimie a été attribué aux chercheurs Y. Chauvin, R. H. Grubbs et R. R. Schrock ayant contribué au développement de cette réaction.

⁷ Draxler, D. *Lichtbogen*, **1980**, 29,4

⁸ Phillips Petroleum Company, *Hydrocarbon Process*, **1967**, 46,232

⁹ Schaverien, C. J.; Dewan, J. C.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2771; Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.;

Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMarzio, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875

¹⁰ Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3974; Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100

¹¹ Grubbs, R. H.; Miller, S.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446; Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 371; Chang, S.; Grubbs, R. H. *Tet.* **1998**, 54, 4413; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592; Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, Ed. Wiley, **2003**, 3 volumes; Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199; Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, K.; Garber, S. B.; Collins, S. K.; Zakarian, J. E.; El-Azizi, Y. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2927; Jung, M.; Lee, Y.; Moon, H.; Jung, Y.; Jung, H.; Oh, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3120

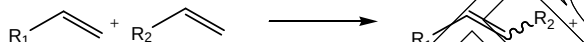
II. Réactions, mécanismes et catalyseurs de métathèse

II.1. Réactions de métathèse

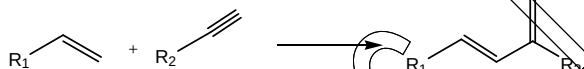
Il existe cinq types de métathèse, catalysées par des complexes de Schrock, de Grubbs et d'analogues. Ces réactions permettent de réaliser, à partir d'oléfines et d'alcynes, diverses transformations organiques et des polymérisations.

- *Métathèse croisée (cross metathesis ou CM) :*

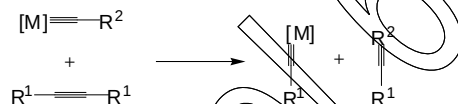
- *CM éne-ènes :*



- *CM éne-yne :*



- *CM yne-yne :*



- *Métathèse cyclisante (ringclosing metathesis ou RCM) :*

- *RCM éne-ènes :*



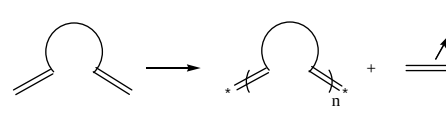
- *RCM éne-yne (EYM) :*



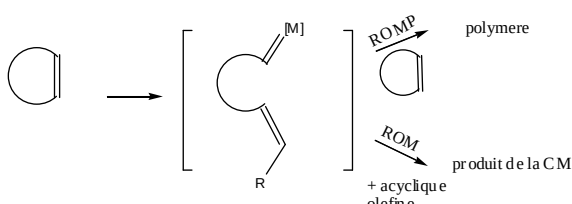
- *RCM yne-yne :*



- *Métathèse de polymérisation de diènes acycliques (ADMEP) :*



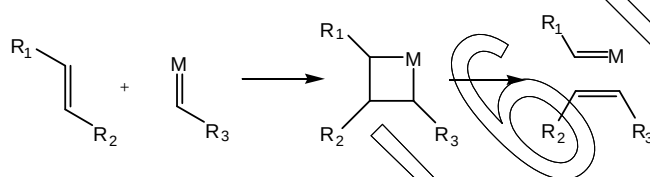
- *Métathèse d'ouverture de cycles (ROM) :*



Des exemples d'application de ces types de métathèse sont développés dans ce chapitre, avec une présentation des principaux catalyseurs utilisés. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux catalyseurs à base de ruthénium mis au point par Grubbs au cours des années 1990.

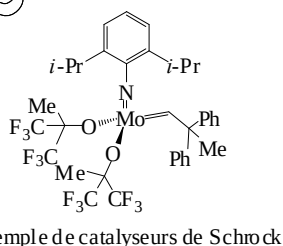
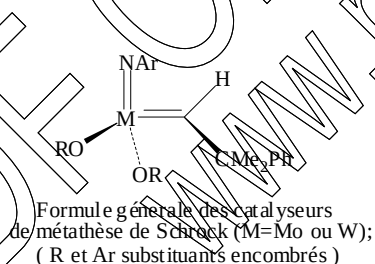
Les premières réactions de métathèse des oléfines étaient catalysées par des métaux de transition en présence d'acides de Lewis, tels que $\text{WCl}_2/\text{Bu}_4\text{Sn}$, $\text{WOCl}_4/\text{EtAlCl}_2$ ou de supports solides $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$, $\text{Re}_2\text{O}_7/\text{Al}_2\text{O}_3$. Cependant, les applications de ces catalyseurs en synthèse sont limitées en raison de leur incompatibilité avec la majorité des groupements fonctionnels et les conditions de réaction (température).

Jusqu'à la fin des années 1960, les mécanismes proposés pour la réaction de métathèse ne concordaient pas totalement avec les résultats expérimentaux. Et en 1970, après plusieurs études Chauvin et coll.¹² publièrent une proposition de mécanisme mettant en jeu un intermédiaire **métallacyclobutane**, issu d'une coordination entre une entité métal-alkylidène et l'oléfine.



A partir de ce mécanisme, de nombreuses équipes ont cherché à mettre au point des catalyseurs métalliques moléculaires utilisables dans des conditions réactionnelles usuelles.

En 1990, Schrock et son équipe ont décrit plusieurs dérivés du molybdène dont le *catalyseur dit de Schrock*,¹³ qui s'est révélé très efficace pour catalyser la métathèse d'oléfines même peu réactives. Ce catalyseur est à l'origine du développement de la métathèse en synthèse.



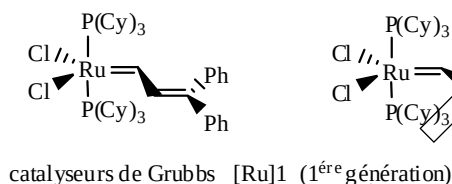
Cette découverte des complexes d'alkylidènes métalliques stables à base de molybdène permettant la métathèse d'oléfines à température ambiante, a suscité un nouvel engouement des chercheurs pour cette réaction.¹⁴

¹² Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161

¹³ Schrock, R.R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3875

¹⁴ Postema, H. D.M.; Calimete, D. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 4755; Barrett, A. G.M.; Procopiou, A. P.; Mahmood, A.; Baker, S.; Baugh, S.P. D.; Braddock, D.C.; White, A. J.P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3715

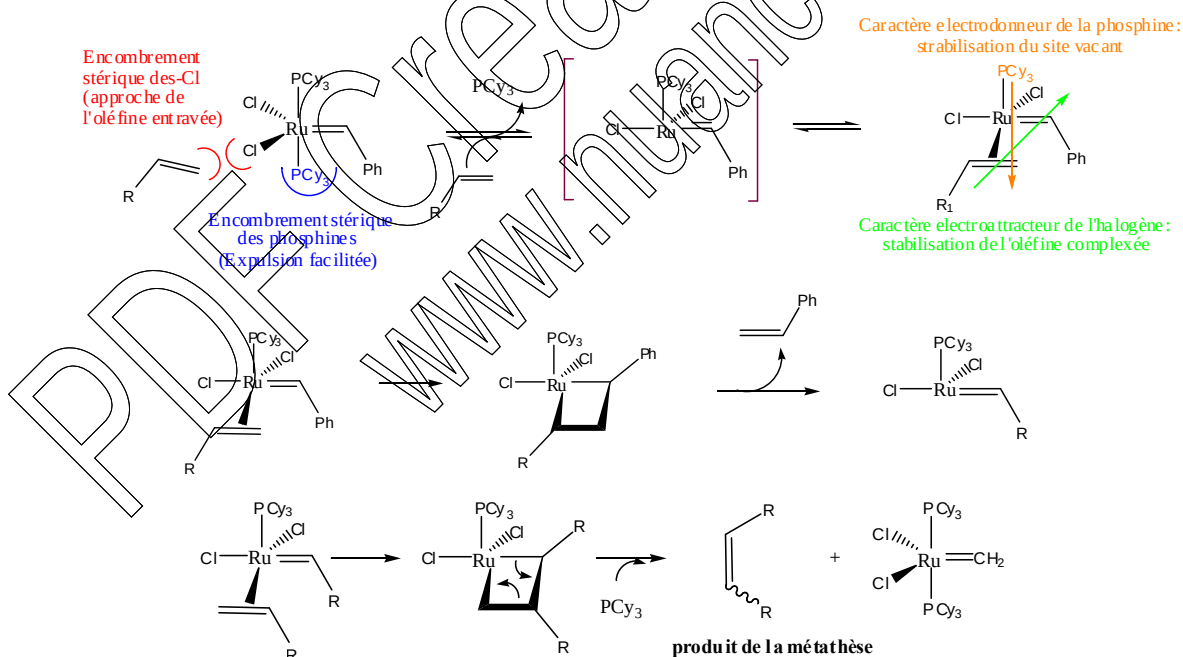
Des catalyseurs à base de ruthénium mis au point en 1992 par Grubbs¹⁵ se sont avérés plus efficaces et plus faciles d'emploi.¹⁶ Le ruthénium avec ses 8 électrons sur sa dernière couche de valence forme un complexe catalytique stable envers divers groupements fonctionnels (alcools, acides carboxyliques, amides et aldéhydes), moins sensible aux impuretés et à l'humidité. De plus, ces complexes du ruthénium réagissent préférentiellement avec les doubles liaisons carbone-carbone. Ces alkylidène-ruthénium dit *catalyseurs de Grubbs de première génération* présentent les structures suivantes :



Ces catalyseurs ont permis d'accroître considérablement le potentiel de la réaction de métathèse.

II.2. Mécanisme de la métathèse :

A partir du mécanisme général proposé par Chauvin, des études mécanistiques complémentaires ont été menées afin de mieux comprendre les différentes étapes de ce processus réactionnel. L'approche des réactifs et de la déformation du produit de métathèse est schématisée par le mécanisme suivant¹⁷ :



¹⁵ Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 3974

¹⁶ Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9858

¹⁷ Aagaard, O. M.; Meier, R. J.; Buda, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7174

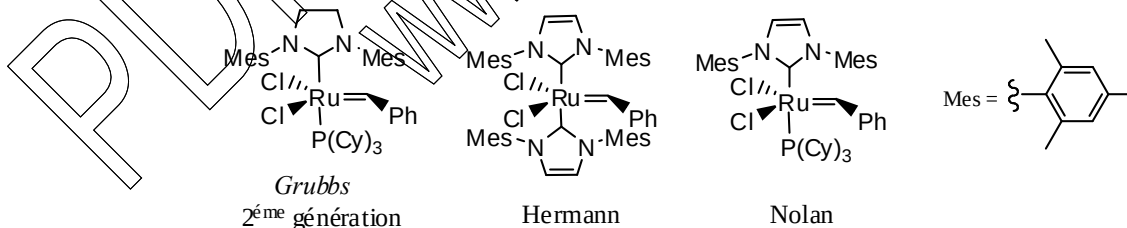
Observations concernant ce mécanisme :

- l'activité catalytique avec le Cl est plus importante qu'avec le Br ou I (Cl plus petit, moins de gêne stérique pour la complexation de l'oléfine et Cl plus accepteur donc meilleure stabilité).
- les substituants Cy des phosphines stabilisent l'état de transition dans l'ordre suivant $PR_3 = PCy_3 > P^iPr_3 > PPh_3$.
- le métal forme une coordination avec l'oléfine et expulse dans le même temps un groupement phosphinique.¹⁸
- l'oléfine est chélatée en *anti* par rapport à l'un des deux atomes d'halogène.
- la rotation du groupement vinylidène de 90° pour favoriser la cycloaddition [2+2].
- la formation du métallacyclobutane (cycloaddition [2+2]) serait l'étape déterminante de la réaction catalytique).

II.3. Développement de nouveaux catalyseurs

Etant donné que les propriétés électroniques et stériques des ligands, sont décisives pour la stabilité de l'intermédiaire et en conséquence pour les performances du catalyseur, des travaux ont été développés pour la mise au point de nouveaux catalyseurs contenant des ligands plus basiques et plus encombrants. Ces recherches ont permis la préparation de catalyseurs dits de 2^{ème} et 3^{ème} génération, plus stables et plus réactifs.

Les équipes de Grubbs,¹⁹ d'Hermann²⁰ et de Nolan²¹ ont mis au point des catalyseurs contenant des cycles imidazole saturé ou insaturés.



Ces catalyseurs, permettant la métathèse d'oléfines trisubstituées et tétrasubstituées, présentent une très bonne compatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels, une meilleure efficacité

¹⁸ Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 749

¹⁹ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 953

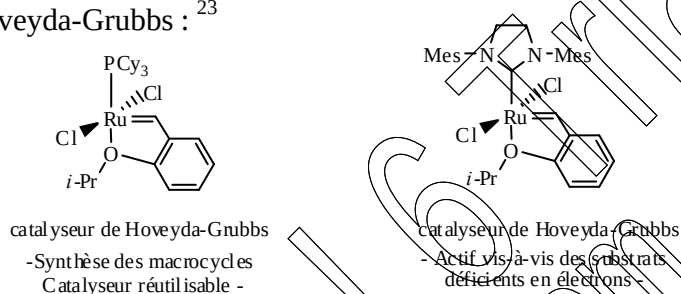
²⁰ Weskaamp, T.; Scattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Hermann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2490

²¹ Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2674

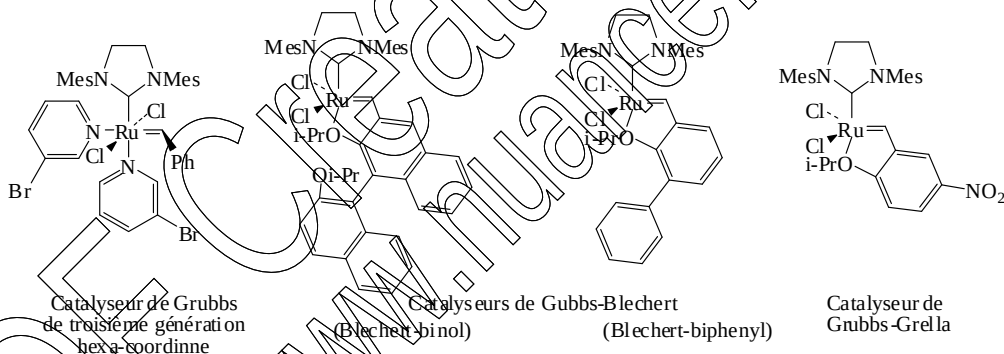
catalytique et une stabilité thermique exceptionnelle. De plus, ils restent actifs en présence d'oxygène et d'humidité.²²

Les recherches sur l'amélioration des propriétés catalytiques et pour l'optimisation des réactions de métathèse ne cessent de se développer. Quelques exemples de catalyseurs mis aux points ces dernières années sont présentés ci-après.

o Catalyseurs de Hoveyda-Grubbs :²³



o Catalyseurs de troisième génération de Grubbs,²⁴ de Blechert^{25,26} et de Grela.²⁷



²² Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 2247; Ackermann, L.; Furstner, A.; Weskamp, T.; Kohol, F. J.; Herrmann, W. A. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 4787; Furstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H.-J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2204; Weskamp, T.; Kohol, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 122, 6601

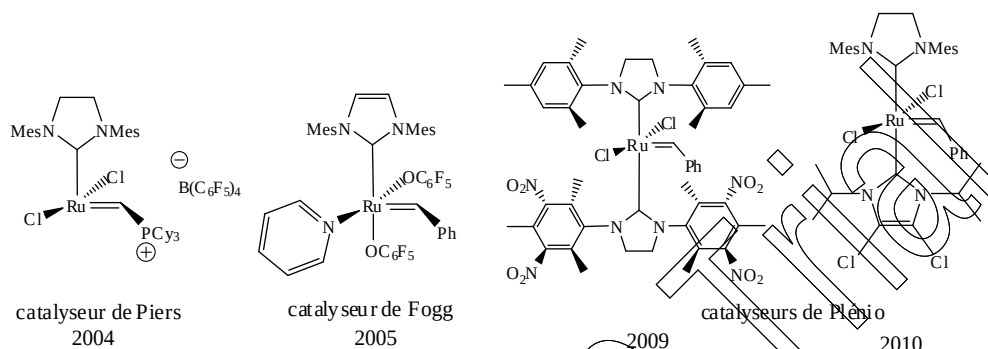
²³ Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 791; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168; Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tet. Lett.* **2000**, 41, 9973; Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4954; Harrity, J. P.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Visser, M. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2343

²⁴ Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 4035

²⁵ Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 794

²⁶ Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 2403; Dunne, A. M.; Mix, S.; Blechert, S. *Tet. Lett.* **2003**, 44, 2733; Zaja, M.; Connon, S. J.; Dunne, A. M.; Rivard, M.; Buschmann, N.; Jiricek, J.; Blechert, S. *Tet.* **2003**, 59, 6545

²⁷ Grela, C.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 4038; Grela, K.; Kim, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 963; Connon, S. J.; Rivard, M.; Zaja, M.; Blechert, S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 572

o Autres catalyseurs plus récents (2004²⁸, 2005²⁹, 2009³⁰, 2010³⁰)

III.Applications en synthèse

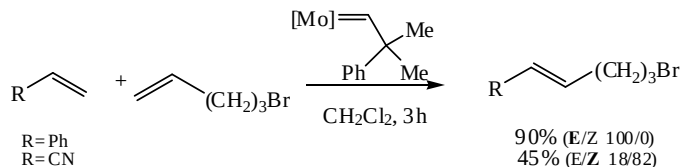
III.1.Métathèses ène-ène

Parmi les très nombreuses applications de la métathèse ène-ène, nous allons présenter quelques exemples relevés dans la littérature faisant intervenir des catalyseurs au molybdène et des catalyseurs au ruthénium.

III.1.1.CM et ROM

La réaction de métathèse croisée (CM) présente deux problèmes majeurs : celui du contrôle de la chimiosélectivité (rapport oléfine dissymétrique / oléfines symétrique) et de la stéréosélectivité (rapport E/Z).³¹ Cependant, elle semble rencontrer un regain d'intérêt ces dernières années, compte tenu du nombre de publications récentes dans ce domaine.

Ce type de métathèse concerne généralement le couplage entre une oléfine appauvrie en électrons et une oléfine riche en électrons. Une application, catalysée par le molybdène, a été décrite en 1993 par Crowe et coll..³²



²⁸ Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6161

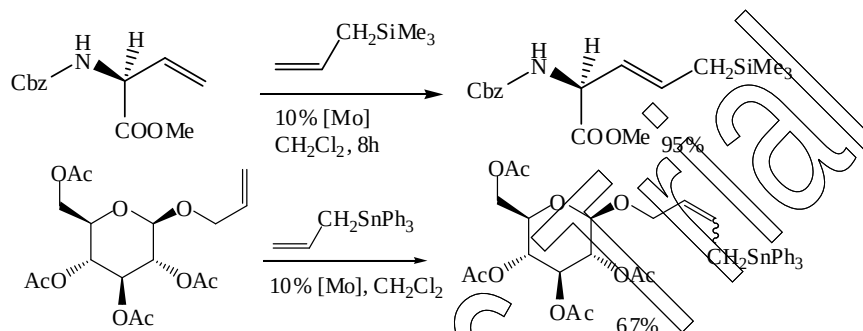
²⁹ Conrad, J. C.; Parnas, H. H.; Snelgrove, J. L.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11882

³⁰ Sashuk, V.; Peeck, L. H.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2010** DOI:10.1002/Chem200903275

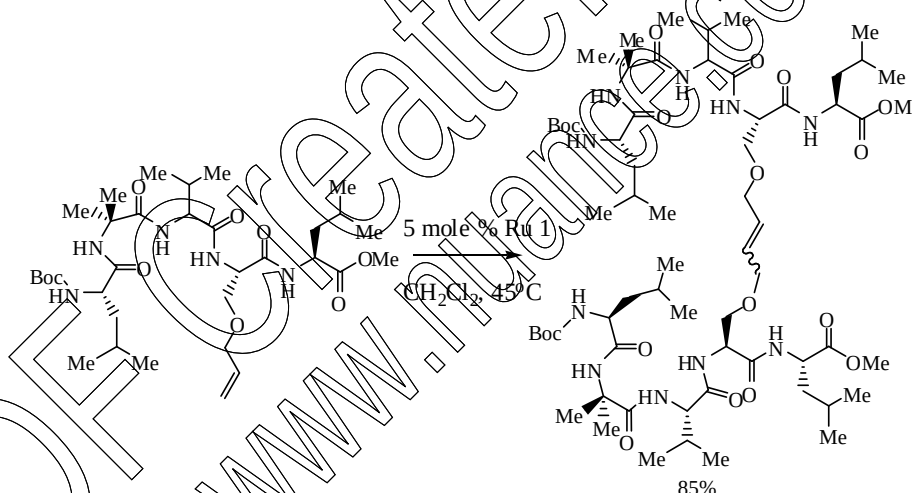
³¹ Foltyniowski, Z.; Marciniak, B.; Pietraszuk, C. *J. Mol. Catal.* **1991**, 65, 113; Marciniak, B.; Pietraszuk, C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 447, 163

³² Crowe, W. E.; Zhang, Z. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10998

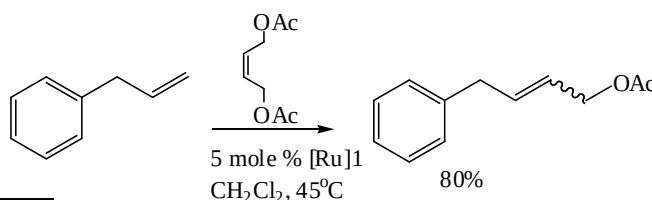
Blechert et coll.^{33,34} ont effectué en 1997 des métathèses croisées avec des dérivés allyliques fonctionnalisés, catalysées par le molybdène.



L'exemple suivant montre la tolérance exceptionnelle du complexe auruthénium vis-à-vis des groupements fonctionnels dans une synthèse d'oléfine de grande masse molaire.³⁵



L'allylbenzène réagit facilement selon une métathèse croisée (CM) avec le butène diacétate en présence d'un catalyseur auruthénium.³⁶



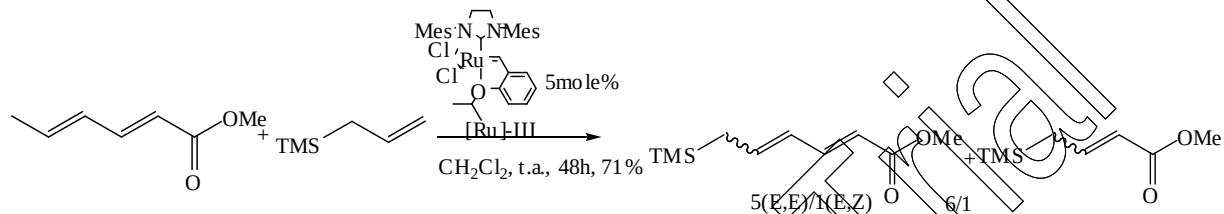
³³ Brummer, O.; Ruckert, A.; Blechert, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 441

³⁴ Feng, J.; Schuster, M.; Blechert, S. *Synlett.* **1997**, 129

³⁵ Grubbs, R. H.; Blackwell, H. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 32

³⁶ Grubbs, R. H.; Bussmann, D. A.; Washenfelder, R. A.; Chatterjee, A. K.; Blackwell, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 58

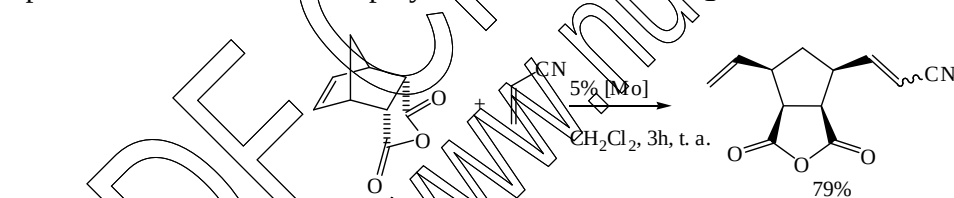
En 2006, une métathèse croisée faisant intervenir le sorbate de méthyle et l'allyltriméthylsilane en présence d'un catalyseur de Grubbs-Hoveyda a été décrite par Cossy et coll.³⁷



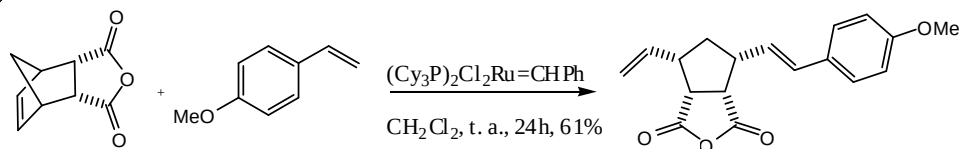
En comparant avec le catalyseur de II^e génération le catalyseur de Grubbs-Hoveyda présente une plus grande réactivité vis-à-vis des oléfines déficientes en électrons telles que les énones et les esters énoïques.

Quant aux réactions de métathèse par ouverture de cycle (ROM), elles conduisent généralement à des polymérisations.³⁸

Quelques réactions de ROM appliquées en synthèse organique sont décrites dans des conditions réactionnelles bien précises (large excès d'oléfines acycliques, utilisation d'oléfines terminales³⁹) pour éliminer la réaction de polymérisation.



Une double métathèse par ouverture de cycle (ROM) suivie d'une métathèse croisée (CM) intermoléculaire a été réalisée par Cuny et coll.⁴⁰ sur des alcènes bicycliques avec des aryles alcènes.



³⁷ Cossy, J.; Ferrié, L.; Amans, D.; Reymond, S.; Bellosta, V.; Capdevielle, P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5456

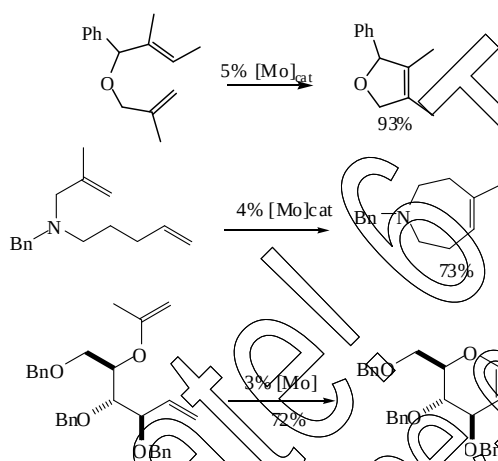
³⁸ Grubbs, R. H. *J. Macromol. Sci. Chem.* **1994**, A31(11), 1829

³⁹ Blechert, S.; Schneider, F. M.; Lucas, N.; Velder, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 109, 257; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 257

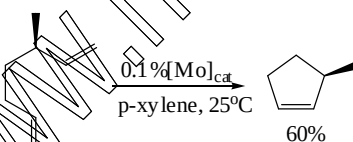
⁴⁰ Cuny, G. D.; Cao, J.; Hauske, J. R. *Tet. Lett.* **1997**, 38, 5237

III.1.2.RCM

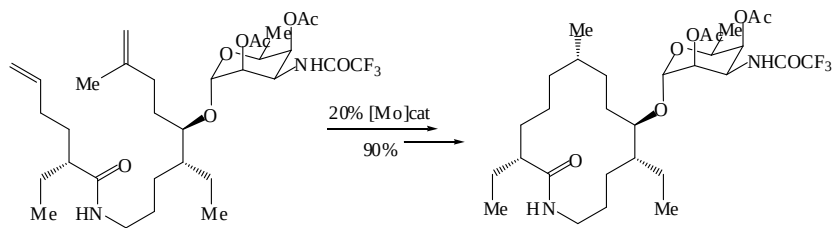
La réaction la plus étudiée est la métathèse cyclisante -RCM-, car elle permet d'accéder à une grande diversité de cycles et d'hétérocycles. Divers hétérocycles oxygénés^{41,42} et azotés,⁴³ insaturés, ont été obtenus par Grubbs et coll. par métathèse cyclisante en présence du catalyseur à base de molybdène.



Ces complexes au Mo, très efficaces envers les oléfines substituées, ont été utilisés par Sita⁴⁴ pour l'obtention de méthylcyclopentène optiquement actif à partir de la β -citronellène avec seulement 0.1% de catalyseur.



Ce catalyseur a été utilisé dans des synthèses de macrocycles tels que la lactame à 14-membres synthétisée par Hoveyda et coll.⁴⁵



⁴¹ Grubbs, R. H.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426

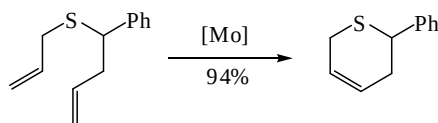
⁴² Grubbs, R. H.; Fujimura, O.; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029

⁴³ Grubbs, R. H.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324

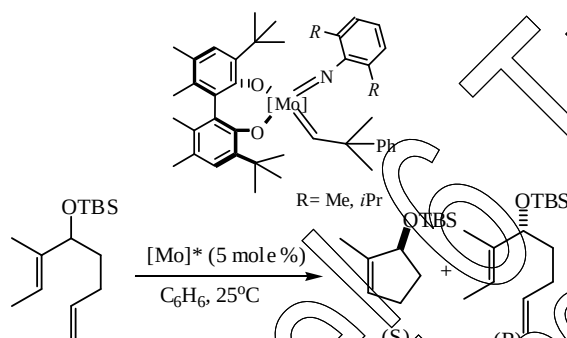
⁴⁴ Sita, L. R. *Macromolecules* **1995**, *28*, 656

⁴⁵ Hoveyda, A. H.; Hour, A.F.; Kogan, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943

D'autre part, ce type de catalyseur au molybdène s'est avéré tolérant vis-à-vis des sulfures et de phosphines.⁴⁶

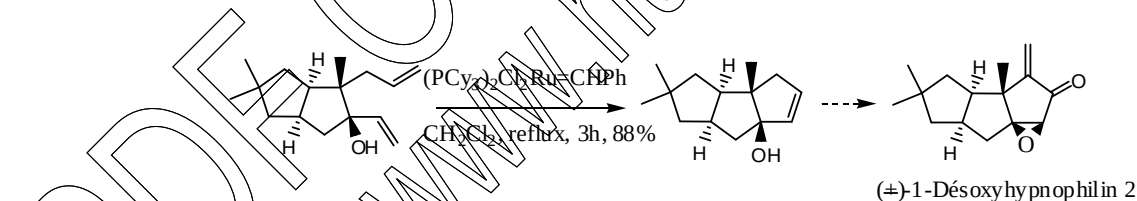


Plusieurs catalyseurs chiraux comprenant différents groupements alcoxyde sont été préparés pour la catalyse asymétrique.⁴⁷ Nous citerons comme exemple l'espèce suivante qui est un catalyseur de chiralité pour la formation de cycle à 5 chaînons par ARCM.⁴⁸

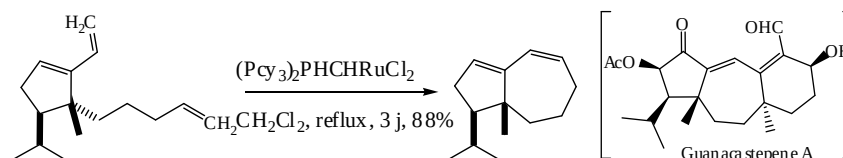


Les catalyseurs au ruthénium ont fait l'objet de nombreuses applications en synthèse pour l'accès à diverses structures cycliques : hétérocycliques, bicycliques, tricycliques, composés spiro et macrocycles.

En 2000, Harrowen et coll ont obtenu un système tricyclique par métathèse cyclisante en présence de catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération.⁴⁹



Des bicycles [5,7] ont été préparés en 2003 par Snider et coll. au cours de la synthèse totale du Guanacastepène.⁵⁰



⁴⁶ Shon, Y. S.; Lee, T. R. *Tet. Lett.* **1997**, 38, 1283

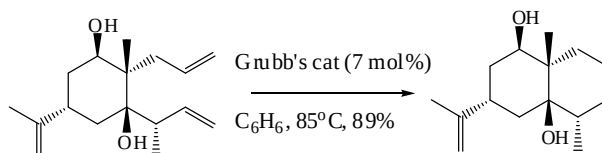
⁴⁷ Fujimara, O.; Mata, F. J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1996**, 15, 1865; Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; La, D. S.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8251; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 945

⁴⁸ Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H.; Alexander, J. B.; La, D. S.; Cefalo, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 118, 2499

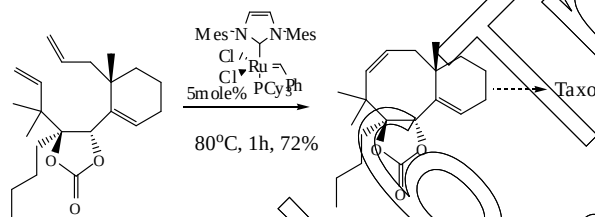
⁴⁹ Harrowen, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D. *Tet. Lett.* **2000**, 41, 8985

⁵⁰ Snider, B. B.; Hawryluk, N. A.; Shi, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1030

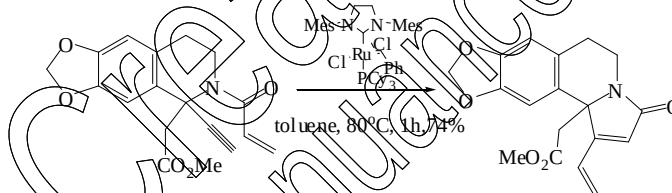
La même année Mehta et coll.⁵¹ ont décrit la synthèse d'une décaline squelette d'un sesquiterpénoïde, l'Eudesmane.



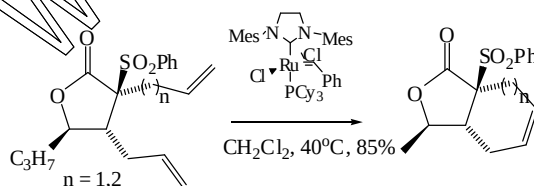
En 2006, Prunet et coll.⁵² ont obtenu un cyclooctène bicyclique fonctionnalisé –précurseur du Taxol – par métathèse cyclisante.



L'application de la RCM sur des composés azotés, effectuée par Mori et coll.⁵³ a montré que le catalyseur de Grubbs de deuxième génération était nettement plus réactif dans ce cas que le premier catalyseur de première génération.⁵⁴



L'utilisation du catalyseur de Grubbs de deuxième génération a permis à l'équipe de Martin d'effectuer une synthèse rapide et stéréosélective d'une lactone bicyclique par RCM avec un rendement de 85%.⁵⁵



Des carbosilanes cycliques à 7 chaînons ont été obtenus par métathèse cyclisante (RCM) à partir du 1,1-bis(allyldiméthylsilyl)éthène.⁵⁶

⁵¹ Mehta, G.; Kumaran, R. *S. Tet. Lett* **2003**, 44, 7055

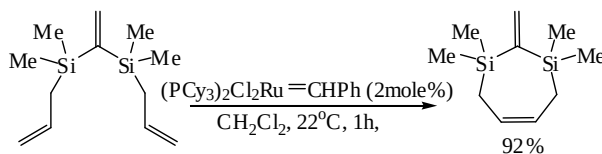
⁵² Prunet J.; Ma, C.; Ricard, L.; Schiltz, S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5438

⁵³ Mori, M.; Shimizu, K.; Takimoto, M.; Sato, Y. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5466

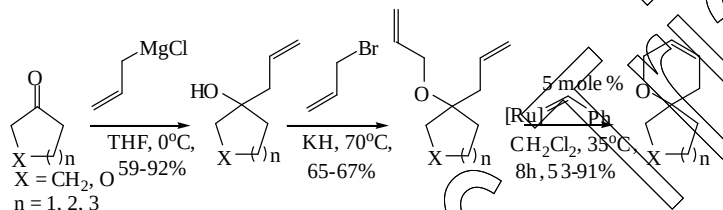
⁵⁴ Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856

⁵⁵ Martin, V. S.; Ravelo, J. L.; Rodriguez, C. M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5326

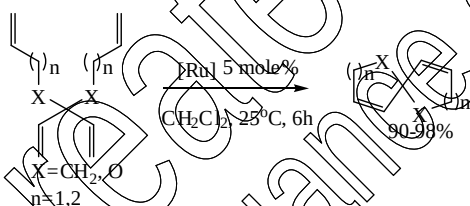
⁵⁶ Marciniak, B.; Hreczycho, G.; Pawluc, P.; Kubicki, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 2575



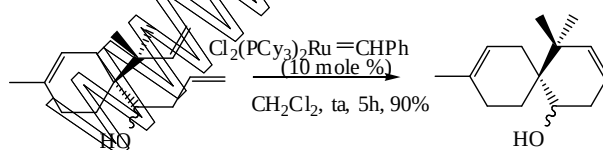
Des structures spiraniques, moins courantes dans les produits naturels, ont été obtenues par RCM⁵⁷ comme les spiroéthers insaturés préparés par Maier et coll. en 1998.



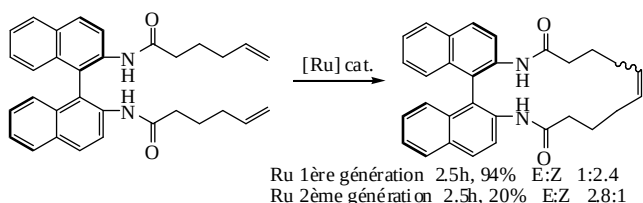
Bassindal et coll. ont proposé une synthèse de spirocycles en utilisant une stratégie impliquant une double métathèse cyclisante.⁵⁸



Une synthèse de spiro [5,5] undécane a été réalisée par Srikrishna et coll. en 2006 par RCM d'un système diénique en présence d'un catalyseur de Grubbs de première génération.⁵⁹



Concernant la synthèse de macrocycle, Nakagawa et coll.⁶⁰ ont préparé en 2002 une macrolactame par RCM.



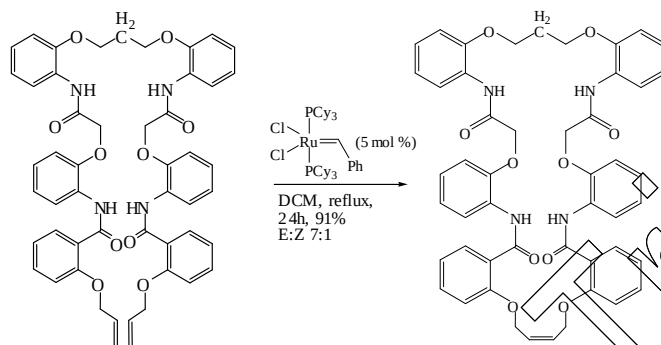
⁵⁷ Maier, M. E.; Bugl, M. *Synlett* **1998**, 1390

⁵⁸ Bassindal, M. J.; Hamley, P.; Leitner, A.; Harrity, J. P. A. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 3247

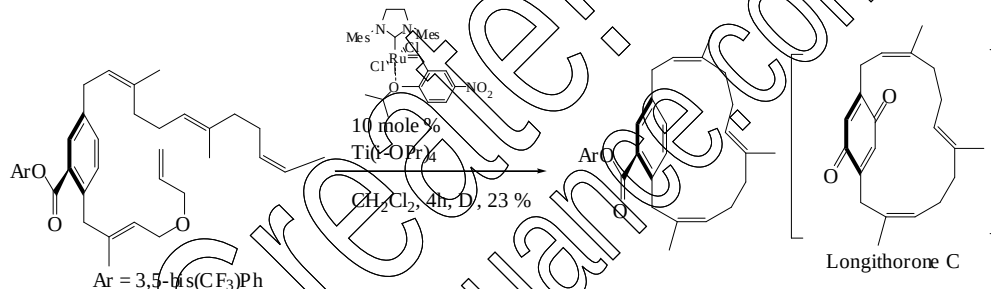
⁵⁹ Srikrishna, A.; Lakshmi, B. V.; Mathews, M. *Tet. Lett.* **2006**, 47, 2103

⁶⁰ Nakagawa, M.; Arisawa, M.; Keneko, H.; Nishida, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 959

Par ailleurs, en 2006, Ibrahim et coll. ont effectué une synthèse de polyoxatétramides via une RCM comme étape clé de la macrocyclisation.⁶¹



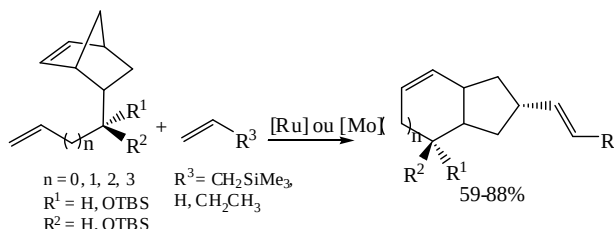
Récemment, en 2008, Collins et coll. ont synthétisé le squelette d'un macrocycle⁶² très rigide du produit naturel Longithorone C à partir de l'ester 3,5-bistrifluorométhylbenzyl par une réaction de métathèse cyclisante catalysée par le catalyseur de Grela.



III.1.3. Métathèse ène-ène en cascade

L'utilisation de réactions tandem ou en cascade, permettant de réaliser successivement plusieurs types de métathèse ène-ène s'est fortement développée au cours des dernières années.

Blechert a étudié une réaction domino impliquant des dérivés du norbornène.⁶³ La formation des dérivés bicycliques obtenus est le résultat d'une combinaison d'une réaction d'ouverture de cycle, d'une cyclisation et d'une réaction de métathèse croisée.

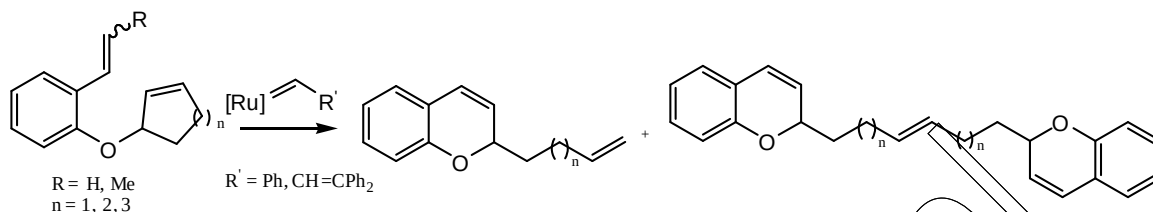


⁶¹ Ibrahim, Y. A.; John, E. *Tet.* **2006**, 62, 1001

⁶² Collins, S. K.; Zakarian, J. E.; El-Azizi, Y. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2927

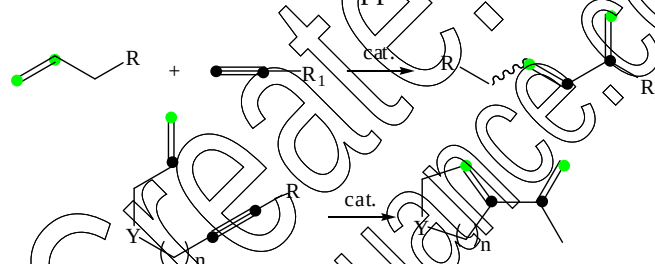
⁶³ Blechert, S. *Synlett* **1998**, 169-170

Hoveyda et coll.⁶⁴ ont rapporté une synthèse de chromènes en utilisant les réactions tandem.



III.2. Métathèses ène-yne

Contrairement à la métathèse des diènes qui libère un éthylène, la métathèse éné-yne est dite « économique en atomes » c'est-à-dire que tous les atomes des réactifs se retrouvent dans les produits. Elle résulte de la migration du résidu alkylidène de l'alcène vers l'alcyne pour former un diène conjugué. Elle a été appliquée aussi bien pour la CM que pour la RCM et de nombreux exemples de métathèse en cascade ont été développés.



Les 1,3-diènes formés permettent un gain d'enthalpie (force motrice de la réaction) et constituent des intermédiaires très intéressants en synthèse organique.⁶⁵

Mécanisme couramment proposé

Comparé à celui de la métathèse des oléfines qui est bien décrit, le mécanisme de cette réaction n'est toujours pas bien élucidé du fait que deux voies mécanistiques sont possibles.⁶⁶ Ceci est dû à l'existence de deux sites de coordination, l'oléfine et la triple liaison.

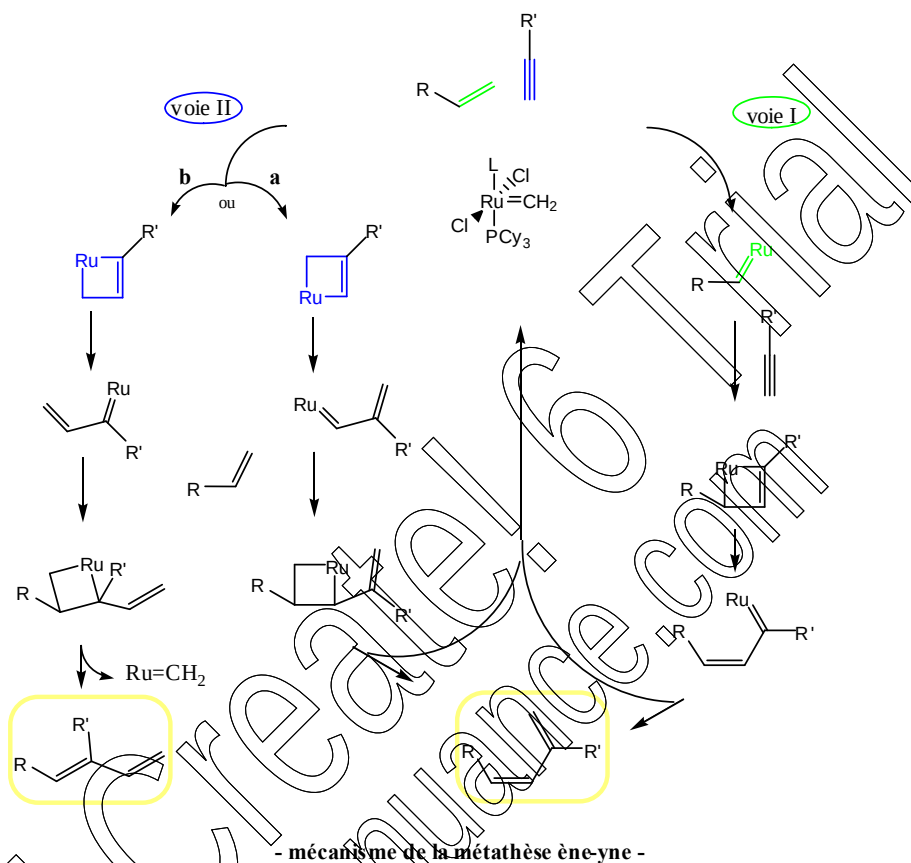
- Si il y a réaction avec l'alcène de l'én-yne, celle-ci conduit après une série de cycloadditions et de rétrocycloadditions [2+2] au 1,3-diène (voie I)

⁶⁴ Hoveyda, A. H.; Harrity, J. P.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Visser, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343

⁶⁵ Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chemical Reviews*, **2004**, *104*, 1317

⁶⁶ Lloyd-Jones, G. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215

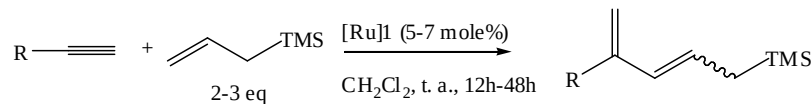
- Si la réaction commence sur la partie alcyne la régiosélectivité de la cycloaddition conduit à la formation de deux métallacyclobutènes, une série de cycloadditions et de rétrocycloadditions [2+2] conduit à deux 1,3-diènes différents. (**voie IIa** et **voie Ib**)



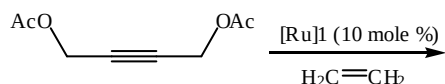
Afin de mieux expliciter ce mécanisme, plusieurs études ont été réalisées.⁶⁷ Les résultats expérimentaux ont montré que plusieurs voies peuvent coexister et leur compétition dépend généralement de la structure du substrat. Ceci pourrait s'expliquer par la sensibilité de la métathèse ényne à l'environnement électronique et stérique de l'alcyne et de l'alcène et aux conditions réactionnelles (temps de réaction, température, présence d'éthylène, catalyseur).

⁶⁷ Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2518; Hoyer, T. R.; Donaldson, S. M.; Vos, T. R. *Org. Lett.* **1999**, 1, 277; (b) Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444

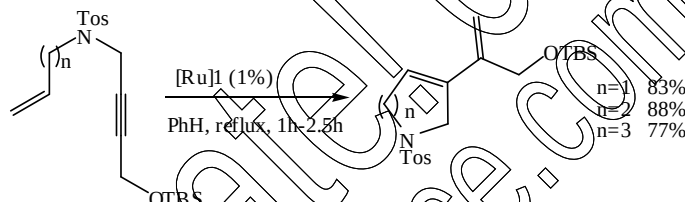
La métathèse croisée ényne est limitée à cause de la compétition possible entre la CM ène-ène et la polymérisation. Blechert et coll.⁶⁸ furent les premiers à décrire l'obtention d'une série de 1,3-diènes.



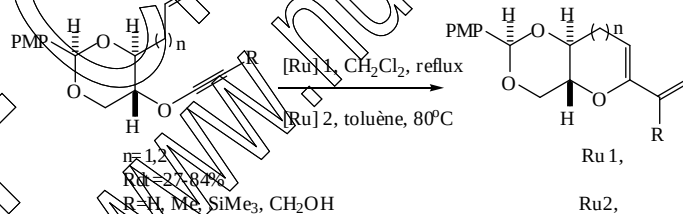
Moriet coll.⁶⁹ ont utilisé l'éthylène dans une réaction de métathèse croisée d'ényne.



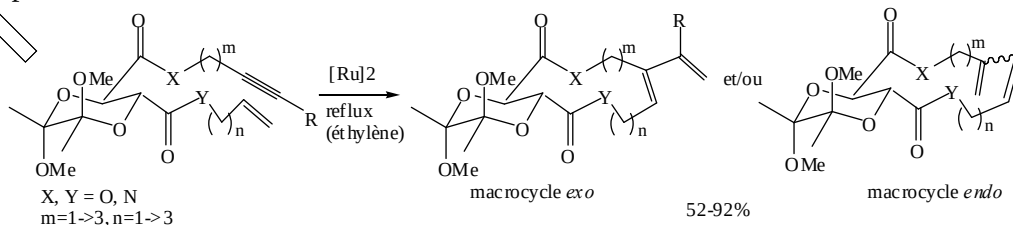
La première réaction de métathèse ényne intramoléculaire, catalysée par un complexe du ruthénium, décrite par Mori et coll. en 1994, conduit à l'obtention d'hétérocycles à 5, 6 ou 7 chaînons avec d'excellents rendements.⁷⁰



Une étude effectuée en 2002, par Clark et coll.,⁷¹ sur la RCM des alcynyl éthers substitués fait apparaître une tolérance remarquable du catalyseur de Grubbs de seconde génération vis-à-vis des alcynes substitués.



Des macrocycles contenant 10 à 15 chaînons peuvent être synthétisés par la métathèse ényne d'après les travaux de Lee et coll.⁷²



⁶⁸ Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2518

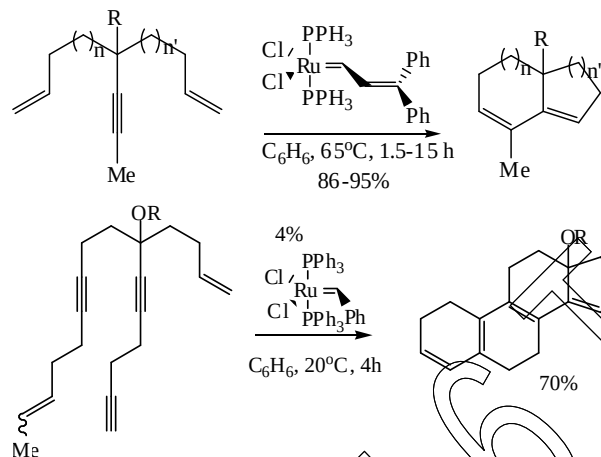
⁶⁹ Kinoshita, A.; Sakakibara, N.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12388

⁷⁰ Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020

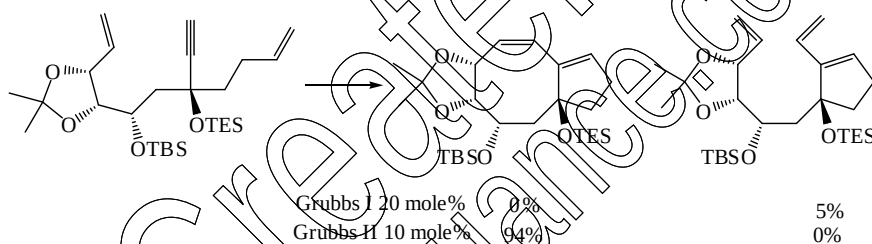
⁷¹ Clark, J. S.; Elustondo, F.; Trevitt, G. P.; Boyall, D.; Robertson, J.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Stammen, B. *Tet.* **2002**, 58, 1973

⁷² Hansen, E. C.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9582

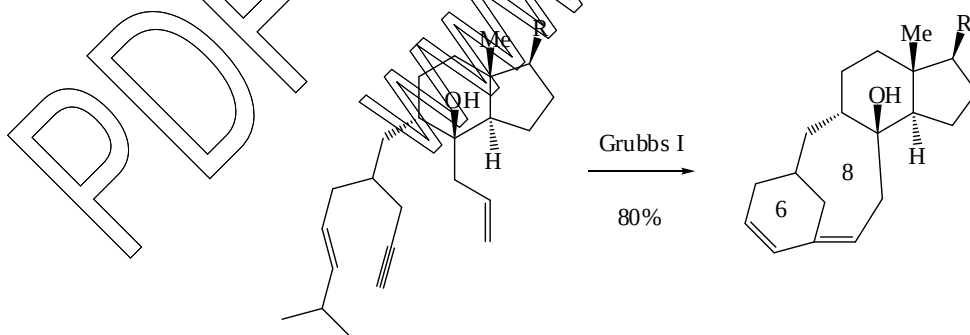
Des exemples de métathèse en cascade d'énynes ont été développés, par Grubbs, dans des synthèses de systèmes bicycliques⁷³ et polycycliques.⁷⁴



Hanna a appliqué la métathèse tandem pour la construction de bicycles fonctionnalisés dérivés de sucres⁷⁵.



Une autre approche en tandem a été développée, en 2004, par Granja⁷⁶ pour la synthèse rapide d'un squelette tetracyclique [5.3.1] du type taxol.



⁷³ Grubbs, R. H.; Kim, S. H.; Bowden, N. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10801

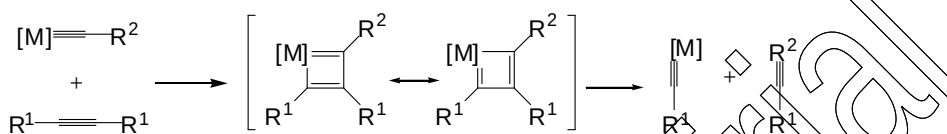
⁷⁴ Zuercher, W. J.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4291

⁷⁵ Boyer, F. D.; Hanna, I. *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 7469

⁷⁶ Garcia-Fandiño, R.; Codesido, E. M.; Sobarzo-Sánchez, E.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 193

III.4. Métathèses yne-yne

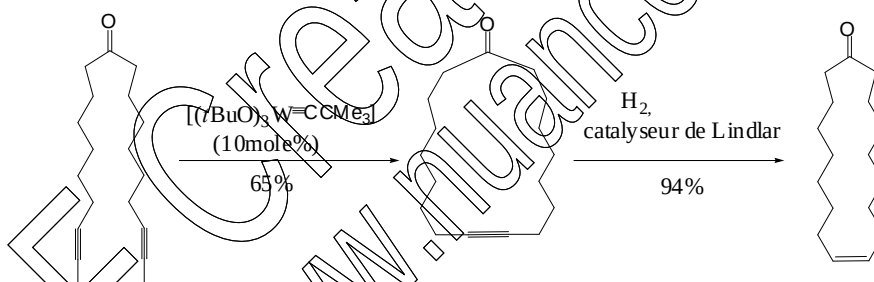
Concernant la métathèse yne-yne, elle s'effectue selon un mécanisme proposé par Katz⁷⁷ faisant intervenir un métalla-cyclobutadiène qui a été vérifié et isolé par la première réaction de métathèse des alcynes réalisée en 1981 par Schrock.⁷⁸



Cependant, les premières applications de cette métathèse ont été limitées par la dimérisation de simples dérivés acétyléniques et par la synthèse de quelques polymères. Les catalyseurs utilisés sont formés in-situ combinant par exemple $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ avec $\text{p-ClC}_6\text{H}_4\text{OH}$, $\text{p-(F}_3\text{C)C}_6\text{H}_4\text{OH}$... etc et ne sont actifs qu'à hautes températures.⁷⁹

En 1998, Furstner⁸⁰ a décrit la première RCM yne-yne catalysée par un complexe de tungstène $[(\text{tBuO})_3\text{W} \equiv \text{CCMe}_3]$.

Ces résultats ont été exploités par Furstner en 2000 dans la synthèse de la civétone⁸¹ :



D'autres catalyseurs de métathèse d'alkyne,⁸² formés in situ à partir du complexe trisamidomolybdène et d'une source d'halogènes (CH_2Cl_2 ou TMSCl), ont montré une grande tolérance vis-à-vis des éthers, des thioéthers, et des pyridines (incompatibles avec le catalyseur au tungstène).⁸³

⁷⁷ Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1592

⁷⁸ Wengrovius, J. H.; Sancho, J.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3932

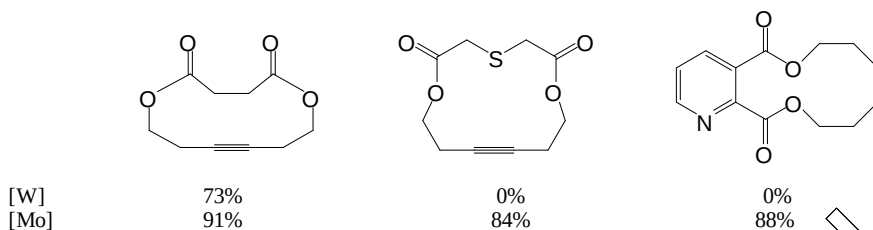
⁷⁹ Mortreux, A.; Blanchard, M. *J. Chem. Comm.* **1974**, 786; Mortreux, A.; Dy, N.; Blanchard, M. *J. Mol. Cat.* **1975**, 1, 101; DuPlessis, J. A. K.; Vosloo, H. C. M. *J. Mol. Cat.* **1991**, 65, 51

⁸⁰ Furstner, A.; Seidel, G. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1758

⁸¹ Furstner, A.; Seidel, G. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 75

⁸² Furstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9453; Zhang, W.; Kraft, S.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* **2003**, 832, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 392;

⁸³ Furstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9453; *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5299

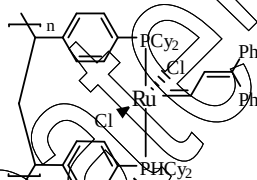


V. Applications de la métathèse dans des conditions non conventionnelles

• Métathèse sur support solide et sur liquide ionique

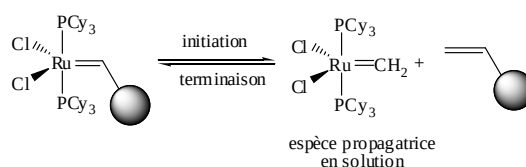
Plusieurs stratégies de synthèse ont été développées.

➤ La première décrite en 1995 par Grubbs et coll. concerne la synthèse et l'utilisation de catalyseurs immobilisés complètement sur une résine de type polystyrène-divinylbenzène.⁸⁴



Il a été montré que ces complexes supportés peuvent être recyclés et réutilisés jusqu'à trois fois avec 20 % de perte d'activité après chaque cycle. Cependant, il y a un problème d'hétérogénéité de la réaction due à la non-solubilité des résines dans les solvants.

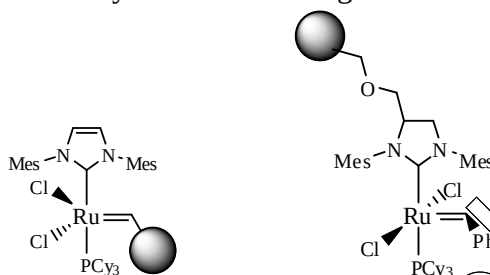
➤ En 1999, Barrett décrit un catalyseur au ruthénium supporté sur résine vinyl-polystyrène de type "boomerang" dans lequel le carbène est le groupé d'ancrage du support solide.⁸⁵ Au cours de la réaction les catalyseurs se libèrent du support pour réagir avec le substrat en solution et ce n'est qu'après consommation totale du composé linéaire que le catalyseur se rattache au support.



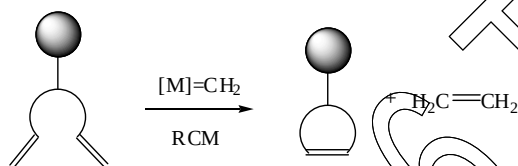
⁸⁴ Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 197, 195

⁸⁵ Ahmed, M.; Barrett, A. G. M.; Braddock, C. D.; Cramp, S. M.; Procopiou, P. A. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 8657. Pour un autre exemple, voir Jafarpour, L.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4075

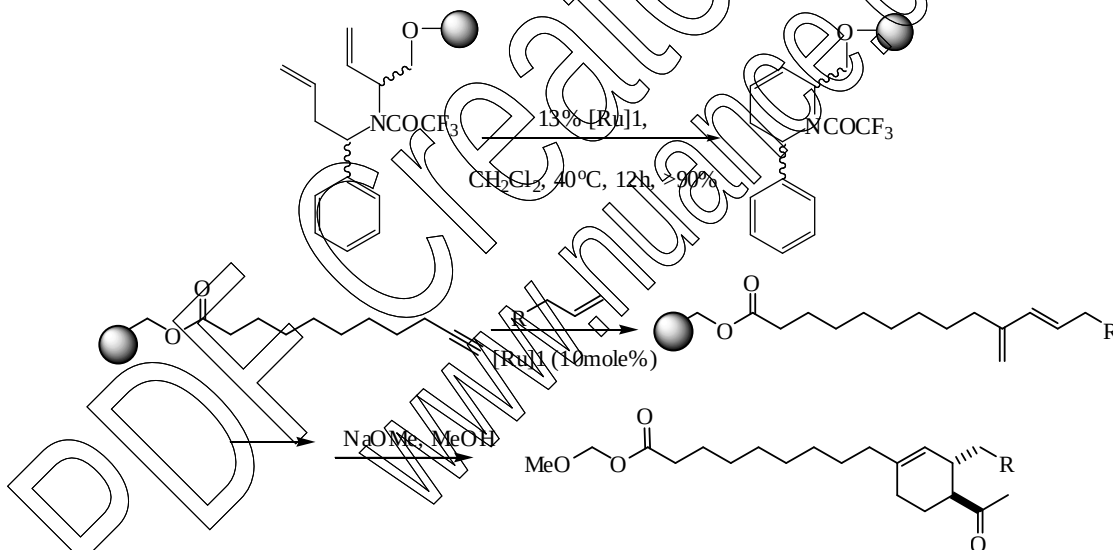
Puis il a décrit d'autres versions de son catalyseur « boomerang » avec des ligands plus stables, recyclables jusqu'à quatre fois.



➤ Dans d'autres applications, c'est le substrat qui est immobilisé sur le polymère.



Cette approche a été utilisée par Blechert et coll.⁸⁶ pour la synthèse de composés hétérocycliques par RCMène-ène et par métathèse croisée d'énynes.⁸⁷

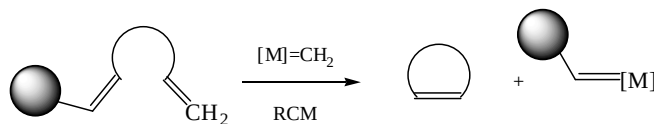


Afin d'éviter cette réaction parasite, une autre approche plus originale a été mise en œuvre en combinant l'étape de métathèse et celle de clivage par greffage de la chaîne qui porte la double liaison.

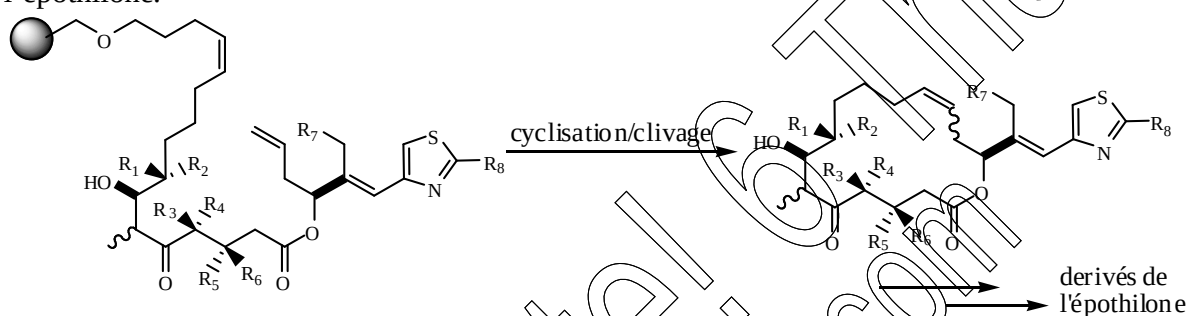
⁸⁶ Schuster, M.; Pernerstorfer, J.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2111; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1979

⁸⁷ Schuster, M.; Lucas, N.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **1997**, 823

➤ Le réactif peut être immobilisé sur support solide par greffage de la double liaison. Après la métathèse, le produit cyclisé est libéré du support solide et le catalyseur est immobilisé simultanément.



Cette technique de «RCM/clivage» a été utilisée par Nicolaou et coll. dans la synthèse de dérivés de l'épothilone.⁸⁸



Les catalyseurs de Grubbs II et Hoveyda ont été greffés à de nombreux supports, tels que des dendrimères,⁸⁹ des résines de type polyéthylène glycol solubles,⁹⁰ des polymères de type polystyrène réticulé insolubles,⁹¹ et d'autres polymères comme des résines de polyacrylamides polyéthylènes glycols (PEGA-NH₂) ou de polystyrènes butyldiéthylsilylés (PS-DES). Hoveyda et Schrock élaborèrent également une version supportée sur polymère du catalyseur de Schrock qui donne d'excellents excès énantiomériques en métathèse cyclisante asymétrique (ARCM) et dans les réactions AROM/CM.⁹²

Une nouvelle approche, basée sur l'utilisation de liquide ionique a été décrite récemment. Ces milieux non-aqueux s'avèrent être des solvants particulièrement intéressants pour cette application car ils présentent une très faible tension de vapeur (ne distillent pas) et des propriétés physico-chimiques modulables en fonction de l'anion et du cation qui les composent.

Cette technique, qui consiste à immobiliser le catalyseur dans la phase liquide (solvant) a été appliquée en 2008 par Wakamatsu et coll.. Le nouveau complexe de ruthénium supporté par le

⁸⁸ Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; Ninkovic, S.; He, S. Y.; Vourloumis, D.; Li, Y. Z.; Ginnakakou, P.; Hamel, E. *Nature* **1997**, 387, 268

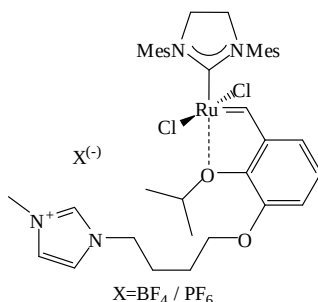
⁸⁹ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168

⁹⁰ Yao, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3896

⁹¹ (a) Dowden, J.; Savović, J. *Chem. Commun.* **2001**, 1, 37-38; (b) Randl, S.; Buschmann, N.; Connon, S. J.; Blechert, S. *Synlett* **2001**, 1547

⁹² Hultsch, K. C.; Jernelius, J. A.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 589

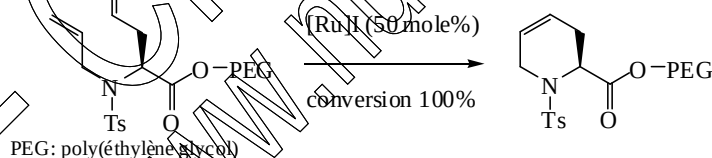
liquide ionique⁹³ peut être utilisé dans les réactions de métathèses cyclisantes sur différents substrats avec une excellente réactivité et avec un bon recyclage.



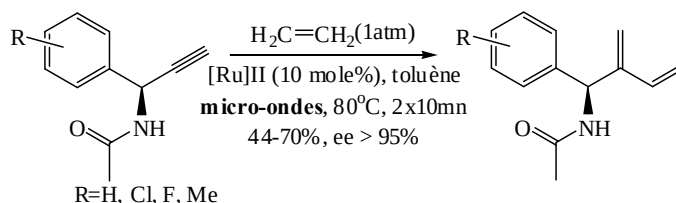
Nous pouvons citer aussi les travaux effectués en 2008 par Hagiwara et coll. qui ont réalisé une cyclisation par métathèse où le catalyseur de Grubbs est supporté par le liquide ionique dans les pores de l'alumine amorphe.⁹⁴

• Métathèse sous micro-onde et sous ultrasons

L'irradiation par les micro-ondes a connu un impact bénéfique et important sur la métathèse des oléfines en diminuant considérablement le temps des réactions et en augmentant le rendement.⁹⁵ La première réaction de métathèse assistée par les micro-ondes a été décrite en 2000 dans la préparation d'un dérivé d'acide aminé cyclique.⁹⁶ L'irradiation par les micro-ondes a permis dans ce cas de diminuer les 24 heures de réaction par chauffage classique à 10 minutes.



Cette technique permet dans certains cas d'effectuer des métathèses non réalisables dans les conditions classiques telles décrites par Castagnolo et coll. dans l'exemple suivant.⁹⁷



⁹³ Wakamatsu, H.; Saito, Y.; Masubuchi, M.; Fujita, R. *Synlett* **2008**, 12, 1805

⁹⁴ Hagiwara, H.; Okunaka, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* **2008**, 12, 1813

⁹⁵ Rodriguez, J.; Coquerel, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1125

⁹⁶ Varray, S.; Gauzy, C.; Lamaty, F.; Lazaro, R.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6787

⁹⁷ Castagnolo, D.; Renzulli, M. L.; Galletti, E.; Corelli, F.; Botta, M. *Tet. Asymm.* **2005**, 16, 2393

Les auteurs ont attribué le succès de la réaction à la rapidité et l'uniformité de la température du milieu réactionnel.

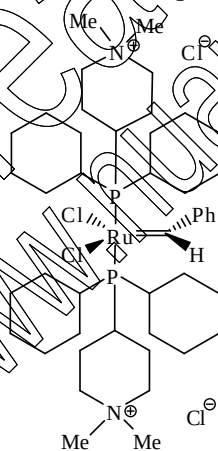
- **Métathèse en eau/ ultrasons**

L'utilisation de l'eau comme solvant non polluant est devenu un objectif majeur en synthèse. C'est un élément important de la chimie pour un développement durable, de faible coût qui fait de lui un solvant de choix. De plus l'utilisation d'un système biphasique permet de faciliter la séparation entre les produits et le complexe métallique qui reste dans la phase aqueuse. De ce fait la réalisation de la métathèse en milieu aqueux a connu un réel développement ces dernières années.⁹⁸

Cependant la faible solubilité des complexes au ruthénium dans ce milieu rend cette approche particulièrement difficile. Pour résoudre ce problème l'ajout de surfactant est nécessaire tel que le sodium dodecyl sulfate (SDS) ou le polydiméthylsiloxane.

Des complexes hydrophiliques à base de ruthénium ont été par ailleurs développés.⁹⁹

Parmi ces derniers, nous pouvons citer le catalyseur, dérivé du complexe de Grubbs, comportant des sels d'ammonium quaternaires.



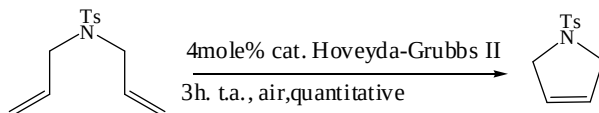
Ce catalyseur a permis des RCM dans l'eau ou le méthanol d'oléfines substituées avec de bons rendements.¹⁰⁰

⁹⁸ Lin, Y. A.; Chalker, J.M.; Floyd, N.; Benardes, G. J.L.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9643

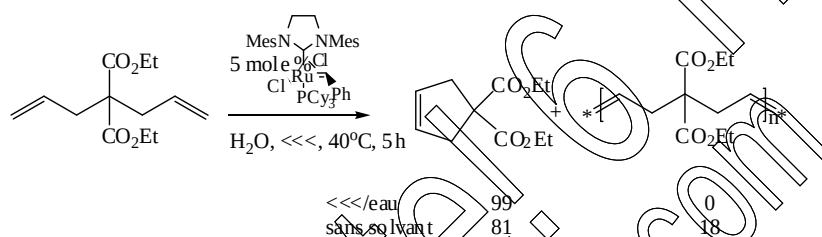
⁹⁹ Lynn, D. M.; Kanaoka, S.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 784; Monteil, V.; Wehrmann, P.; Mecking, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14568

¹⁰⁰ Kirkland, T. A.; Lynn, D.M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9904

Récemment, une étude a été réalisée montrant l'efficacité du catalyseur de 2^{ème} génération de Hoveyda-Grubbs dans la métathèse en phase aqueuse, réalisée dans du méthoxyéthane aqueux et dans l'acétone aqueux.¹⁰¹



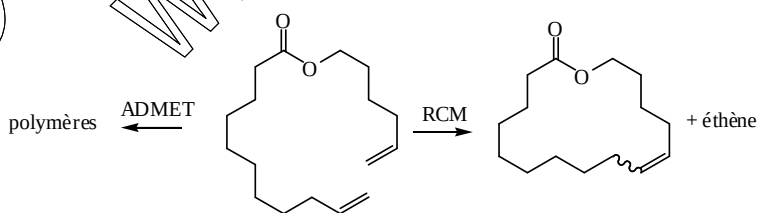
L'utilisation des ultra-sons permet d'effectuer des métathèses dans l'eau sans ajout de co-solvants ni de surfactants en présence de catalyseurs classiques.¹⁰²



• Métathèse dans CO₂ supercritique

Une autre technique de métathèse en phase gazeuse en utilisant le CO₂ supercritique. Cette méthode présente l'avantage d'une séparation rapide et facile du produit et du catalyseur. En s'évaporant le CO₂ entraîne les produits de la métathèse qui sont récupérés dans un piège et l'espèce catalytique reste au fond du réacteur pour d'autres applications.

Cependant il faut noter que pour éviter les réactions d'oligomérisation il faut que la densité du milieu soit supérieure à 0.65 g cm⁻³.¹⁰³



¹⁰¹ Binder, J. P.; Blank, J. J.; Raines, R. T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4885

¹⁰² Grela, K.; Gulajski, L.; Sledz, P.; Lupa, A. *Green Chem.*, **2008**, 10, 279

¹⁰³ Furstner, A.; Koch, D.; Langemann, K.; Leitner, W.; Six, C. *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2562; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2466

Conclusion

Depuis la mise au point de nouveaux catalyseurs de métathèse et leurs applications en synthèse organique dans les années 90, les recherches dans ce domaine sont poursuivies avec une grande cadence.

De nombreux chercheurs ont contribué aux développements de catalyseurs et à leurs utilisations dans de nouvelles stratégies de synthèses de molécules souvent complexes.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à l'application de la réaction de métathèse cyclisante pour la préparation de composés carbocycliques du type $[n.m.0]$ selon une stratégie que nous avons mis au point.

Références Bibliographiques

- ¹ Jafarpour, L.; Schanz, H. -J.; Stevens, E.D.; Nolan, S. P. *Organomet.* **1999**, *18*, 5416 ; Jafarpour, L.; Nolan, S.P. *Organomet.* **2000**, *19*, 2055
- ² Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012
- ³ Nicolaou, K. C.; Vassiliko giannakis, G.; Montagnon, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3276.
- ⁴ Anderson, A. W.; Merkling, M.G.; Dupont Nemours USA. **1955**, *2* 271189 ; *Chem. Abstr.* **1955**, *50*, 3008
- ⁵ Calderon, N.; Chen, H.Y.; Scott, K.W. *Tet. Lett.* **1967**, 3327; Lipson, R. L.; Baldes, E.J.; Gray, M. J. *Cancer* **1967**, *20*, 2255
- ⁶ Herrmann, W. A. *Kontakte (Darmstadt)* **1991**, *3*, 29
- ⁷ Draxler, D. *Lichtbogen*, **1980**, *29*, 4
- ⁸ Phillips Petroleum Company, *Hydrocarbon Process*, **1967**, *46*, 232
- ⁹ Schaverien, C. J.; Dewan, J.C.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2771; Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G.C.; Robbins, J.; DiMar, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875
- ¹⁰ Nguyen, S. T.; Johnson, L.K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974; Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100
- ¹¹ Grubbs, R. H.; Miller, S.; Fu, G.C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446; Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 371; Chang, S.; Grubbs, R. H. *Tet.* **1998**, *54*, 4413; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592; Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, Ed. Wiley, **2003**, 3 volumes; Deiters, A.; Martin, S.E. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199; Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, K.; Garber, S.B.; Collins, S. K.; Zakaria n, J. E.; El-Azizi, Y. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2927; Jung, M.; Lee, Y.; Moon, H.; Jung, Y.; Jung, H.; Oh, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3120
- ¹² Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161
- ¹³ Schrock, R. R.; Murdzek, J.S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3875
- ¹⁴ Postema, H. D.M.; Calimente, D. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 4755; Barrett, A. G.M.; Procopiou, A. P.; Mahmood, A.; Baker, S.; Baugh, S.P. D.; Braddock, D.C.; White, A. J.P.; Williams, D.J. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3715
- ¹⁵ Nguyen, S. T.; Johnson, L.K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3974
- ¹⁶ Nguyen, S. T.; Grubbs, R.H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9858
- ¹⁷ Aagaard, O. M.; Meier, R.J.; Buda, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7174
- ¹⁸ Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749
- ¹⁹ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R.H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953
- ²⁰ Weskamp, T.; Scattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Hermann, W.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490
- ²¹ Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S.P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674
- ²² Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J.P.; Grubbs, R. H. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 2247; Ackermann, L.; Furstner, A.; Weskamp, T.; Kohol, F. J.; Herrmann, W.A. *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 4787; Furstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H.-J.; Nolan, S.P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204; Weskamp, T.; Kohol, F.J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *122*, 6601

- ²³ Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 791; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168; Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tet. Lett.* **2000**, 41, 9973; VanVeldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4954; Harrity, J. P.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Visser, M. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2343
- ²⁴ Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 4035
- ²⁵ Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 794
- ²⁶ Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 2403; Dunne, A. M.; Mix, S.; Blechert, S. *Tet. Lett.* **2003**, 44, 2733; Zaja, M.; Connon, S. J.; Dunne, A. M.; Rivard, M.; Buschmann, N.; Jiricek, J.; Blechert, S. *Tet.* **2003**, 59, 6545
- ²⁷ Grela, C.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 4038; Grela, K.; Kim, M.; Eur, J. Org. Chem. **2003**, 963; Connon, S. J.; Rivard, M.; Zaja, M.; Blechert, S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 572
- ²⁸ Conrad, J. C.; Parnas, H. H.; Snelgrove, J. L.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11882
- ²⁹ Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6161
- ³⁰ Sashuk, V.; Peeck, L. H.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2010** DOI:10.1002/chem.200903275
- ³¹ Foltyniowies, Z.; Marciniak, B.; Pietraszuk, C. *J. Mol. Cat.* **1991**, 65, 113; Marciniak, B.; Pietraszuk, C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 447, 163
- ³² Crowe, W. E.; Zhang, Z. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10998
- ³³ Brummer, O.; Ruckert, A.; Blechert, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 441
- ³⁴ Feng, J.; Schuster, M.; Blechert, S. *Synlett.* **1997**, 129
- ³⁵ Grubbs, R. H.; Blackwell, H. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 32
- ³⁶ Grubbs, R. H.; Buschmann, D. A.; Washenfelder, R. A.; Chatterjee, A. K.; Blackwell, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 58
- ³⁷ Cossy, J.; Ferrié, L.; Amand, D.; Raymond, S.; Bellosta, V.; Capdevielle, P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5456
- ³⁸ Grubbs, R. H. *J. Macromol. Sci., Chem.* **1994**, 31(11), 1829
- ³⁹ Blechert, S.; Schneider, F. M.; Lucas, N.; Velder, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 109, 257; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 257
- ⁴⁰ Cuny, G. D.; Cao, J.; Hauske, J. R. *Tet. Lett.* **1997**, 38, 5237
- ⁴¹ Grubbs, R. H.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5426
- ⁴² Grubbs, R. H.; Fujimura, O.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4029
- ⁴³ Grubbs, R. H.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7324
- ⁴⁴ Sita, L. R. *Macromolecules* **1995**, 28, 656
- ⁴⁵ Hoveyda, A. H.; Hour, A. F.; Kogan, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2943
- ⁴⁶ Shon, Y. S.; Lee, T. R. *Tet. Lett.* **1997**, 38, 1283
- ⁴⁷ Fujimura, O.; Mata, F. J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1996**, 15, 1865; Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; La, D. S.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8251; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 945
- ⁴⁸ Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H.; Alexander, J. B.; La, D. S.; Cefalo, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 118, 2499
- ⁴⁹ Harrowen, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D. *Tet. Lett.* **2000**, 41, 8985

- ⁵⁰ Snider, B. B.; Hawryluk, N. A.; Shi, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1030
- ⁵¹ Mehta, G.; Kumaran, R. S. *Tet. Lett.* **2003**, 44, 7055
- ⁵² Prunet, J.; Ma, C.; Ricard, L.; Schiltz, S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5438
- ⁵³ Mori, M.; Shimizu, K.; Takimoto, M.; Sato, Y. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5466
- ⁵⁴ Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856
- ⁵⁵ Martin, V. S.; Ravelo, J. L.; Rodriguez, C. M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5326
- ⁵⁶ Marciniak, B.; Hreczycho, G.; Pawluc', P.; Kubicki, M. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 2575
- ⁵⁷ Maier, M. E.; Bugl, M. *Synlett* **1998**, 1390
- ⁵⁸ Bassindal, M. J.; Hamley, P.; Leitner, A.; Harrity, J. P. A. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 3247
- ⁵⁹ Srikrishna, A.; Lakshmi, B. V.; Mathews, M. *Tet. Lett.* **2006**, 47, 2103
- ⁶⁰ Nakagawa, M.; Arisawa, M.; Keneko, H.; Nishida, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 959
- ⁶¹ Ibrahim, Y. A.; John, E. *Tet.* **2006**, 62, 1001
- ⁶² Collins, S. K.; Zakarian, J. E.; El-Azizi, Y. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2927
- ⁶³ Blechert, S. *Synlett* **1998**, 169-170
- ⁶⁴ Hoveyda, A. H.; Harrity, J. P.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Visser, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2343
- ⁶⁵ Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chemical Reviews*, **2004**, 104, 1317
- ⁶⁶ Lloyd-Jones, G. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 215
- ⁶⁷ Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2518; Hoyer, T. R.; Donaldson, S. M.; Vos, T. R. *Org. Lett.* **1999**, 1, 277; (b) Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7444
- ⁶⁸ Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2518
- ⁶⁹ Kinoshita, A.; Sakakibara, N.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12388
- ⁷⁰ Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020
- ⁷¹ Clark, J. S.; Elustondo, F.; Trevitt, G. P.; Boyall, D.; Robertson, J.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Stammen, B. *Tet.* **2002**, 58, 1973
- ⁷² Hansen, E. C.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9582
- ⁷³ Grubbs, R. H.; Kim, S. H.; Bowden, N. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10801
- ⁷⁴ Zuercher, W. J.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4291
- ⁷⁵ Boyer, F. D.; Hanna, I. *Tet. Lett.* **2002**, 43, 7469
- ⁷⁶ Garcia-Fandino, R.; Codesido, E. M.; Sobarzo-Sánchez, E.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 193
- ⁷⁷ Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1592
- ⁷⁸ Wengrovius, J. H.; Sancho, J.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3932
- ⁷⁹ Montreux, A.; Blanchard, M. *J. Chem. Comm.* **1974**, 786; Montreux, A.; Dy, N.; Blanchard, M. *J. Mol. Cat.* **1975**, 1, 101; DuPlessis, J. A. K.; Vosloo, H. C. M. *J. Mol. Cat.* **1991**, 65, 51
- ⁸⁰ Fürstner, A.; Seidel, G. *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1758
- ⁸¹ Fürstner, A.; Seidel, G. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 75
- ⁸² Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9453; Zhang, W.; Kraft, S.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* **2003**, 832, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 392;
- ⁸³ Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9453; *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5299
- ⁸⁴ Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 197, 195
- ⁸⁵ Ahmed, M.; Barrett, A. G. M.; Braddock, C. D.; Cramp, S. M.; Procopiou, P. A. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 8657. Pour un autre exemple, voir Jafarpour, L.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4075

- ⁸⁶ Schuster, M.; Pernerstorfer, J.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2111; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1979
- ⁸⁷ Schuster, M.; Lucas, N.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **1997**, 823
- ⁸⁸ Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; Ninkovic, S.; He, S. Y.; Vourloumis, D.; Li, Y. Z.; Ginnakakou, P.; Hamel, E. *Nature* **1997**, *387*, 268
- ⁸⁹ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168
- ⁹⁰ Yao, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3896
- ⁹¹ Dowden, J.; Savov, J. *Chem. Commun.* **2001**, *1*, 37-38; Randl, S.; Buschmann, N.; Connon, S. J.; Blechert, S. *Synlett* **2001**, 1547
- ⁹² Hultsch, K. C.; Jernelius, J. A.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 589
- ⁹³ Wakamatsu, H.; Saito, Y.; Masubuchi, M.; Fujita, R. *Synlett* **2008**, *12*, 1805
- ⁹⁴ Hagiwara, H.; Okunaka, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* **2008**, *12*, 1813
- ⁹⁵ Rodriguez, J.; Coquerel, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1125
- ⁹⁶ Varray, S.; Gauzy, C.; Lamaty, F.; Lazaro, R.; Martinez, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6787
- ⁹⁷ Castagnolo, D.; Renzulli, M. L.; Galletti, E.; Corelli, F.; Botta, M. *Tet. Asymm.* **2005**, *16*, 2393
- ⁹⁸ Lin, Y. A.; Chalker, J. M.; Floyd, N.; Benardes, G. J. L.; Davis, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9643
- ⁹⁹ Lynn, D. M.; Kanaoka, S.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 784; Monteil, V.; Wehrmann, P.; Mecking, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14568
- ¹⁰⁰ Kirkland, T. A.; Lynn, D. M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9904
- ¹⁰¹ Binder, J. P.; Blank, J. J.; Raines, R. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4885
- ¹⁰² Grela, K.; Gułajski, L.; Sledz, P.; Lupa, A. *Green Chem.* **2008**, *10*, 279
- ¹⁰³ Furstner, A.; Koch, D.; Langemann, K.; Leitner, W.; Six, C. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2562; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2466

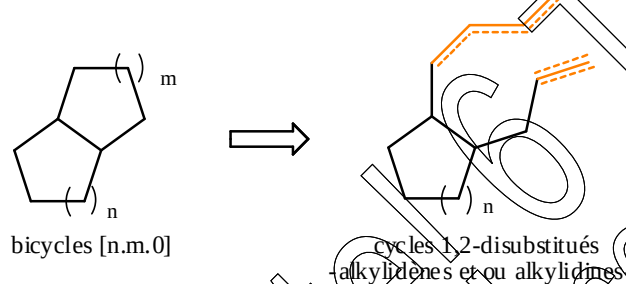
CHAPITRE 3 :

SYNTHÈSE DE CARBOBICYLES [n.m.0] PAR RÉACTION DE
MÉTATHÈSE. OBTENTION DE 2,3-DIHYDROFURANES
BICYCLIQUES

Avant de présenter nos résultats expérimentaux, nous allons exposer la stratégie de synthèse appliquée au cours de nos travaux pour la préparation des composés carbobicycliques [n.m.0].

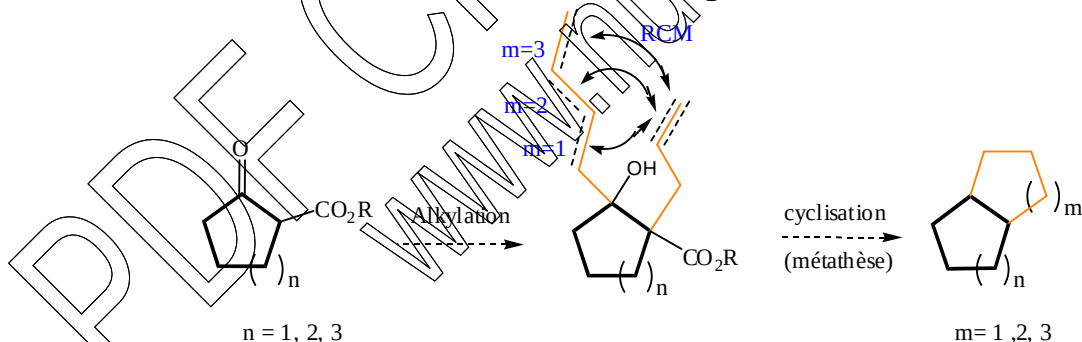
I. Notre stratégie de synthèse des carbobicycles [n.m.0]

L'analyse rétrosynthétique des systèmes carbobicycliques du type [n.m.0] retenue dans nos travaux, fait apparaître une étape clé correspondant à une métathèse cyclisante effectuée sur un précurseur cyclique 1,2-disubstitué par des enchaînements insaturés.



Pour la synthèse de ces précurseurs, nous avons envisagé une stratégie basée sur la réactivité des β -cycloalcanones esters en C5, C6 et C7, permettant de greffer sur les cycles les deux substituents insaturés.

Le schéma de synthèse mis en œuvre dans nos travaux, comprend deux grandes étapes :



- Schéma réactionnel pour la synthèse des squelettes bicycliques étudiés

- la première étape concerne la préparation du précurseur par deux réactions d'alkylation, une pour l'introduction d'un allyle/propargyle en α - de l'ester et une autre pour l'introduction d'un vinyle/allyle/homoallyle au niveau du carbonyle.
- une deuxième étape consistant en une cyclisation par métathèse pour l'obtention de produits bicycliques.

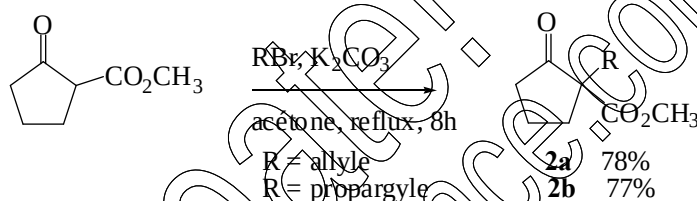
II. Préparation de dérivés 1,2-dialkylés à partir de β -céto-esters cycliques

II.1. Première alkylation : obtention des produits monoalkylés

En reprenant les conditions opératoires décrites dans la littérature¹ nous avons effectué l'alkylation des β -cycloalcanones esters en C5, C6 et C7, en α de l'ester par le bromure allylique et par le bromure propargylique en présence de carbonate de potassium (K_2CO_3) dans l'acétone.

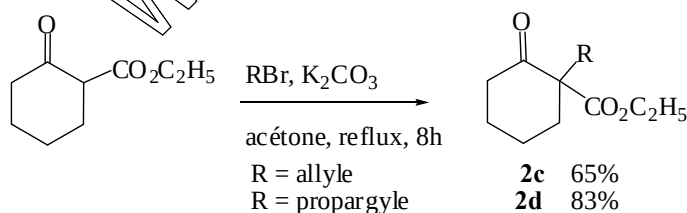
Dans le cas de la β -cyclopentanone ester, l'alkylation effectuée au reflux pendant 8 heures et suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), conduit aux dérivés correspondants :

- le 1-allyl-2-oxocyclopentanecarboxylate de méthyle avec un rendement de 78% après purification par chromatographie sur gel de silice.
- le 2-Oxo-1-(prop-2-ynyl)cyclopentanecarboxylate de méthyle avec un rendement de 77% après purification par chromatographie sur gel de silice.



Avec la β -cyclohexanone ester, l'alkylation effectuée dans les mêmes conditions opératoires conduit aux dérivés suivants :

- le 1-allyl-2-oxocyclohexanecarboxylate d'éthyle, isolé après purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 65%.
- le 2-oxo-1-(prop-2-ynyl)cyclohexanecarboxylate d'éthyle avec un rendement de 83% après purification par chromatographie sur gel de silice.

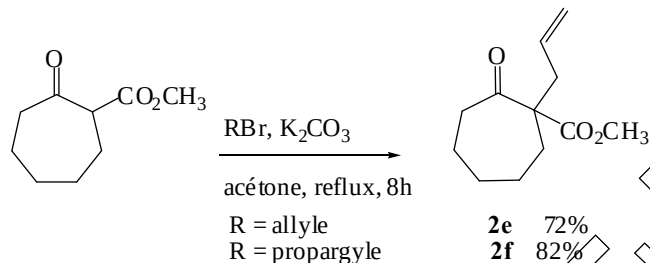


L'alkylation de la β -cycloheptanone ester conduit dans les mêmes conditions opératoires aux composés monoalkylés suivants :

¹ Wang, T.; Hong, F.; Zhao, K. J. *Tet. Lett.* **1995**, 36, 6407

- le 1-allyl-2-oxocycloheptanecarboxylate de méthyle avec un rendement de 72% après purification par chromatographie sur gel de silice.

- le 2-Oxo-1-(prop-2-ynyl)cycloheptanecarboxylate de méthyle avec un rendement de 82%.



Les résultats de la première étape d'alkylation des β -céto-esters en C5, C6 et C7 à l'aide des bromures d'allyle et de propargyle, sont regroupés dans le tableau suivant :

Table 1: résultats de la première alkylation : conditions opératoires/ rendements

Entrées	Réactifs	Conditions opératoires	Produits monoalkylés	Rdts
1		K_2CO_3 , acétone, reflux, t=8h		78%
2	1a			77%
3				65%
4	1b			83%
5				72%
6	1c			82%

Ces résultats, montrent que cette étape de C-alkylation s'effectue facilement au reflux de l'acétone en présence de K_2CO_3 avec des rendements satisfaisants (65-83%).

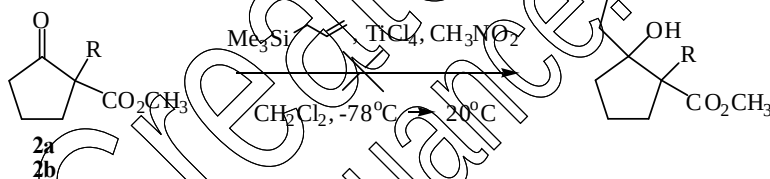
Il faut signaler par ailleurs que des produits issus d'une O-alkylation sont également formés au cours de ces réactions avec des rendements compris entre 5 et 10%; ceci est en accord avec les résultats de la littérature.²

II.2. Deuxième alkylation : obtention de dérivés 1,2-dialkylés

II.2.1. À partir des β -cyclopentanones ester monoalkylés

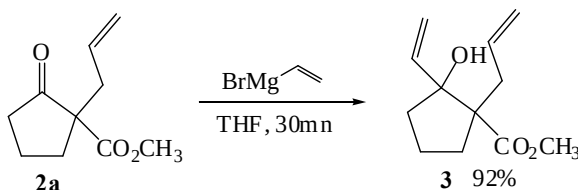
Les produits monoalkylés obtenus font l'objet d'une deuxième alkylation par addition d'enchâînements insaturés au niveau de la fonction carbonyle.

Un premier essai a été effectué en utilisant l'allylsilane comme réactif alkylant dans des conditions opératoires décrites dans la littérature³. Aucun produit n'est obtenu par cette réaction, nous avons récupéré le produit de départ.



Puisque l'addition de l'allylsilane s'est révélée inefficace, nous avons appliqué une voie plus usuelle faisant intervenir un organomagnésien (réactif de Grignard).⁴

L'organomagnésien vinylique, est additionné à 0°C sur la β -cyclopentanone-ester allylé. Après 30 mn d'agitation à température ambiante, le produit dialkylé attendu **3** a été obtenu avec un rendement de 92% après purification par chromatographie.



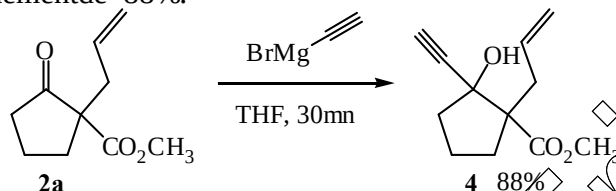
² Lahrech, M. B. *Thèse de Magister, Université d'Oran Es-Sénia*, 1993; Lavoisier, T. *Thèse de doctorat, Université d'Aix-Marseille III*, 1996

³ Davis, A. P.; Jaspars, M. *J. Chem. Comm.* 1990, 1177; Davis, A. P.; Jaspars, M. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I* 1992, 2111

⁴ Lai, Y. H. *Synthesis* 1981, 585

Ce produit dialkylé a été identifié par spectroscopie IR, RMN et GC-Masse.

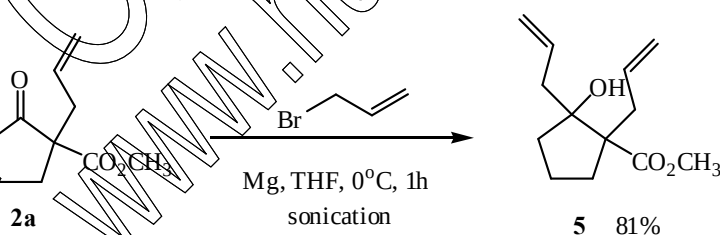
Nous avons appliqué cette méthode d'addition dans la suite de nos réactions d'alkylation. L'addition du bromure d'éthynyle magnésium sur le β -cyclopentanone-ester monoalkylé conduit au composé dialkylé **4** avec un rendement de 88%.



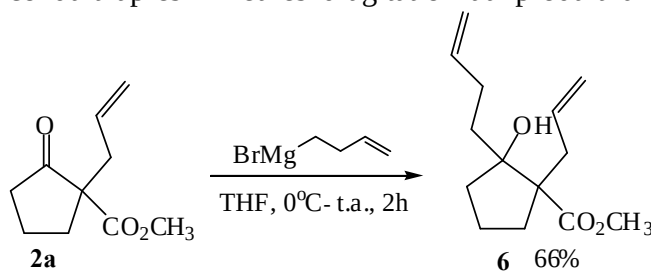
Avec le bromure d'allylmagnésium, l'addition n'a pas donné un bon rendement. Pour pallier à ce problème, nous avons utilisé la technique des ultra-sons couplée à la méthode de Barbier.⁵ (qui permet de préparer efficacement l'organomagnésien et de réaliser simultanément sa condensation sur le dérivé carbonyle).

Selon les conditions opératoires de cette technique décrite dans la littérature,⁶ nous avons fait réagir ensemble, à 0°C, sous ultra-sons, le bromure d'allyle, le β -cétio-ester et le magnésium dans le THF anhydre.

Le β -cyclopentanone-ester allylé réagit aisément avec le bromure d'allylmagnésium, conduisant après 1 heure sous ultra-sons (disparition totale du magnésium) au composé diallylé **5**. Ce produit est obtenu avec un rendement de 81% (mélange de diastéréoisomères 74/26).



Dans le cas du bromure d'homoallyle, l'addition du magnésien correspondant s'effectue dans les conditions usuelles et conduit après 2 heures d'agitation au produit **6** dialkylé attendu avec un rendement de 66%.

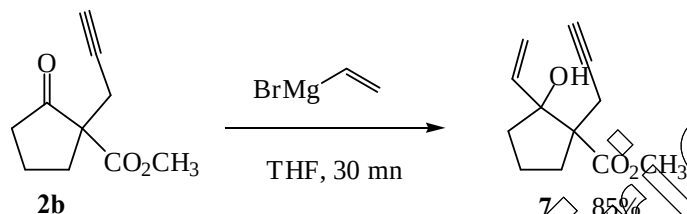


⁵ Barbier, P. C.R. Acad. Sci., Paris **1898**, 128, 110; Molander, G. A.; Harris, C.R. J. Am. Chem. Soc. **1995**, 117, 3705

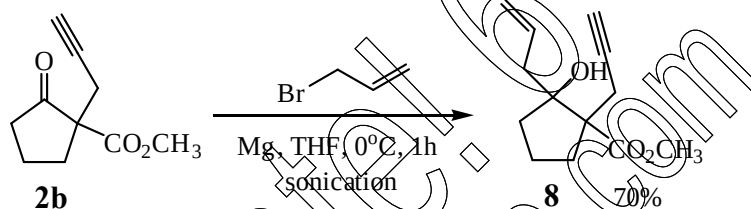
⁶ Duchene, A.; Quillot, A. D.; Lunot, S.; Maesacq, D. Tet. Lett. **2000**, 41, 4905

Nous avons ensuite effectué les alkylations sur la β -cyclopentanone-ester monopropargylé.

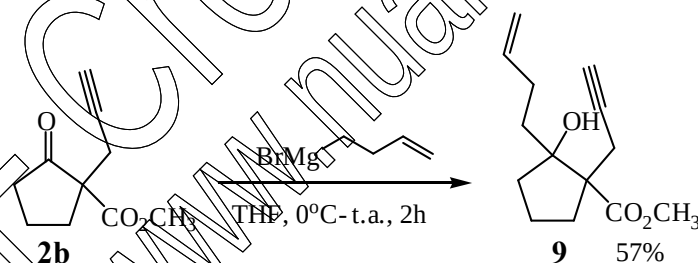
L'addition de l'organomagnésien vinylique conduit après 1 heure d'agitation au produit dialkylé **7** attendu avec un rendement de 85%.



L'addition de l'allylmagnésien conduit après 1 heure sous sonication au composé dialkylé **8** avec un rendement de 70% (mélange de diastéréoisomères 85/15).



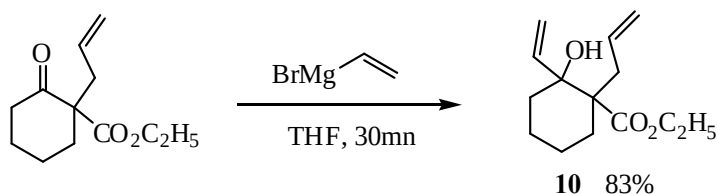
L'addition du bromure d'homoallyle sur le produit monopropargylé a conduit après 2 heures d'agitation au produit dialkylé **9** avec un rendement de 57%.



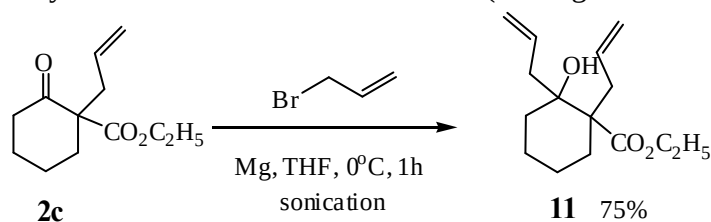
II.2.2. À partir des β -cyclohexanone-ester monoalkylés

Nous avons poursuivi nos essais d'alkylation avec le β -cyclohexanone-ester monoalkylé.

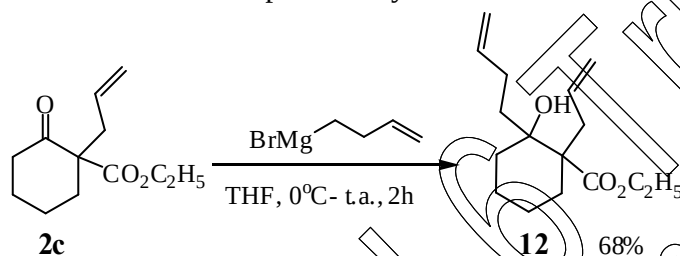
L'organomagnésien vinylique additionné à 0°C sur le β -cyclohexanone-ester allylé, conduit au produit dialkylé **10** attendu avec un rendement de 83%.



Dans le cas de l'allylmagnésien, l'addition conduit, après 1 heure de sonication dans le THF anhydre, au produit dialkylé **11** avec un rendement de 75% (mélange de diastéréoisomères 55/45).

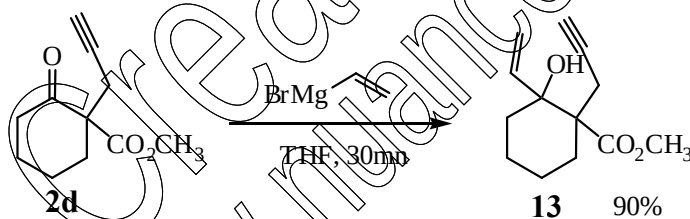


Avec l'homoallyle, nous obtenons le composé dialkylé **12** avec un rendement de 68%.

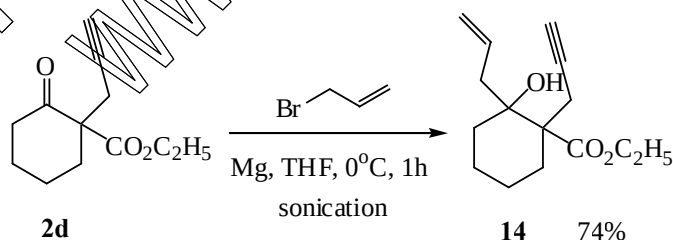


L'alkylation des β -cyclohexanones esters monopropargylées a été effectuée avec le bromure de vinyle, le bromure d'allyle et le bromure d'homoallyle.

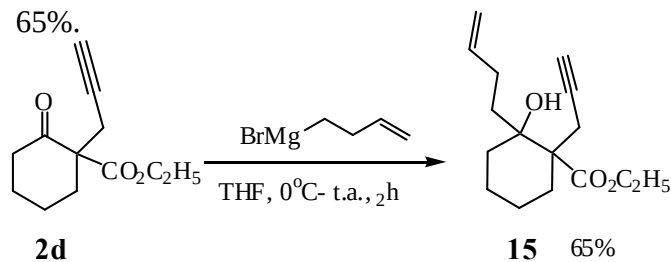
Le produit **13** est obtenu avec bon rendement 90% par addition du bromure de vinyle.



L'addition effectuée par le bromure d'allyle sous ultra-sons a conduit au composé dialkylé **14** avec un rendement de 74% (mélange de diastéréoisomères 52/47).

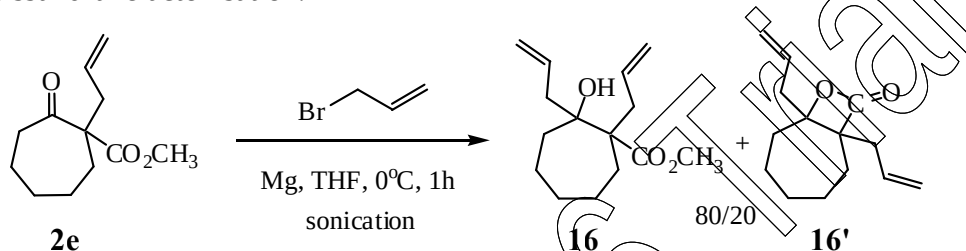


Le produit dialkylé (propargyle/homoallyle) **15** est obtenu après purification sur gel de silice avec un rendement de 65%.



II.2.3. À partir des β -cycloheptanones ester monoalkylés

L'addition du bromure d'allyle dans les mêmes conditions conduit après 2 heures de sonication à un mélange de deux produits. Après purification du mélange par chromatographie sur gel de silice nous avons identifié par RMN du proton un produit dialkylé majoritaire et un produit minoritaire issu d'une lactonisation.

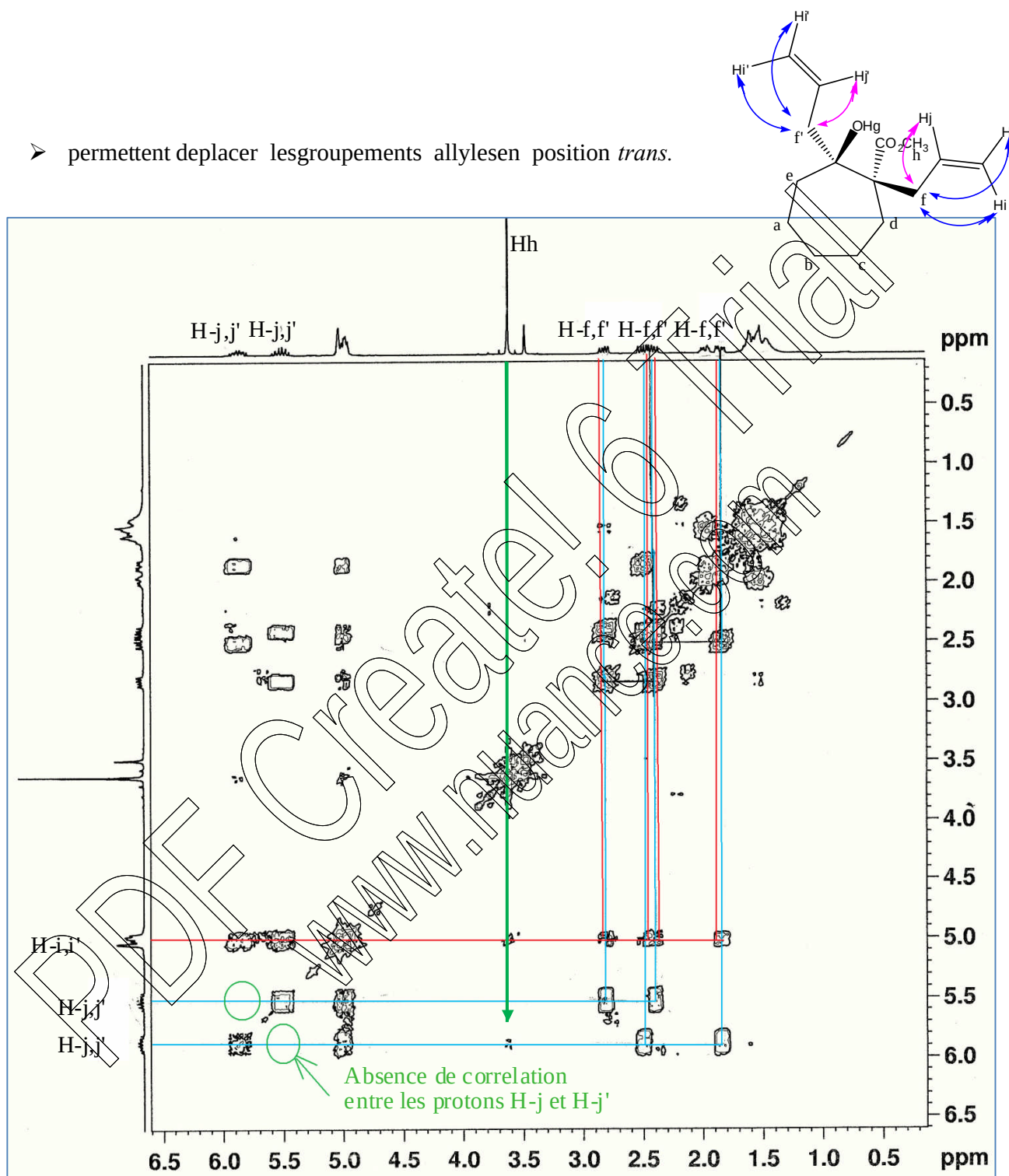


Détermination de la stéréochimie de **16** :

Pour déterminer la stéréochimie de **16** une NOESY a été effectuée, l'analyse du spectre montre :

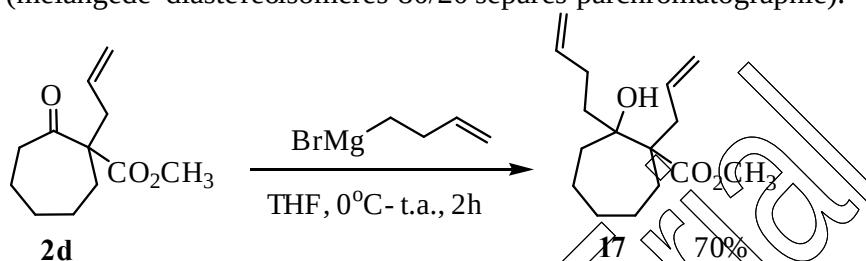
- l'absence d'effet NOE entre les protons $\text{H}_i/\text{H}_{j'}$
- la présence d'une corrélation entre les $\text{H}_i(-\text{CH}_3)$ de l'ester et un seul proton $\text{H}_{j,j'}$

- permettent de déplacer les groupements allyles en position *trans*.

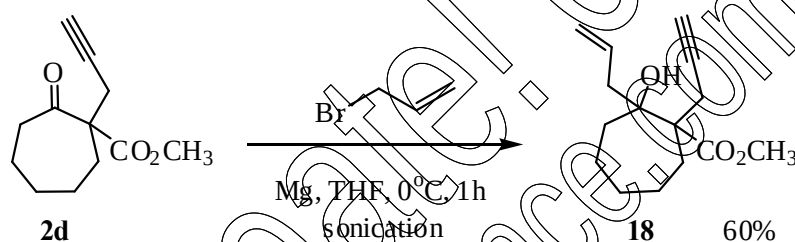


Spectre NOESY du composé 16

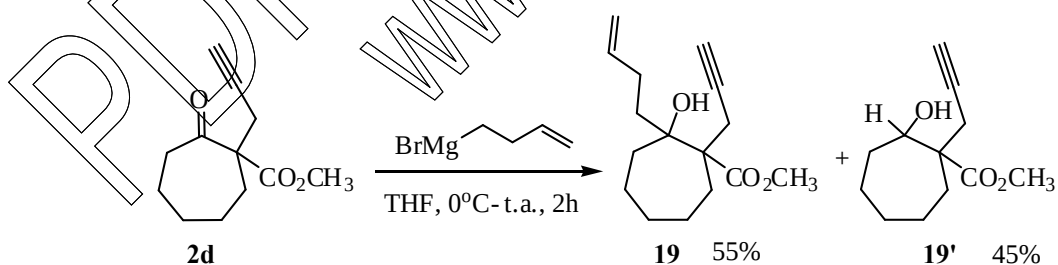
Dans le cas du bromure d'homoallyle, le produit dialkylé **17** attendu a été obtenu avec un rendement de 70% (mélange de diastéréoisomères 80/20 séparés par chromatographie).



Avec le cycloheptanone ester monopropargylé, l'addition du bromure d'allyle conduit dans les conditions réactionnelles indiquées au produit **18** avec un rendement de 60% (mélange de diastéréoisomères 85/15).



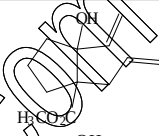
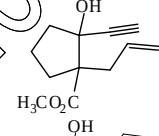
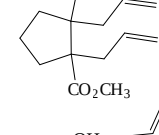
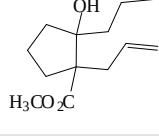
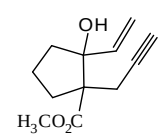
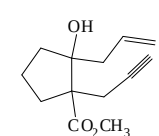
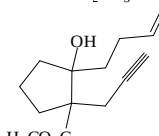
L'addition de l'organomagnésien homoallylique conduit après 2 heures d'agitation au produit **19** attendu avec un rendement de 55% (mélange de diastéréoisomères 76/24 séparés par chromatographie) et 45% d'un produit correspondant à la réduction du carbonyle.

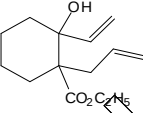
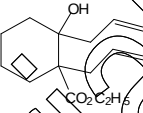
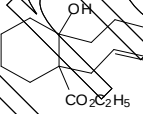
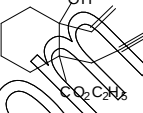
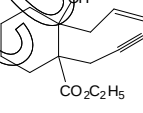
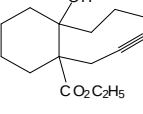
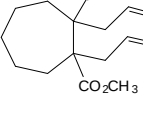
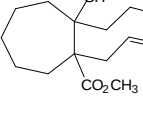
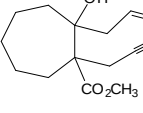
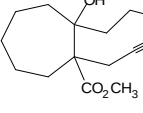


II.3. Résultats et discussion

Le tableau suivant regroupe les résultats de la deuxième étape d'alkylation

Table 2: résultats de la deuxième alkylation : conditions opératoires / rendements

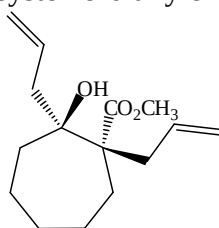
Entrée	β -céto-ester monoalkylé	R'	Conditions opératoires	Produit	Rdt
		Cycle C5	R = allyle		
1	2a	vinyle	THF, 30 mn, 0°C - t.a.	3 	92%
2	2a	éthynyle	THF, 30 mn, 0°C - t.a.	4 	88%
3	2a	allyle	THF, 30 mn, 0°C - t.a.	5 	81% (74/26)
4	2a	homoallyle	THF, 2 h, 0°C - t.a.	6 	66%
		Cycle C5	R = propargyle		
5	2b	vinyle	THF, 30 mn, 0°C - t.a.	7 	85%
6	2b	allyle	THF, 30 mn, 0°C - t.a.	8 	70% (85/15)
7	2b	homoallyle	THF, 2 h, 0°C - t.a.	9 	57%

		Cycle C6		R = allyle		
8	2c	vinyle	THF, 30mn, 0°C - t.a.	10		83%
9	2c	allyle	))))	11		75% (55/45)
10	2c	homoallyle	THF, 2h, 0°C - t.a.	12		68%
		Cycle C6		R = propargyle		
11	2d	vinyle	THF, 30mn, 0°C - t.a.	13		90%
12	2d	allyle	))))	14		74% (47/52)
13	2d	homoallyle	THF, 2h, 0°C - t.a.	15		65%
		Cycle C7		R = allyle		
14	2e	allyle	))))	16		80%
15	2e	homoallyle	THF, 2h, 0°C - t.a.	17		70% (80/20)
		Cycle C7		R = propargyle		
16	2f	allyle	))))	18		60% (85/15)
17	2f	homoallyle	THF, 2h, 0°C - t.a.	19		55% (76/24)

o À partir de ce tableau, nous pouvons noter que l'addition de l'organo-magnésien sur les β -céto-esters monoalkylés a conduit aux produits dialkylés correspondants avec des rendements satisfaisants de l'ordre de 57 à 92%.

o Dans le cas des entrées 3, 6, 9, 12, 15 et 16 les spectres RMN ^1H et de RMN ^{13}C mettent en évidence la présence de deux diastéréoisomères, inséparables par chromatographie préparative.

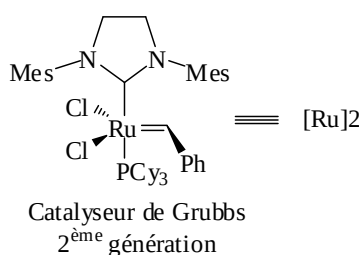
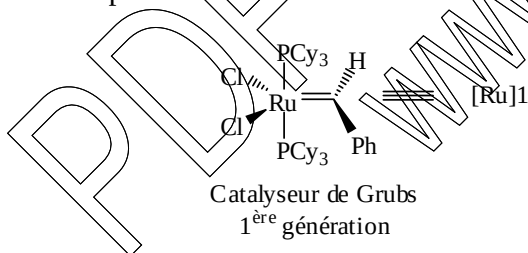
o La RMN 2D effectuée sur le système dialkylé en C7 a montré que les deux enchaînements allyles sont départ et d'autre.



À partir de ces produits 1,2-dialkylés par des groupements insaturés, nous pouvons mettre en application la réaction de métathèse cyclisante pour l'obtention de structures bicycliques.

III. Synthèse de carbobicycles par métathèse cyclisante (RCM) et obtention de bicyclo-2,3-dihydrofuranes

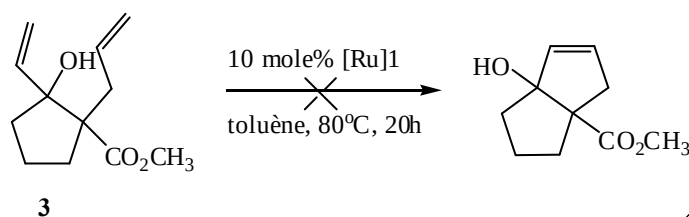
Dans la seconde partie de notre stratégie consistant en une cyclisation par métathèse nous avons utilisé essentiellement le catalyseur de Grubbs I ([Ru]1) de première génération. Toutefois, quelques essais ont été effectués avec le catalyseur de Grubbs II ([Ru]2) de deuxième génération afin de comparer leur réactivité.



III.1.A partir des dérivés 1,2-dialkylés en C5

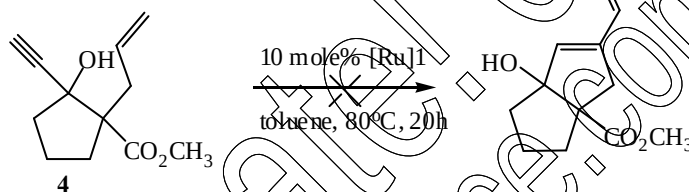
III.2.1. Synthèse de carbobicycles [3.3.0], [4.3.0] et [5.3.0]

Un premier essai de cyclisation par métathèse a été effectué sur le composé **3** (allyle/vinyle) avec le catalyseur de Grubbs I. Après 1 heure d'agitation dans le dichlorométhane le produit de départ reste inchangé, même en modifiant les conditions opératoires.



Conditions opératoires utilisées
1) 5mole% [Ru]1, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 2h
2) 5mole% [Ru]1, CH ₂ Cl ₂ , reflux, 20h
3) 5mole% [Ru]2, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 2h
4) 5mole% [Ru]2, CH ₂ Cl ₂ , reflux, 2h
5) 10mole % [Ru]1, toluène, reflux, 20h

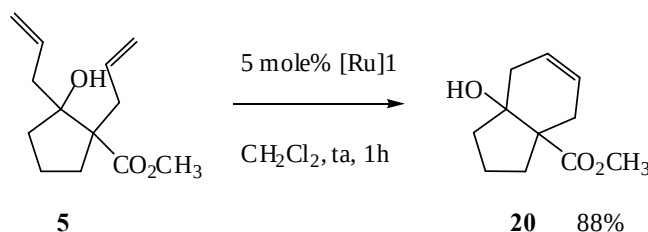
Le deuxième essai, effectué sur **4** (allyle/éthynyle), n'a également pas été concluant.



Conditions opératoires utilisées
1) 5mole % [Ru]1, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 2h
2) 5mole % [Ru]1, CH ₂ Cl ₂ , reflux, 20h
3) 10mole % [Ru]1, toluène, 80 °C, 20h

L'absence de cyclisation par métathèse de ces composés pourrait probablement s'expliquer par la configuration relative des carbones substitués. (discussions des résultats à la fin du chapitre)

En poursuivant nos essais avec le composé **5** (allyle/allyle) en présence du catalyseur de Grubbs I et après 1 heure d'agitation dans le dichlorométhane, nous avons obtenu le composé bicyclique **20** avec un bon rendement de 88%. Sa structure a été identifiée par GC-masse, RMN¹H et RMN¹³C.



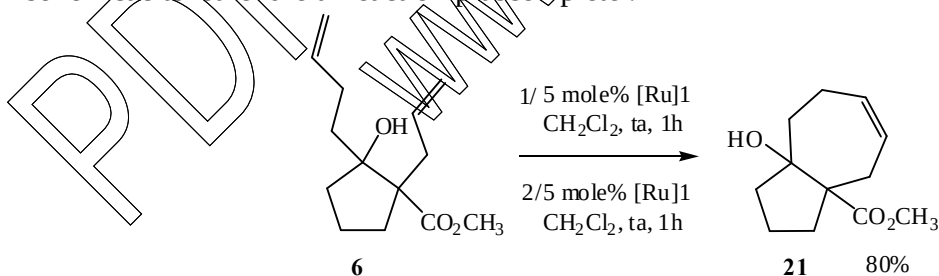
Avec le catalyseur de Grubbs II, le rendement de la réaction effectuée dans les mêmes conditions est légèrement amélioré (90%).

Compte tenu de la faible différence de rendement obtenu entre les deux catalyseurs nous avons choisi d'effectuer nos réactions de cyclisation avec le catalyseur de Grubbs I.

L'application du même procédé –5 mole% de catalyseur avec le composé **6** (allyle/homoallyle) conduit à la formation d'un produit avec un rendement de 55% déterminé par GC. Ce résultat reste inchangé après 6 heures d'agitation à température ambiante. Un autre essai, effectué avec le catalyseur de deuxième génération [Ru]2 n'a pas donné de meilleurs résultats.

Conditions opératoires	temps	Résultats GC	
		Composé de départ	Produit d'arrivée
5 mole % [Ru]1, CH ₂ Cl ₂ t.a.	t = 1h	44%	55%
	t = 6h	44%	55%
[Ru]2, CH ₂ Cl ₂ t.a.	t = 1h	63%	37%
	t = 20h	58%	42%
5 mole % [Ru]1, + ajout de 5 mole% [Ru]1 CH ₂ Cl ₂ t.a.	t = 1h	12%	88%

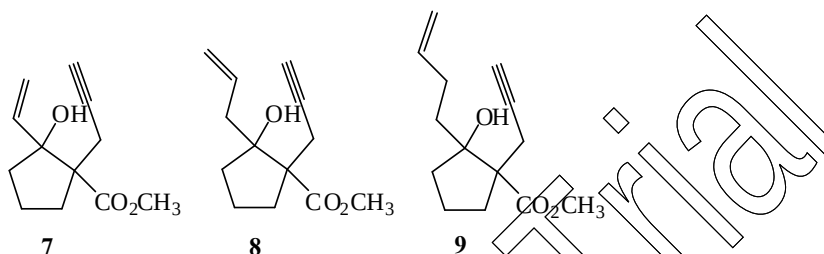
Les essais effectués font apparaître qu'une partie importante du composé de départ reste inchangée en fin de réaction. Dans ce cas, l'augmentation de la concentration du catalyseur devrait améliorer son efficacité et rendre la réaction plus complète.



Effectivement, l'ajout de 5 mole % de catalyseur [Ru]1 supplémentaire dans les mêmes conditions réactionnelles a permis d'obtenir le composé **21** avec un rendement de 80%, après purification par chromatographie.

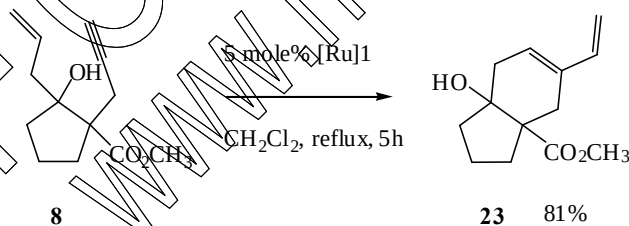
III.1.2. Obtention imprévisible de bicyclo-2,3-dihydrofuranes en C5

Nous avons poursuivi nos essais avec les trois composés propargylés : **7** (propargyle/vinyle), **8** (propargyle/allyle) et **9** (propargyle/homoallyle).



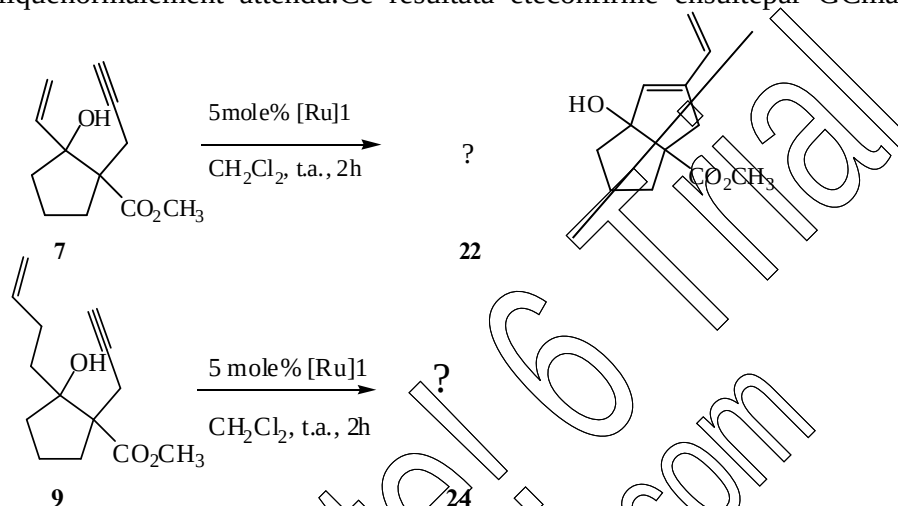
Avec le composé **8**, la réaction effectuée à température ambiante dans du dichlorométhane, suivie par chromatographie est incomplète après 2 heures d'agitation. Les résultats montrent qu'il restait toujours une quantité importante du produit de départ. Le mélange réactionnel a été chauffé au reflux, comme relevé à partir de la littérature dans certains cas de métathèse cyclisante.

Conditions opératoires	temps	Résultats GC	pic %
		Composé de départ	Produit d'arrivée
5 mole % [Ru]1, CH ₂ Cl ₂ , t.a	t = 1h	60%	40%
	t = 2h	60%	40%
5 mole % [Ru]1, CH ₂ Cl ₂ , reflux	t = 2h	13%	86%
	t = 5h	5%	88%



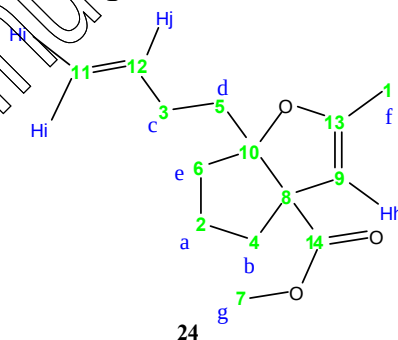
Ces conditions permettent d'améliorer le rendement à 81%, après purification par chromatographie. Le composé **23** a été identifié par les méthodes spectroscopiques (mélange de diastéréoisomères 60/40).

Dans le cas des énynes **7** et **9**, les résultats de la réaction de métathèse cyclisante par chromatographie (CCMet CPG) et par RMN ne font pas apparaître la formation d'un nouveau produit correspondant au produit bicyclique normalement attendu. Ce résultat a été confirmé ensuite par GC-masse.



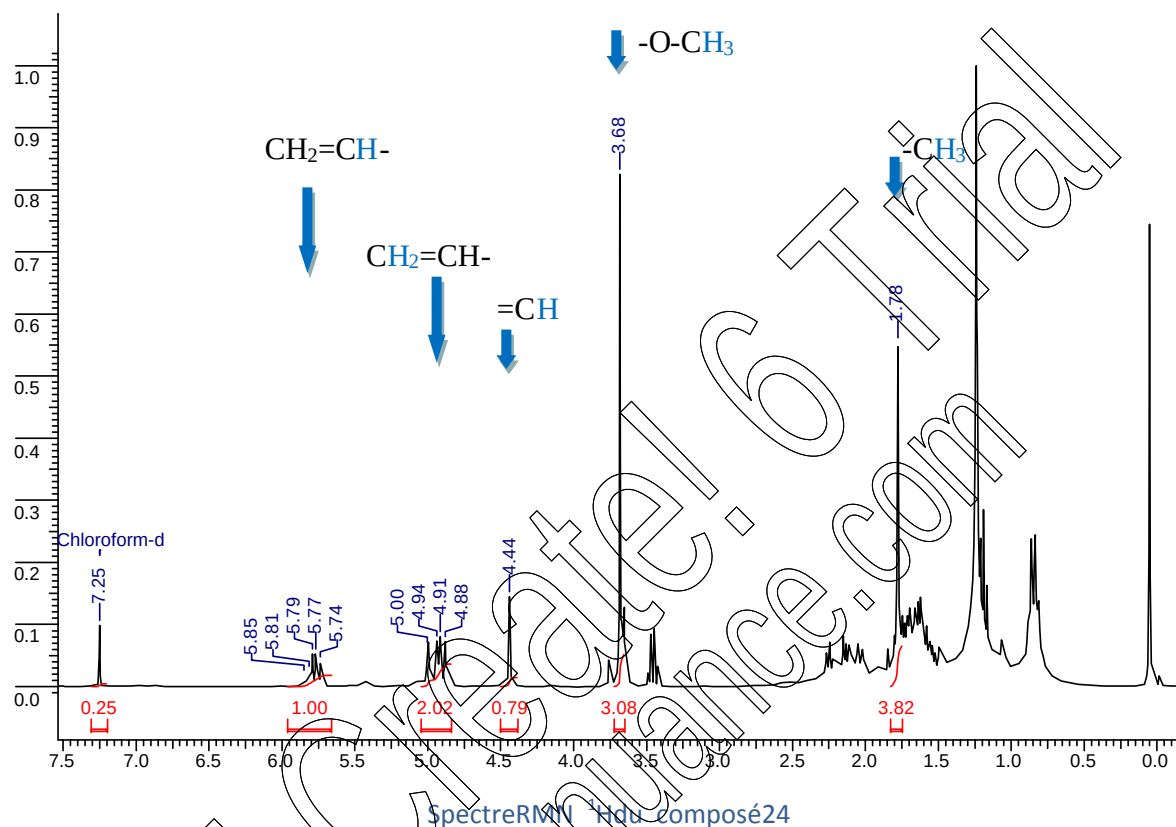
Le produit **24** a été analysé par spectroscopie de RMN (^1H et ^{13}C) et sa structure 2,3-dihydrofurane bicyclique confirmée par RMN 2D (HMQC et HMBC).

Elucidation structurale du composé **24** :



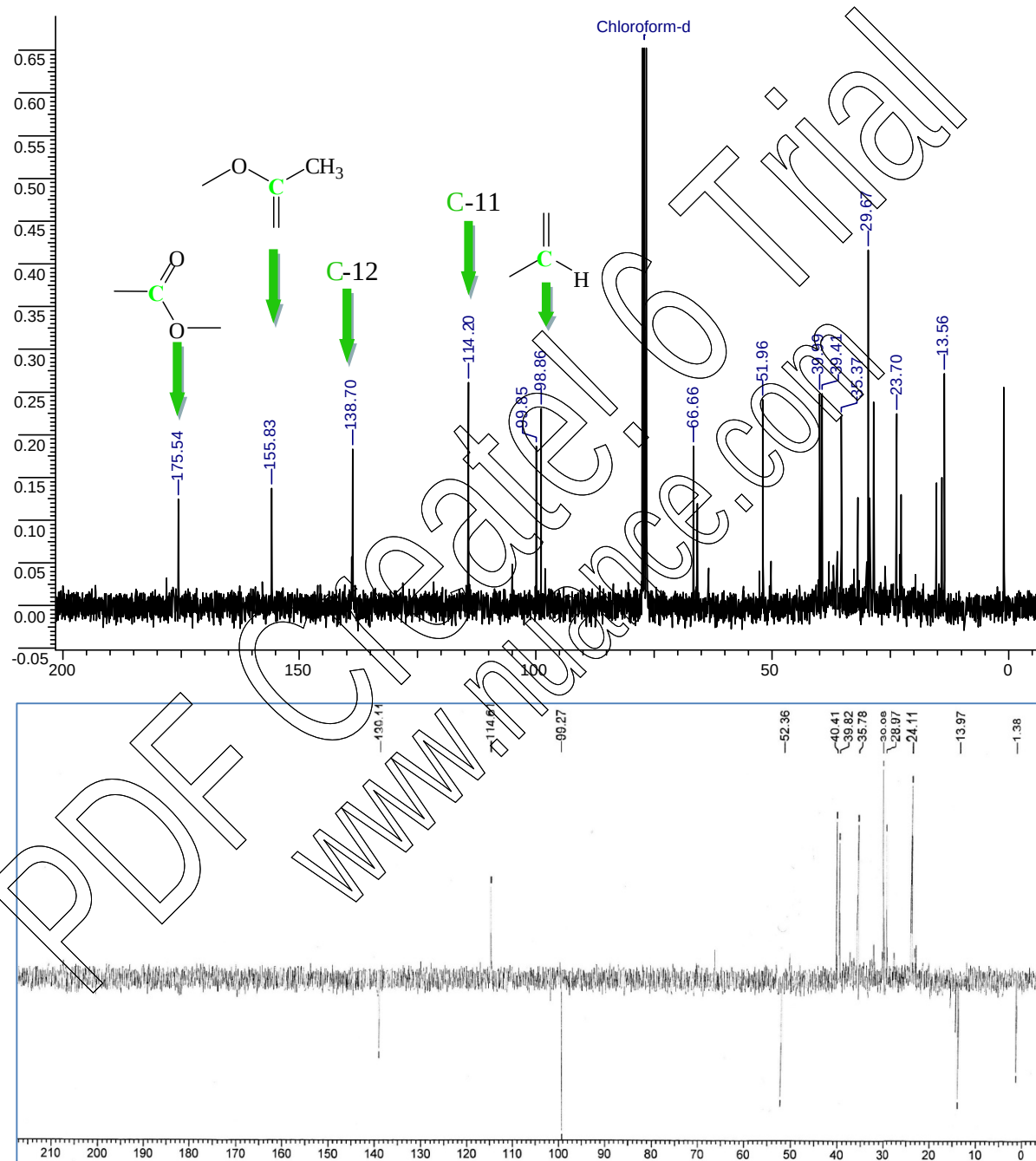
Le spectre RMN ^1H présente :

- un signal à 5.78 ppm sous forme de ddt correspondant au proton éthylénique $\text{CH}_2=\text{CH}-$
- deux signaux à 4.97 et 4.90 ppm sous forme de dd correspondants aux protons éthyléniques $\text{CH}_2=\text{CH}-$
- un singulet à 4.44 ppm correspondant au proton éthylénique $=\text{CH}$
- un deuxième singulet à 3.68 ppm correspondant aux protons du $-\text{O}-\text{CH}_3$
- un troisième singulet à 1.78 ppm correspondant aux protons du $-\text{CH}_3$.



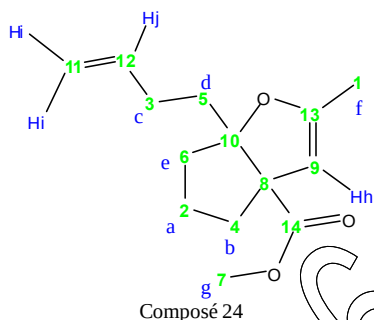
L'analyse du spectre de RMN ^{13}C et de son DEPT 135 fait apparaître les signaux avec les attributions suivantes :

- un signal à 175.5 ppm correspondant au carbone de l'ester.
- un signal à 138.7 ppm correspondant à un $=\text{CH}$ éthylénique (C-12).
- un signal à 114.2 ppm attribuable au $=\text{CH}_2$ éthylénique (C-11) de $\text{CH}_2=\text{CH}-$.
- un signal à 155.8 ppm correspondant à un $=\text{C}$ éthylénique (C-13) fortement déblindé par la présence de l'oxygène voisin.
- un signal à 98.8 ppm correspondant à un $=\text{CH}$ éthylénique (C-9).
- un signal à 51.9 ppm (OCH_3), un signal à 13.7 ppm pour le CH_3 (C-1) et d'autres signaux correspondants aux carbones du CH_2 .

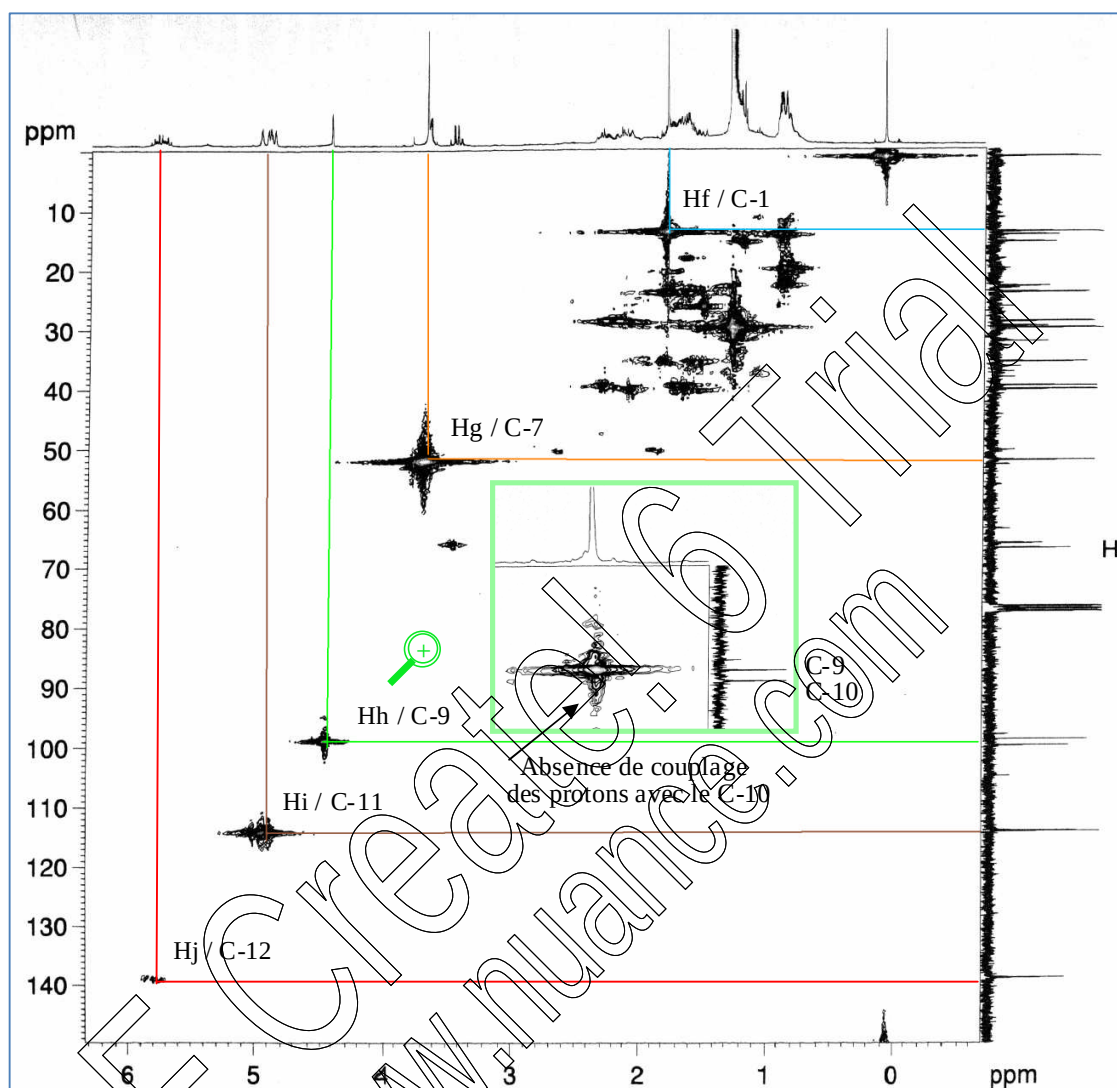
Spectre RMN ^{13}C et DEPT du composé 24

Toutes ces attributions sont confirmées par les spectres suivants de la HMQC et de la HMBC.

L'analyse du spectre HMQC révèle les couplages attendus entre :



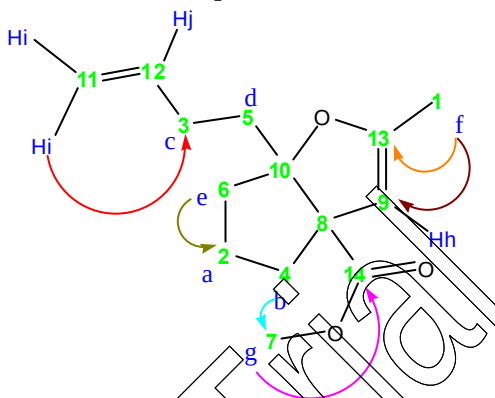
- ✓ le proton **Hj** à 5.80 ppm et le carbone **C-12** résonnant à 138.7 ppm.
- ✓ les protons **Hi** à 4.90 - 4.97 ppm et le carbone **C-11** résonnant à 114.2 ppm.
 - l'absence du couplage des protons avec le carbone à 99.8 ppm montre que ce déplacement correspond au carbone **C-10**.
- ✓ le proton **Hh** à 4.44 ppm et le carbone **C-9** résonnant à 98.8 ppm.
 - l'absence du couplage des protons avec le carbone à 66.6 ppm montre que ce déplacement correspond au carbone **C-8**.
- ✓ les protons **Hg** à 3.68 ppm et le carbone **C-7** résonnant à 51.9 ppm.
- ✓ les protons **He** à 2.03 ppm et à 1.52 - 1.75 ppm et le carbone **C-6** résonnant à 39.9 ppm.
- ✓ les protons **Hd** à 2.23 ppm et à 1.52 - 1.75 ppm et le carbone **C-5** résonnant à 39.4 ppm.
- ✓ les protons **Hc** à 2.12 ppm et à 1.15 - 1.30 ppm et le carbone **C-3** résonnant à 29.6 ppm.
- ✓ les protons **Hb** à 2.12 ppm et à 1.15 - 1.30 ppm et le carbone **C-4** résonnant à 35.4 ppm.
- ✓ les protons **Ha** à 1.52 - 1.75 ppm et à 1.15 - 1.30 ppm et le carbone **C-2** résonnant à 24.1 ppm.
- ✓ les protons **Hf** à 1.78 ppm et le carbone **C-1** résonnant à 13.7 ppm.



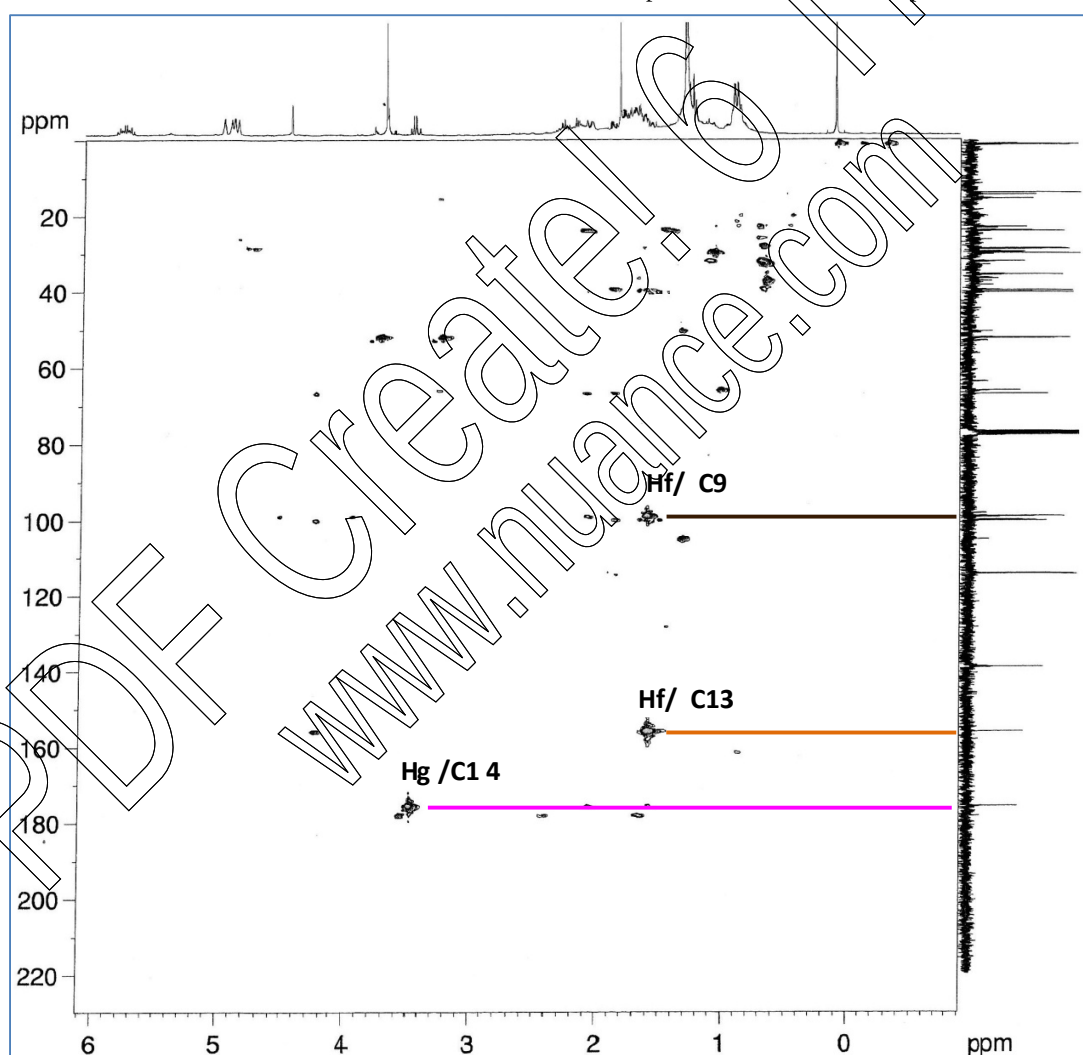
Spectre HMQC du composé 24

L'analyse du spectre HMBC confirme les attributions des protons et des carbones par les corrélations suivantes:

- ✓ Hg/ C-14
- ✓ Hf/ C-13
- ✓ Hf/ C-9
- ✓ Hb/ C-7
- ✓ Hi/ C-3
- ✓ He/ C-2

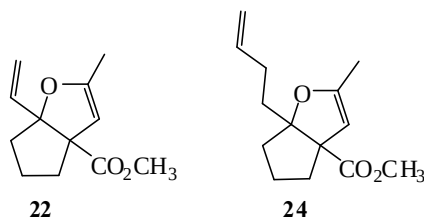


Principales corrélations du composé 24



Spectre HMBC du composé 24

Après élucidation de la structure **24**, le produit **22** a été identifiée par spectroscopie et par comparaison avec les résultats de l'identification développée précédemment.

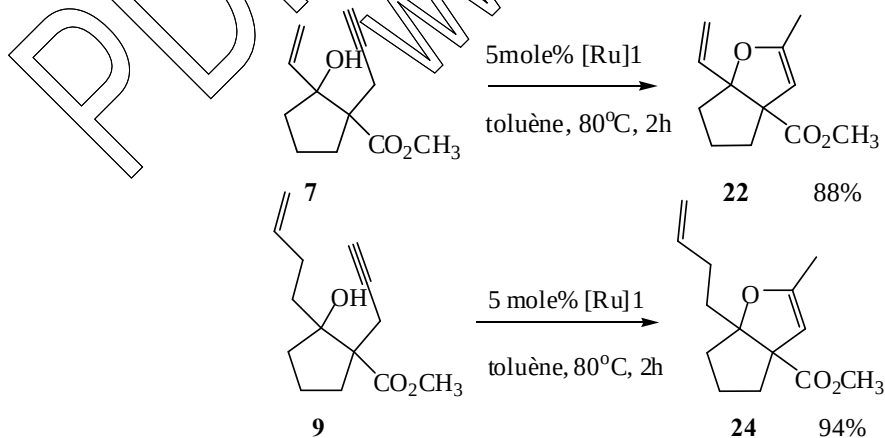


Afin d'optimiser les rendements des réactions d'obtention des produits **22** et **24**, nous avons effectué une étude des conditions réactionnelles (durée de la réaction, température, concentration du catalyseur et nature du solvant). Les résultats obtenus sont regroupés ci-après :

Conditions opératoires	temps	Résultats GC	pic %
		Composé de départ	Produit d'arrivé
5 mole % [Ru]1, CH ₂ Cl ₂ t.a.	t = 2h	80%	20%
	t = 16h	47%	53%
5 mole % [Ru]1 CH ₂ Cl ₂ reflux	t = 4h	77%	22%
	t = 8h	31%	68%
10 mole % [Ru]1, CH ₂ Cl ₂ t.a.	t = 2h	47%	53%
	t = 16h	44%	55%
10 mole % [Ru]1 CH ₂ Cl ₂ reflux	t = 2h	30%	70%
	t = 20h	21%	78%
5 mole % [Ru]1, toluène 80°C	t = 2h	6%	94%

N.B. : l'utilisation du catalyseur de Grubbs [Ru]2 n'a pas donné de meilleurs résultats.

Les conditions opératoires optimales pour la préparation de **22** et **24** sont les suivantes :

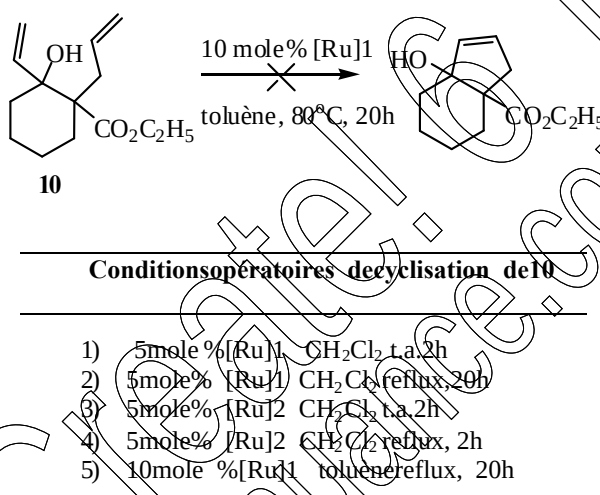


L'obtention de ces oxabicycles à partir de dérivés 1,4-alcynol dans les conditions de cyclisation de métathèse est un résultat inattendu qui n'a pas été décrit dans la littérature.

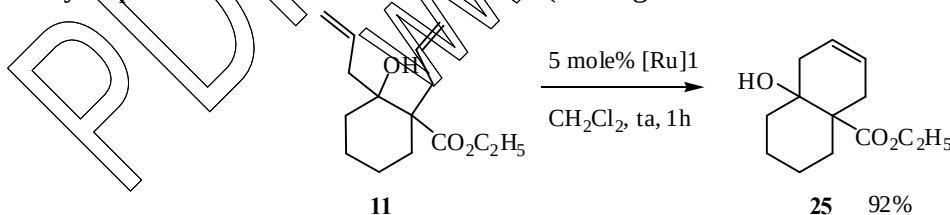
III.2. À partir des dérivés 1,2-dialcylés en C6

III.2.1. Synthèses de carbobicycles [4.3.0], [4.4.0] et [5.4.0]

L'essai de cyclisation du dérivé en C6 (vinyle/allyle), dans différentes conditions opératoires, n'a pas été concluant, confirmant le résultat similaire décrit précédemment dans le cas du même dérivé en C5.



Avec le dérivé dialcylé en C6, la réaction RCM effectuée avec 5 mole % de catalyseur dans du dichlorométhane à température ambiante a conduit après 2 heures d'agitation au composé bicyclique **25** avec un rendement de 92% (mélange de diastéréoisomères 62/38).



Les diastéréoisomères obtenus ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice et analysés par GC-masse, RMN ¹H et RMN ¹³C. Une analyse par la RMN 2D (HMBC, HMQC, COSY et la NOESY) a été effectuée sur le diastéréoisomère majoritaire.

Elucidation structurale du composé 25 :

Le spectre de masse, montre un pic de l'ion

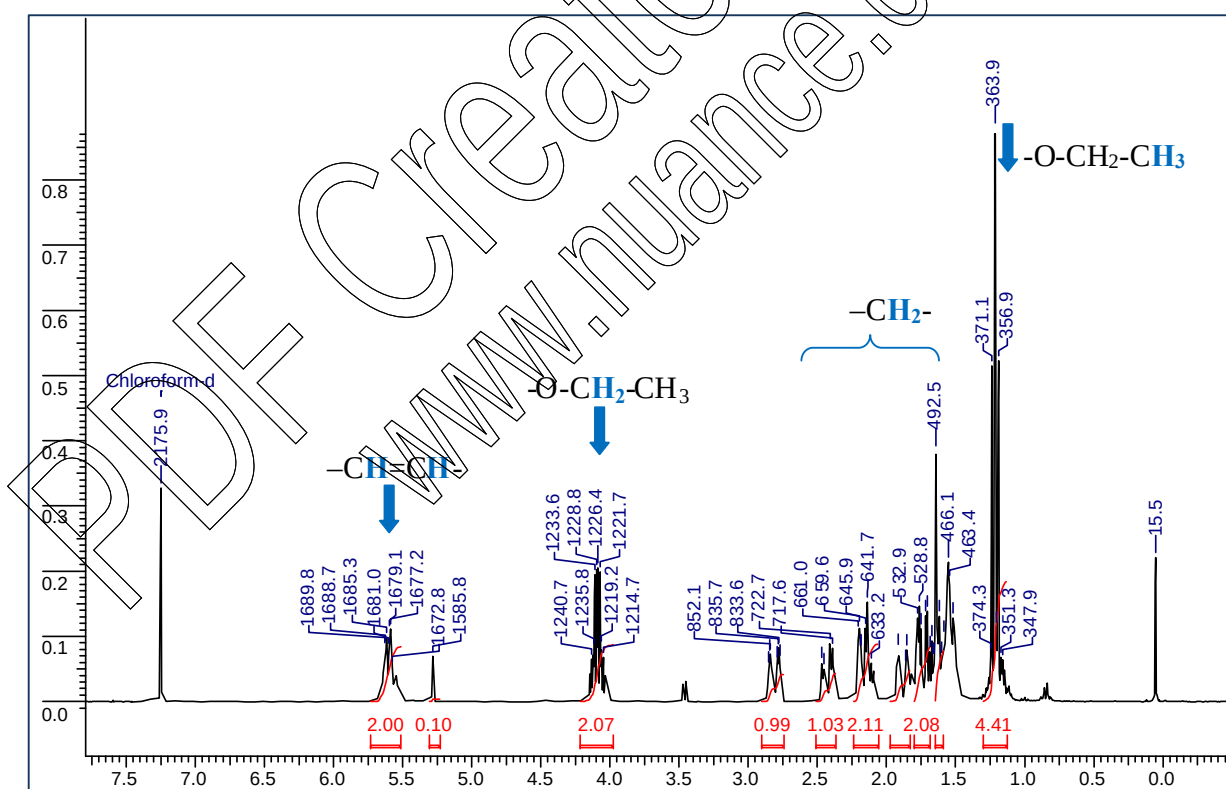
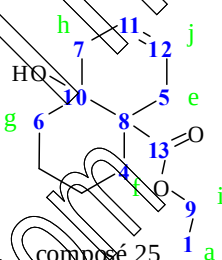
moléculaire à m/z 224 M^+ correspondant à la formule brute $C_{13}H_{20}O_3$.

Le spectre RMN ^1H montre, un triplet à 1.21 ppm correspondant aux

hydrogènes du $-CH_3$, des signaux résonnants entre 1.48 et 2.82 ppm

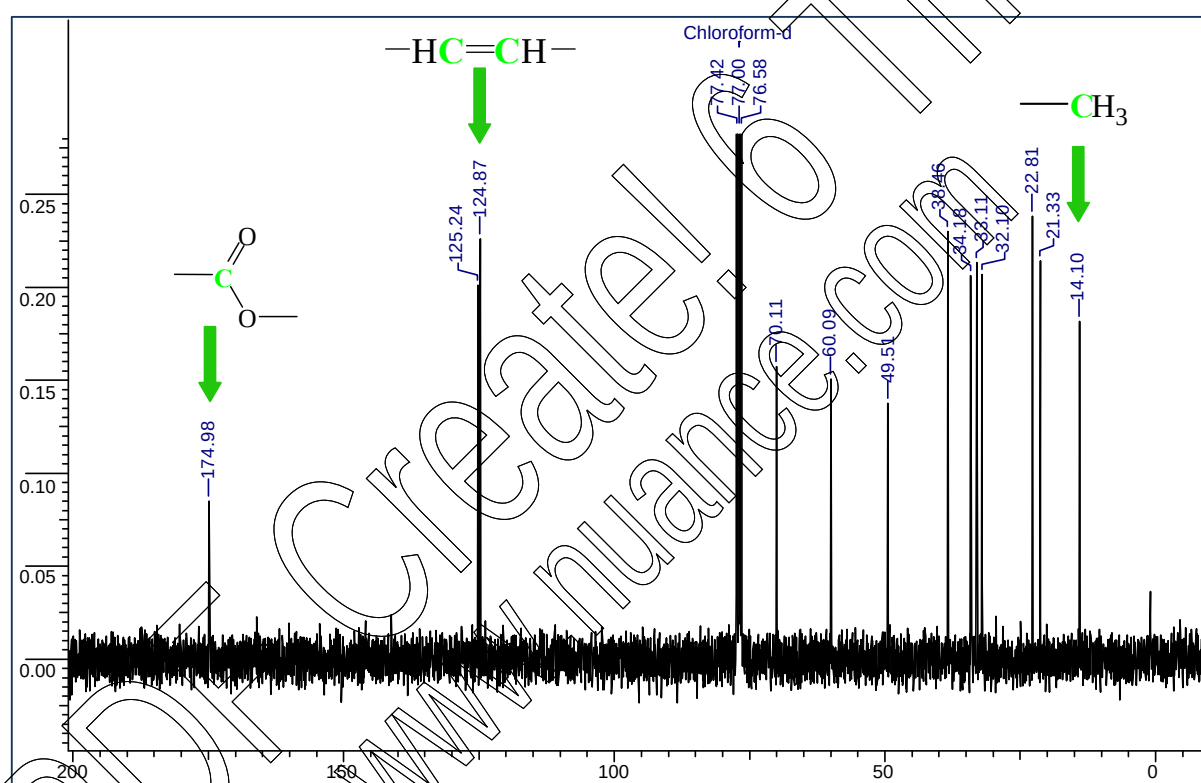
attribuables aux hydrogènes du $-CH_2-$, un multiplet entre 4.01 et

4.25 correspondant aux hydrogènes du $-O-CH_2-CH_3$ et deux multiplets entre 5.53 et 5.63 correspondant aux hydrogènes éthyléniques $-CH=CH-$.



Spectre RMN ^1H du composé 25

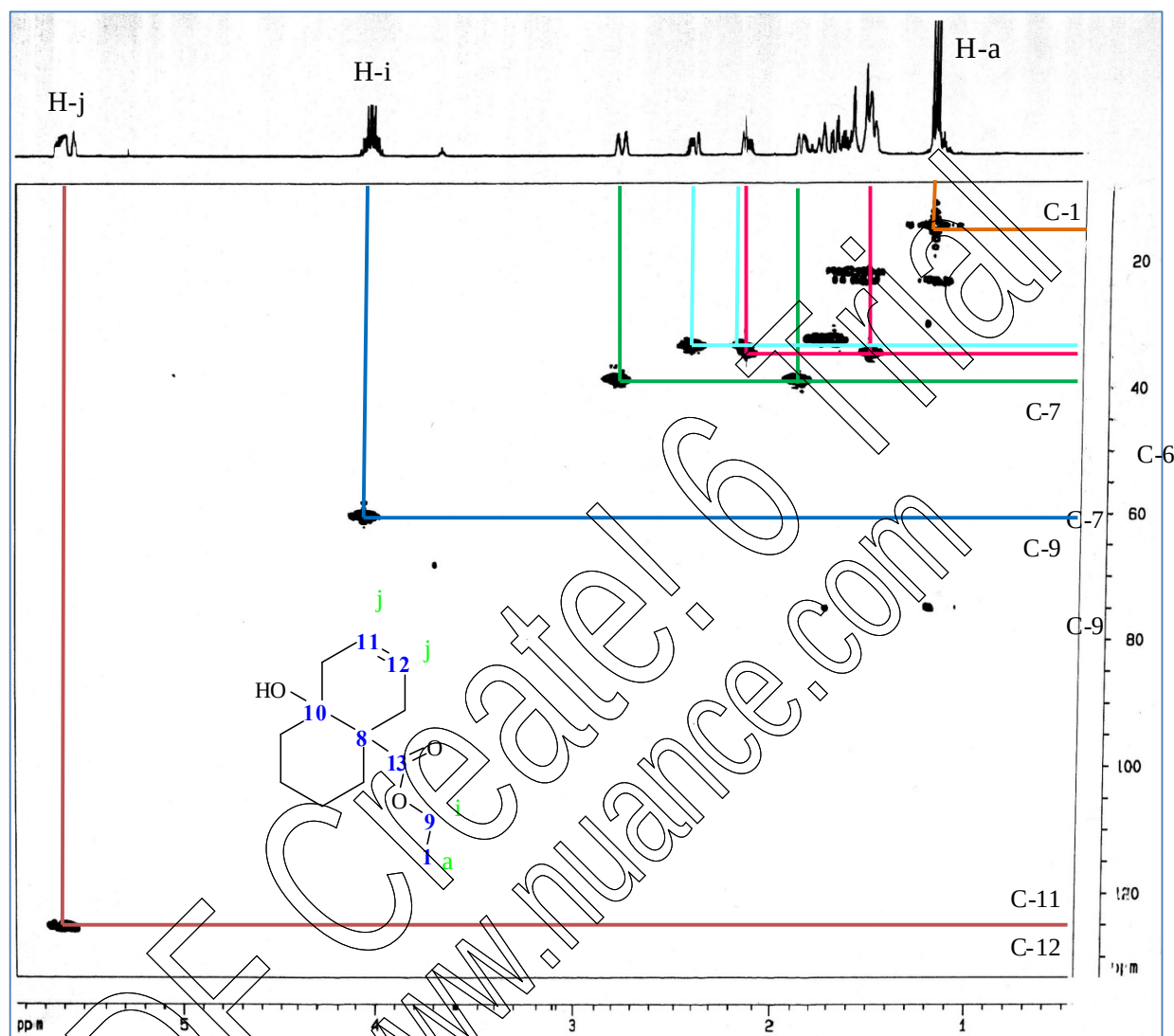
Le spectre RMN ^{13}C présente 13 signaux correspondant au carbone du groupement méthyle CH_3 résonnant à 14.10 ppm, à 7 carbones du groupement méthylène $-\text{CH}_2-$ dont un groupement $-\text{O}-\text{CH}_2-$, ainsi qu'à deux carbones quaternaires, deux carbones éthyléniques $-\text{CH}=\text{CH}-$ et au carbone de l'ester à 174.98 ppm confirmant ainsi la structure bicyclique du composé.



Spectre RMN ^{13}C du composé 25

Le spectre de la HMQC nous a permis de :

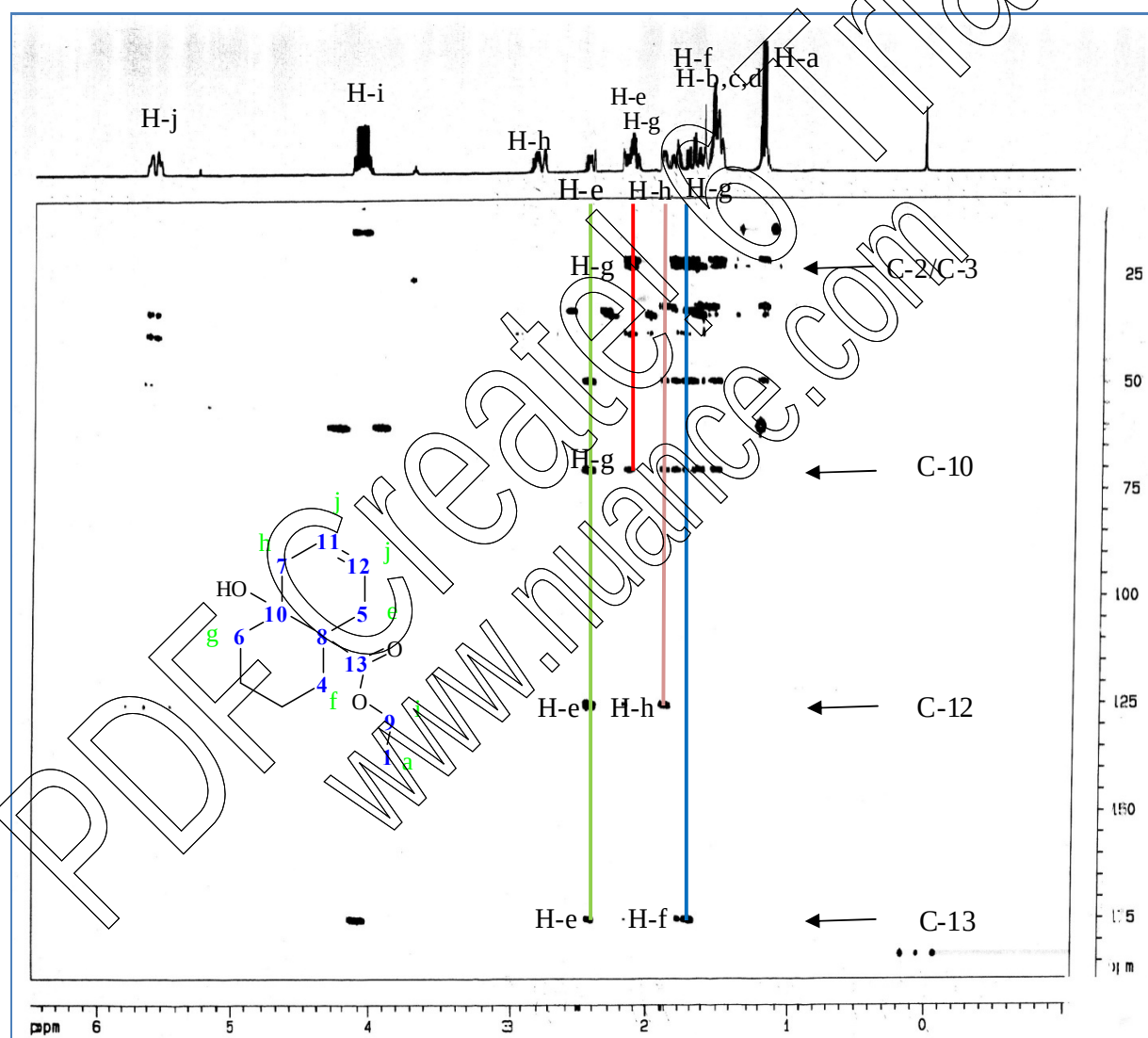
- ✓ confirmer le carbone du méthyle du $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ à 14.1 ppm par la corrélation observée entre les protons du H-a du $-\text{CH}_3$ et le carbone C-1 du $-\text{CH}_3$.
- ✓ confirmer les carbones éthyléniques $-\text{CH}=\text{CH}-$ par la corrélation que présentent les protons H-j avec les deux carbones résonnant à 124.87 et 125.24 ppm (sans pouvoir les séparer).



Spectre HMQC du composé 25

- ✓ identifier le carbone à 60.1 ppm du $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ par la présence de la corrélation des protons H-i résonnant à 4.01-4.25 ppm avec le carbone C-9.
- ✓ observer une corrélation entre le proton à 2.82 ppm et le proton à 1.89 ppm avec le carbone résonnant à 38.46 ppm correspondant au carbone C-7.
- ✓ observer une corrélation entre le proton à 2.16 et le proton à 1.52 avec le carbone C-6 résonnant à 34.18 ppm.

- ✓ observer une corrélation entre le proton à 2.43 et le proton à 2.13 avec le carbone résonnant à 33.11 ppm correspondant au carbone C-5.
- ✓ observer une corrélation entre le proton à 1.79 et le proton à 1.72 avec le carbone C-4 résonnant à 32.10 ppm.
- ✓ déduire la position des deux carbones quaternaires qui résonnent à 49.52 ppm et 70.11 ppm et en supposant que le carbone le plus déblindé (70.11 ppm) est celui qui porte le -OH.



Spectre HMBC du composé 25

L'analyse des spectres HMQC et HMBC aboutit à l'identification des protons et carbones non encore attribués.

- ✓ Identifier d'abord les protons H-e/C-5 par la présence d'une corrélation avec le carbone C-12 et C-13 et les protons H-h/C-7 et H-f/C-4 par la présence d'une corrélation avec le carbone C-12 et C-13.
- ✓ Identifier ensuite les protons H-g/C-6 par la présence d'une corrélation avec le carbone C-2, C-3 et C-10.

La stéréochimie de la molécule a été établie en analysant les spectres COSY et NOESY du composé **25** qui traduisent une jonction *trans* entre les cycles.

Le spectre COSY montre les corrélations suivantes :

Hj : 5.53 - 5.58 ppm avec Hh : 1.89 ppm et Hh : 2.82 ppm + corrélation avec 1He : 2.13 ppm

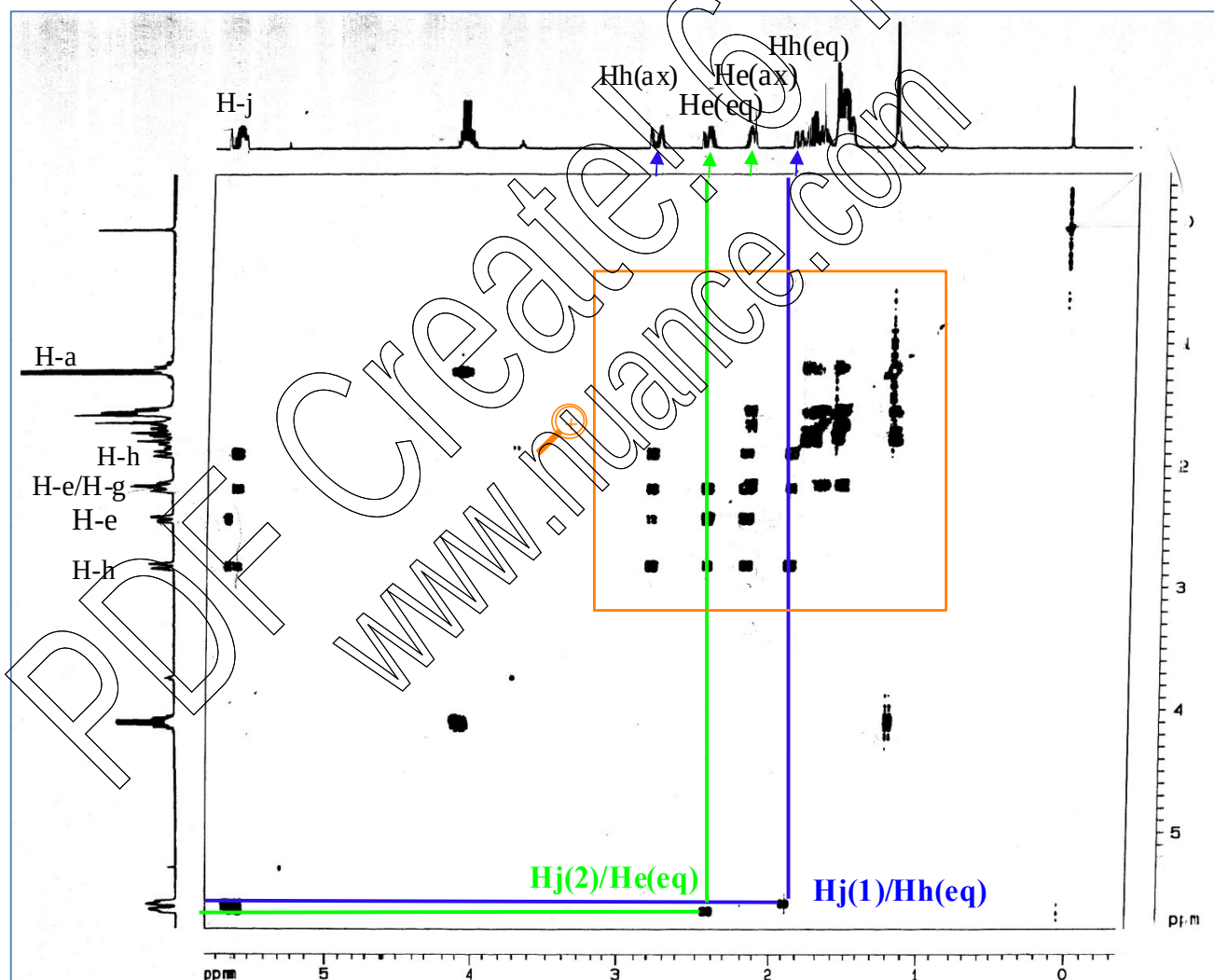
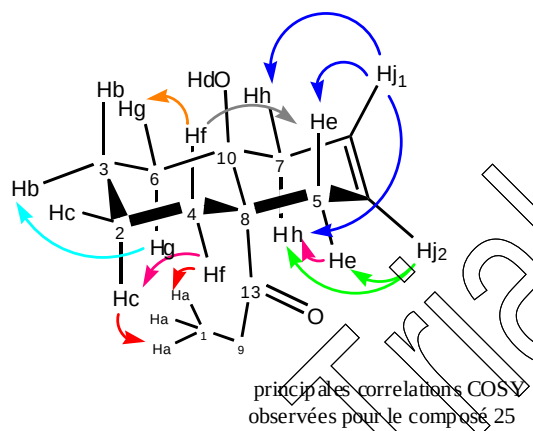
Hj : 5.61 - 5.63 ppm avec He : 2.43 + corrélation avec 1Hh : 2.82 ppm

Ha : 1.21 ppm avec 1Hc

1Hc avec Hf : 1.79 ppm

Hg : 2.16 ppm avec Hb

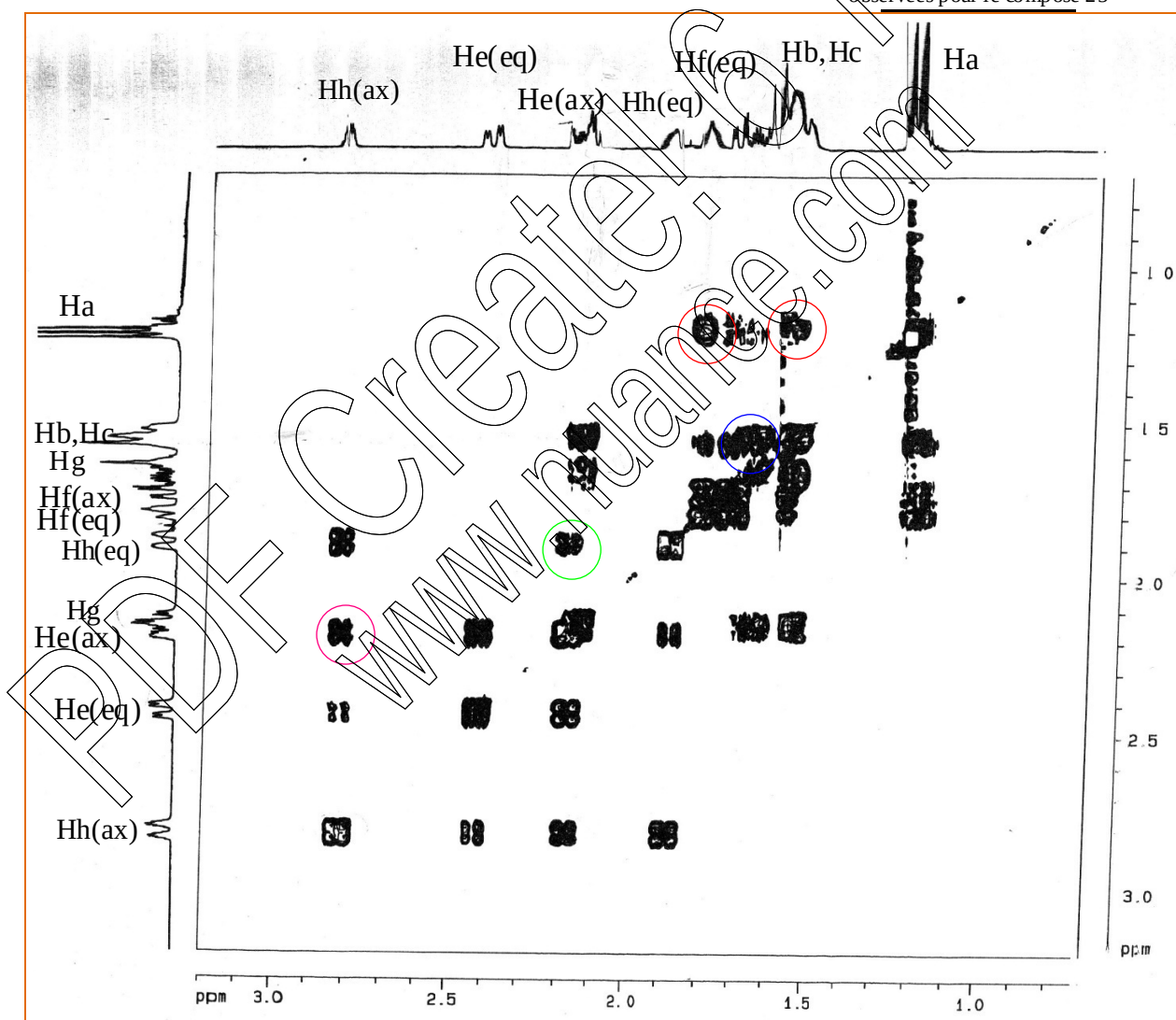
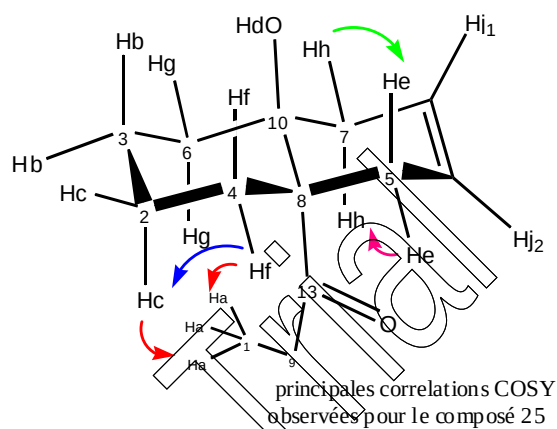
Corrélation moyenne du He : 2.43 ppm avec Hh : 2.82 ppm



Spectre COSY du composé 25

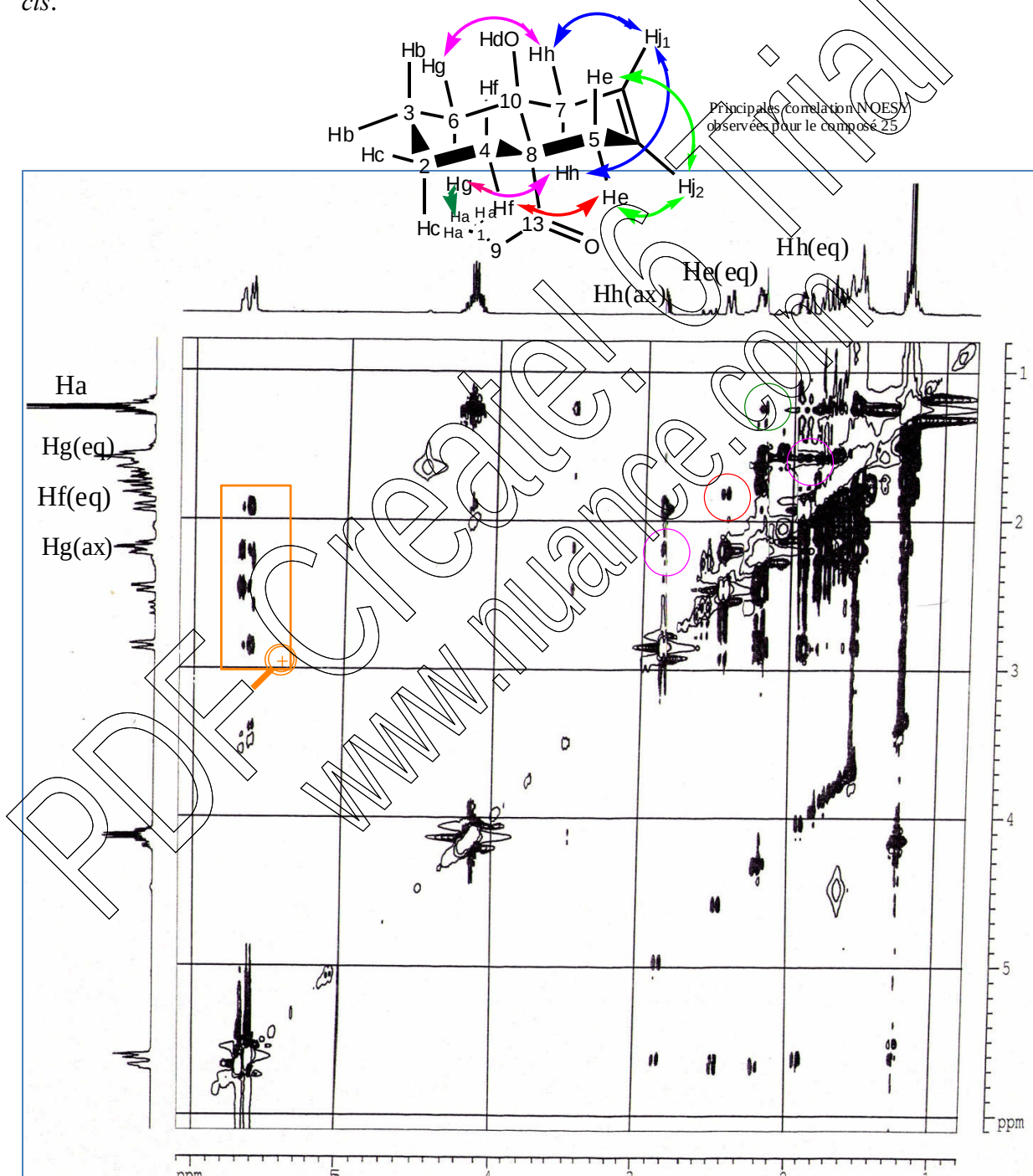
Les positions suivantes sont déduites :

- H_{j1} : 5.53 - 5.58 ppm et H_{j2} : 5.61 - 5.63 ppm
- $H_h(ax)$: 2.82 ppm et $H_h(eq)$: 1.89 ppm
- $H_d(ax)$: 2.13 ppm et $H_d(eq)$: 2.43 ppm
- $H_g(ax)$: 2.16 ppm et $H_g(eq)$: 1.52 ppm
- $H_f(ax)$: 1.72 ppm et $H_f(eq)$: 1.79 ppm

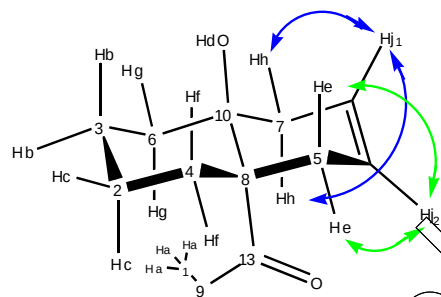


Spectre COSY du composé 25 (agrandissement)

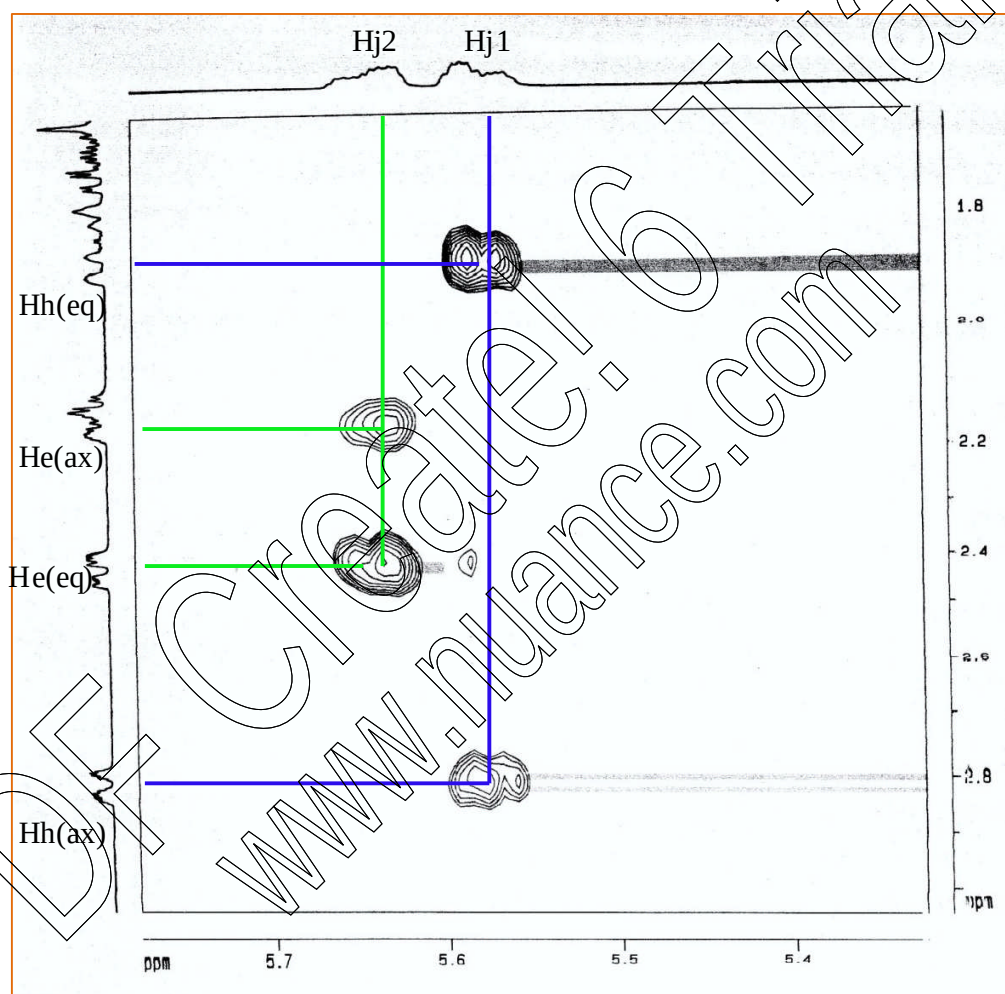
Le spectre NOESY présente deux corrélations entre les protons Hh/Hg, dont une est absente dans le cas de la jonction *cis* et la corrélation des protons du $-\text{CH}_3$ avec Hf, Hg et Hc et le manque de corrélation des protons $-\text{CH}_3$ avec le He qui dans ce cas peut s'observer dans le cas de la jonction *cis*.



Spectre NOESY du composé 26



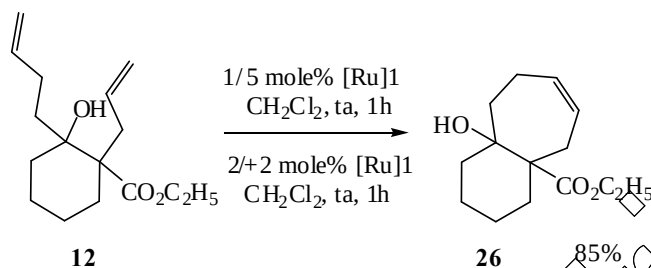
Principales corrélations NOESY observées pour le composé 25



Spectre NOESY du composé 26 (agrandissement)

Les effets NOE observés sur le spectre NOESY montrent bien l'existence de la jonction *trans* entre les cycles.

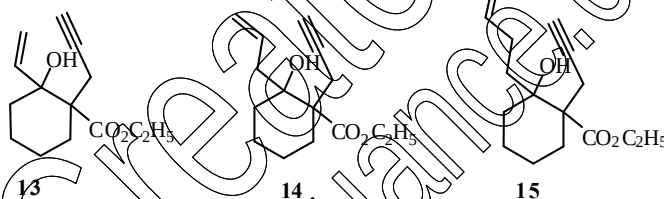
La RCM du composé **12** (allyle/homoallyle) a été étudiée dans différentes conditions réactionnelles et le meilleur rendement a été obtenu par ajout de catalyseur.



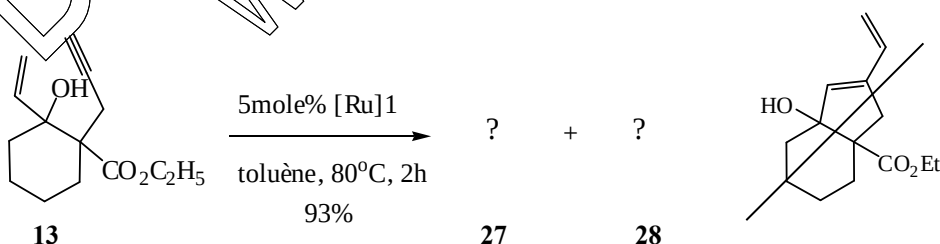
Le produit **26** est isolé avec un rendement de 85% après purification.

III.2.2. Obtention de bicyclo-2,3-dihydrofuranes en C6

La réaction de métathèse cyclisante a été appliquée sur les dérivés propargylés en C6 suivants :

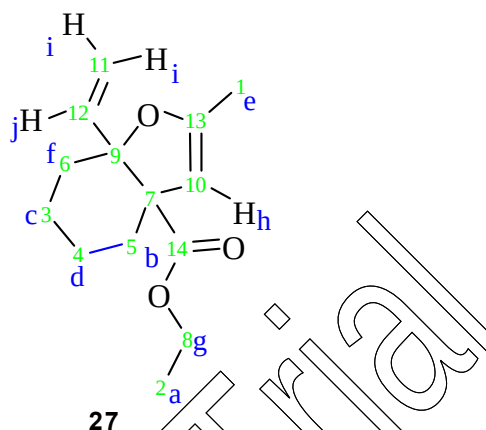


La cyclisation du dérivé (vinyle/propargyle), a conduit à un mélange de deux produits avec un rendement de 93%. L'analyse préliminaire des produits obtenus au cours de cette réaction fait apparaître que ces structures ne correspondent pas aux produits attendus de la métathèse cyclisante.

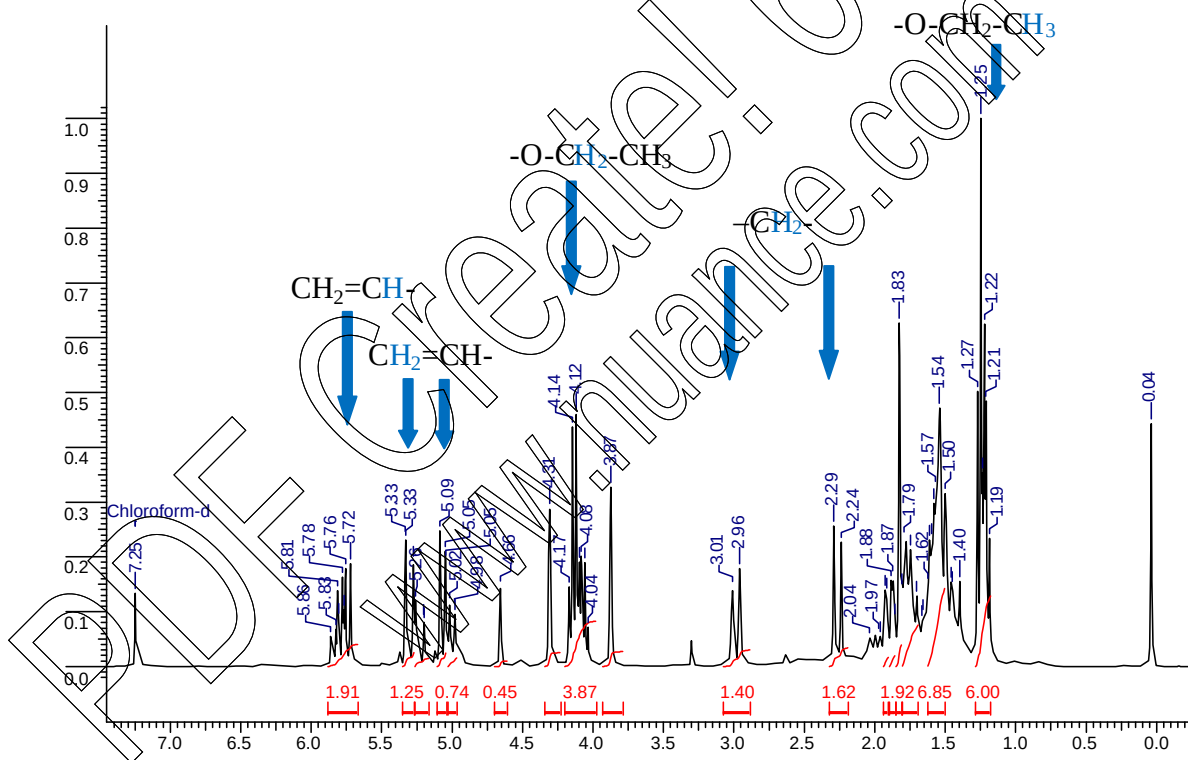


Pour l'identification de **27** et **28** nous avons utilisé différentes techniques de RMN.

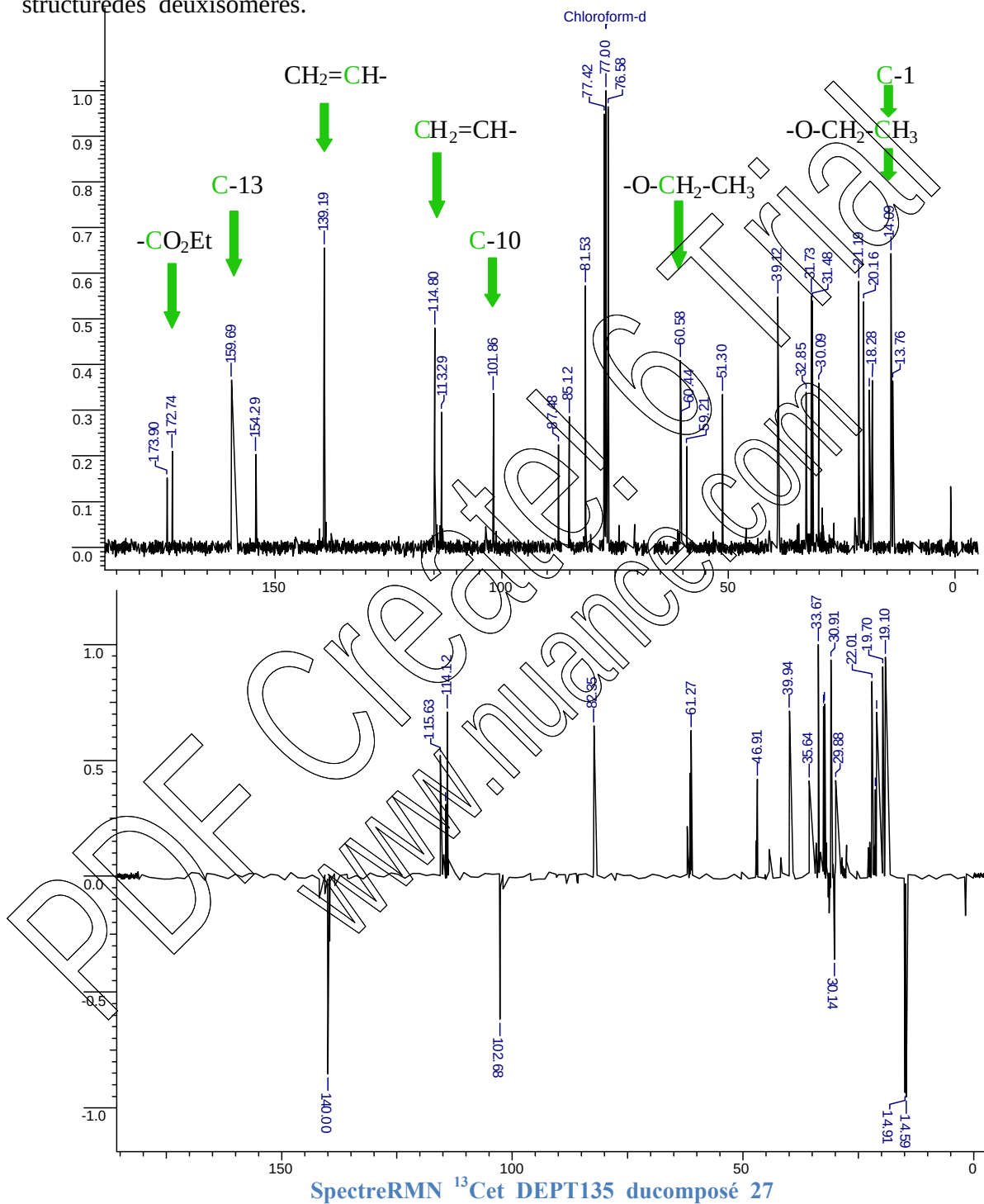
Elucidation structurale du composé 27



Le spectre RMN ^1H du composé **27** met en évidence les protons éthyléniques, les protons de l'ester et deux doublets d'un $-\text{CH}_2-$.

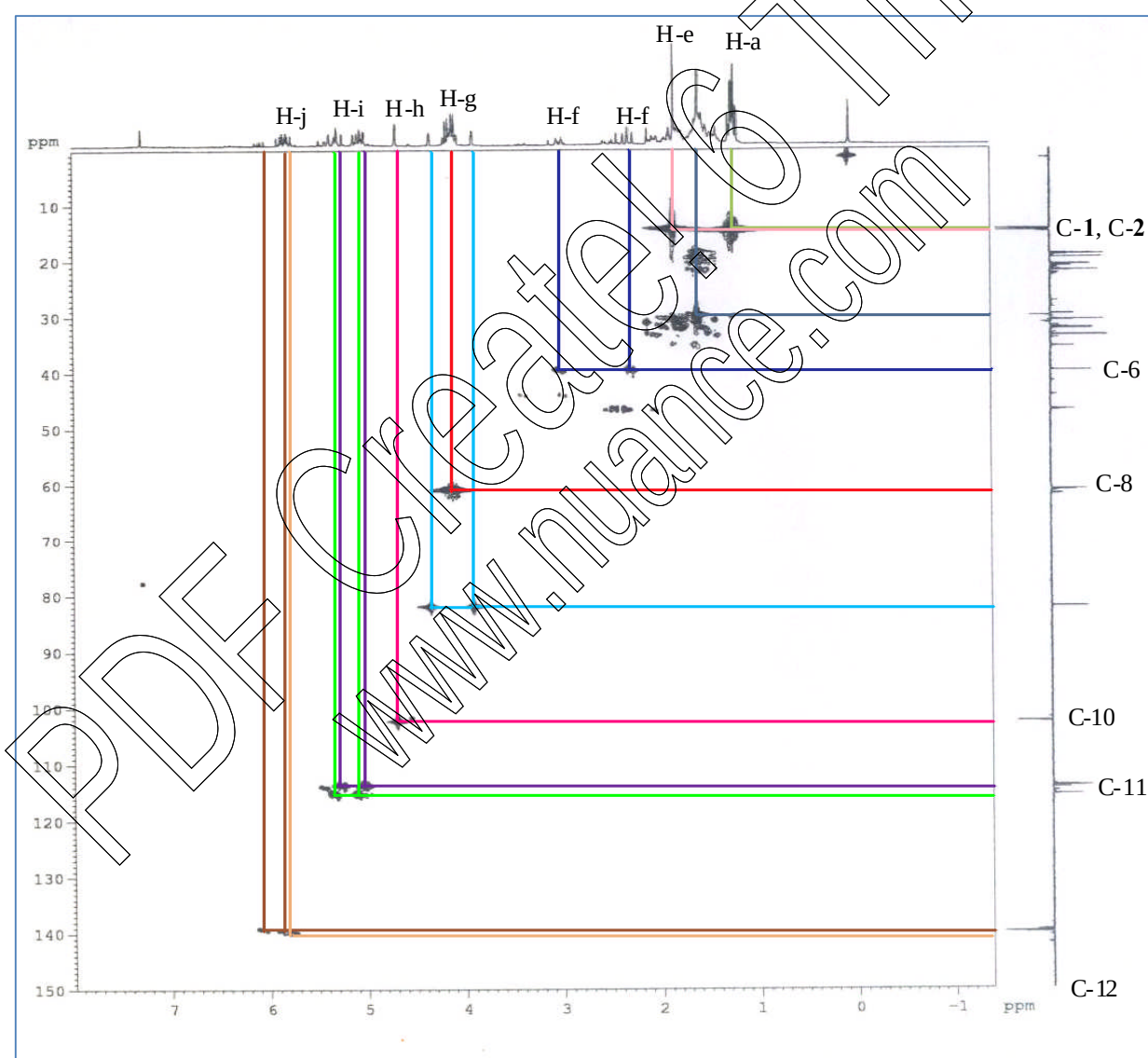
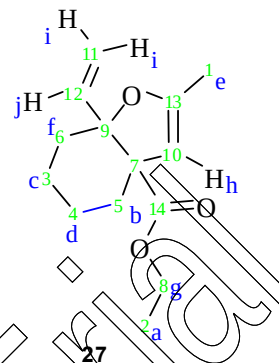
Spectre RMN ^1H du composé 27

Les spectres de la RMN ^{13}C et du DEPT 135 montrent les déplacements des carbones de l'ester, les carbones éthyléniques et les carbones quaternaires et confirment la présence et la structure des deux isomères.



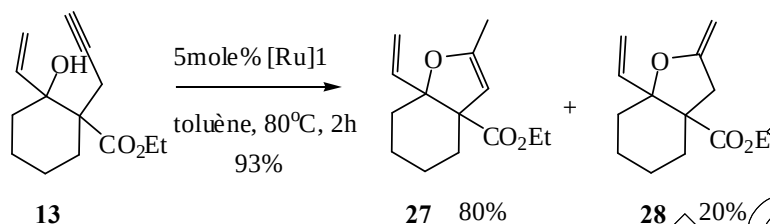
Le spectre HMQC du composé **27** vérifie les déplacements des protons et des carbones : en effet l'analyse de ce spectre montre les corrélations suivantes :

- H_j avec C-12
- H_i avec C-11
- H_h avec C-10
- H_g avec C-8
- H_f avec C-6
- H_e avec C1
- H_a avec C2

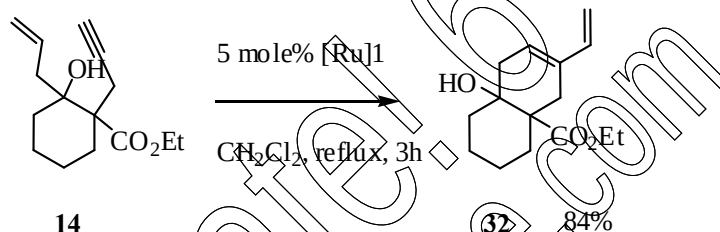


Spectre HMQC du composé **27**

L'analyse des spectres a permis de déterminer la proportion de chacun des deux produits isomères **27** et **28** (80/20) du mélange.



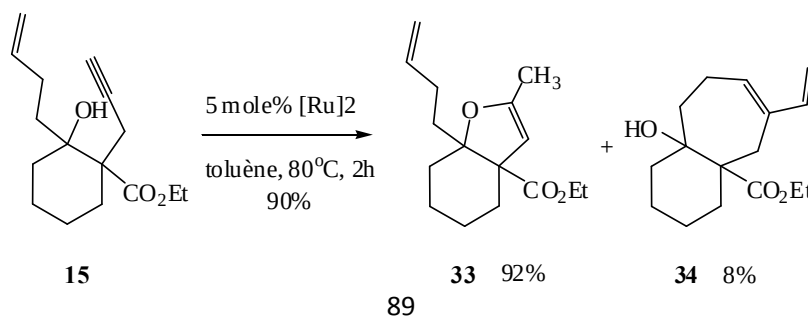
La RCM, effectuée sur le composé **14** (propargyle/allyle) en présence de 5 mole % de catalyseur dans du dichlorométhane au reflux, conduit après 3 heures au produit carbocyclisé avec un rendement de 84% (mélange de diastéréoisomères 50/50).



Dans le cas du composé **15** (propargyle/homoallyle) l'étape de cyclisation par RCM effectuée en présence de 5 mole % de catalyseur dans du dichlorométhane à température ambiante n'a pas été concluante. Après plusieurs essais (analyses GC ci-dessous), le meilleur résultat a été obtenu après 2 heures dans le toluène à 80°C.

Conditions opératoires	temps	Résultats GC	
		Composé de départ	Produits Rdt(33/34)
5 mole % [Ru]1, CH ₂ Cl ₂ t.a.	t= 2h	100%	0%
5 mole % [Ru]1, CH ₂ Cl ₂ , reflux	t= 20h	50%	50%(30/10)
5 mole % [Ru]2, toluène, 80 °C	t= 2h		90%(90/10)

La réaction conduit à un mélange de deux produits **33** et **34** (92/8) avec un rendement global de 90%.

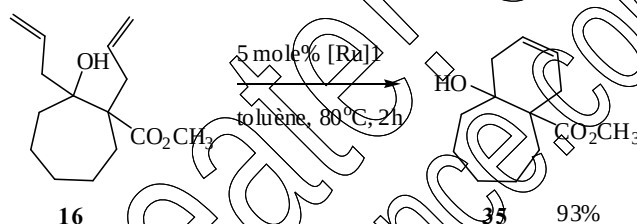


L'analyse spectroscopique montre que **33** est un produit oxabicyclique et **34** correspond à la structure carbobicyclique normalement attendu par RCM.

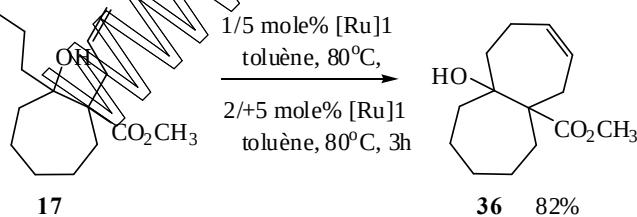
L'obtention de ces mélanges sera discutée à la fin du chapitre.

III.3.A partir des dérivés 1,2-dialkylés en C7 : obtention de carbo- et 2,3-dihydrofuranes bicycliques

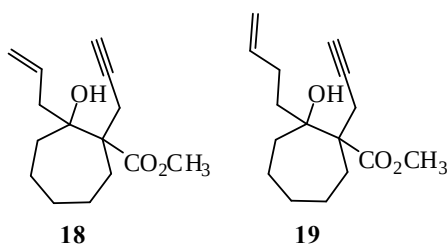
La cyclisation par métathèse du dérivé en C7 dialkylé est effectuée en présence de 5 mole % de catalyseur dans du toluène à 80°C. Après 2 heures, la RCM conduit après purification sur gel de silice au produit **35** avec un rendement de 93%. L'analyse spectroscopique permet d'identifier le produit **35** correspondant au composé bicyclique attendu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (80/20).



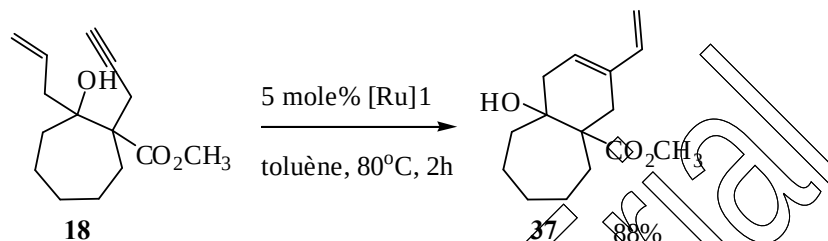
Avec le composé **17**, le rendement de la RCM n'a pas été quantitatif; il a été nécessaire de modifier les conditions expérimentales par l'ajout de 5 mole % de catalyseur. C'est ainsi, que le produit bicyclique **36** a été obtenu avec un rendement de 82%.



Nous avons ensuite appliqué la RCM sur les deux dérivés en C7 propargylés **18** et **19**.



La réaction de métathèse cyclisante avec le composé **18** (propargyle/allyle) conduit au produit bicyclique avec un rendement de 88%.



A partir du composé **19** (propargyle/ homoallyle), seul le produit **38**, résultant d'une oxacyclisation est isolé avec un rendement de 75% après purification par chromatographie.



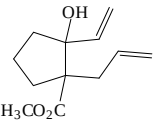
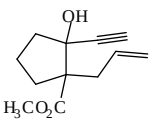
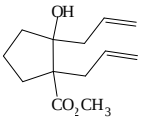
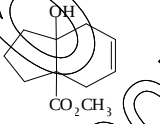
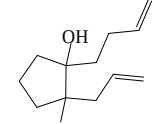
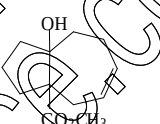
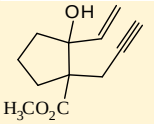
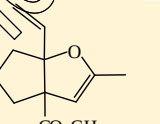
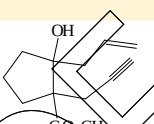
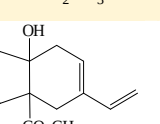
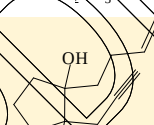
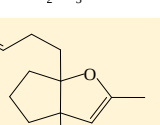
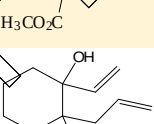
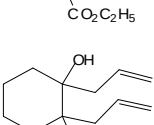
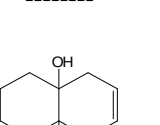
Le produit carbobicyclique attendu n'a pas été obtenu.

Le même résultat a été obtenu en utilisant le catalyseur de Grubbs de deuxième génération.

III.4. Produits bicycliques synthétisés et discussion

Le tableau suivant regroupe les résultats de l'étape clé de notre approche qui concerne la cyclisation par métathèse en présence du catalyseur de Grubbs.

Tableau 3 : résultats de la cyclisation par métathèse : conditions opératoires et rendement

Entrée	Dérivé dialkylés	Condition de la métathèse	produits	Rdt
1		10 mole % [Ru]1 toluène, 80 °C, 20h	-----	-----
2		10 mole % [Ru]1 toluène, 80 °C, 20h	-----	-----
3		5 mole % [Ru]1 CH ₂ Cl ₂ , t. a., 1h		88%
4		5 mole % [Ru]1 CH ₂ Cl ₂ , t. a., 1h + 5 mole % [Ru]1 CH ₂ Cl ₂ , t. a., 1h		80%
5		5 mole % [Ru]1 toluène, 80 °C, 2h		88%
6		5 mole % [Ru]1 CH ₂ Cl ₂ , reflux, 5h		81% (60/40)
7		5 mole % [Ru]1 toluène, 80 °C, 2h		94%
8		10 mole % [Ru]1 toluène, 80 °C, 20h	-----	-----
9		5 mole % [Ru]1 CH ₂ Cl ₂ , t. a., 1h		92% (62/38)

10		12	5 mole % [Ru]1 CH ₂ Cl ₂ , t. a., 1h + 2 mole % [Ru]1 CH ₂ Cl ₂ , t. a., 1h	26		85%
11		13	5 mole % [Ru]1 toluène, 80 °C, 2h	27		93% (80/20)
12		14	5 mole % [Ru]1 CH ₂ Cl ₂ , reflux, 3h	29		84% (50/50)
13		15	5 mole % [Ru]2 toluène, 80 °C, 2h	30		90% (92/8)
14		16	5 mole % [Ru]1 toluène, 80 °C, 2h	32		93% (80/20)
15		17	5 mole % [Ru]1 toluène, 80 °C, 3h + 5 mole % [Ru]1 toluène, 80 °C, 3h	33		82%
16		18	5 mole % [Ru]1 toluène, 80 °C, 2h	34		88%
17		19	5 mole % [Ru]1 toluène, 80 °C, 4h	35		75% (85/15)

Discussion des résultats :

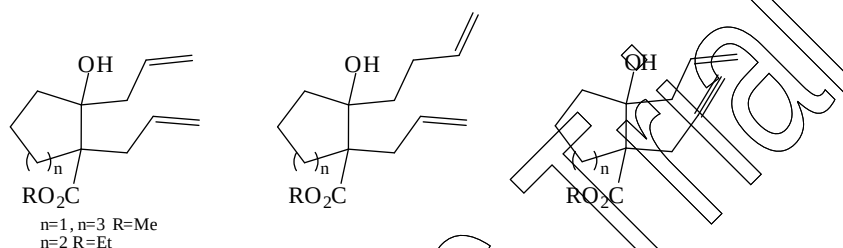
o L'application de la RCMAux dérivés 1,2-dialkylés en C5, C6 et C7, a permis l'obtention d'une série de systèmes carbobicycliques du type [4.3.0], [5.3.0], [4.4.0], [5.4.0] et [5.5.0], (entrées 3, 4, 6, 9, 10, 12, 14, 15 et 16) avec de très bons rendements (80 à 93%).

Les dérivés 1,2-dialkylés ayant conduit aux produits de cyclisation par métathèse se caractérisent par la présence de couples de substituants suivants :

C5 : (allyle/allyle), (allyle/homoallyle), (propargyle/allyle)

C6 : (allyle/allyle), (allyle/homoallyle), (propargyle/allyle)

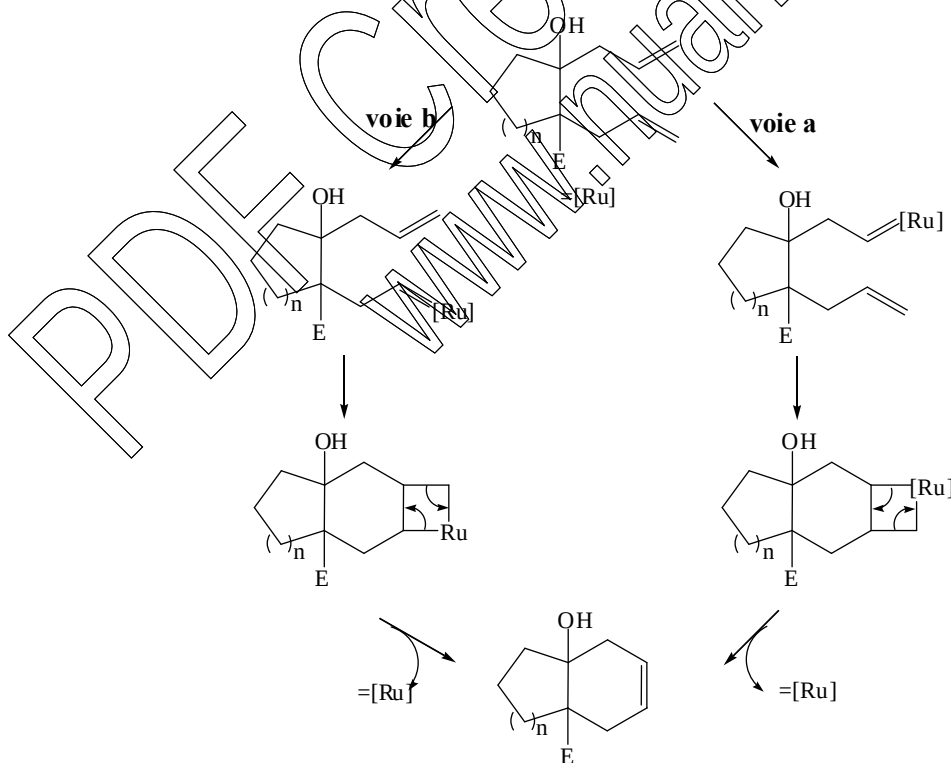
C7 : (allyle/allyle), (allyle/homoallyle), (propargyle/allyle)



O Mécanisme : d'après la littérature nous pouvons proposer les mécanismes suivants pour la métathèse appliquée à nos structures de type ène-ène et ène-yne

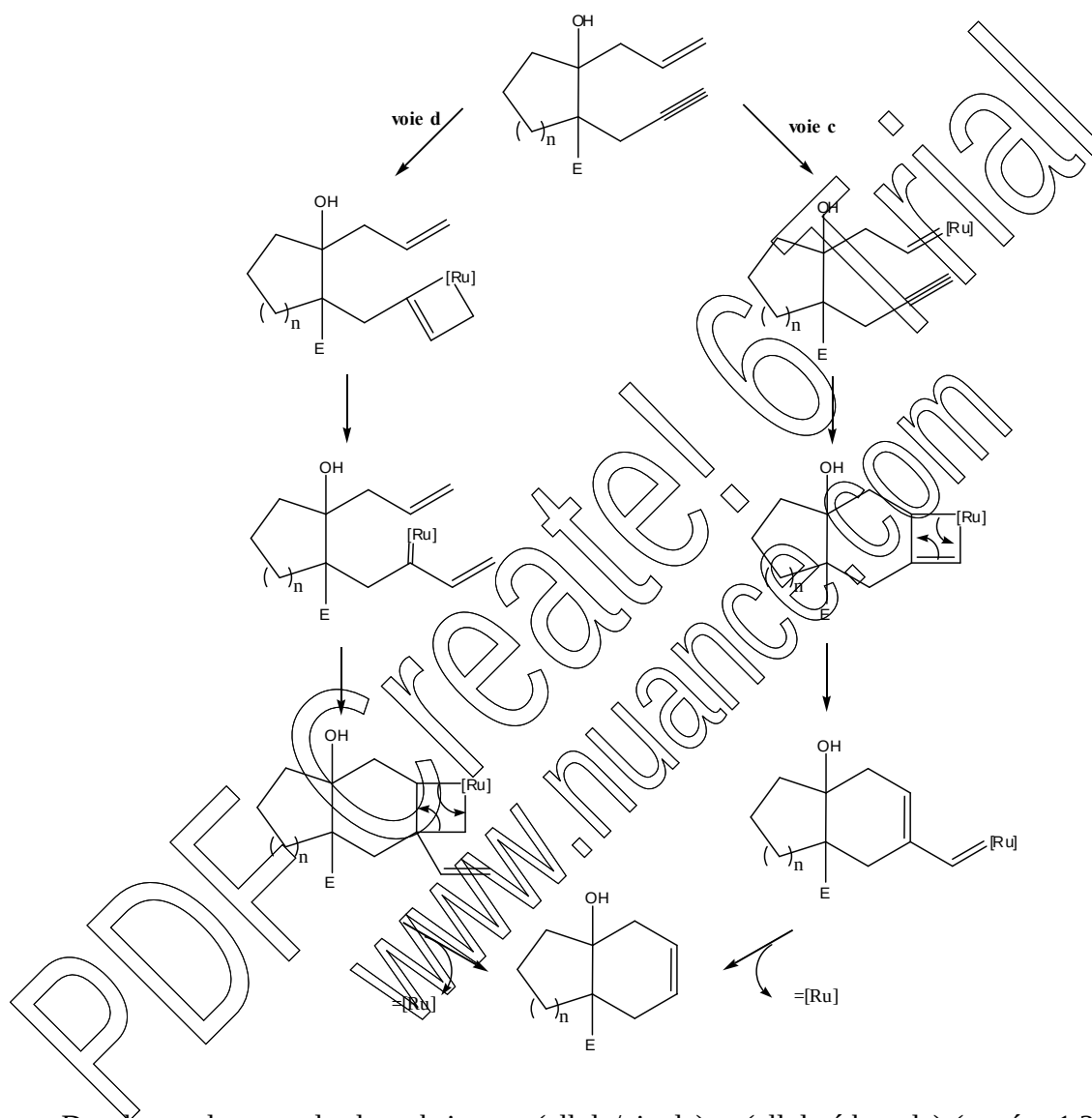
Mécanisme de la métathèse ène-ène (cas des dérivés allyle/allyle) :

Le catalyseur peut se fixer sur l'une des deux doubles liaisons selon la voie a ou b conduisant de la même manière au même composé bicyclique. Ceci peut être schématisé comme suit :



Mécanisme de la métathèse π -yne (cas des dérivés propargyle/allyle) :

Le mécanisme de la métathèse π -yne peut être représenté selon deux modes d'accès (mode π -yne et le mode yne- π) qui dépendent essentiellement des composés considérés.⁷

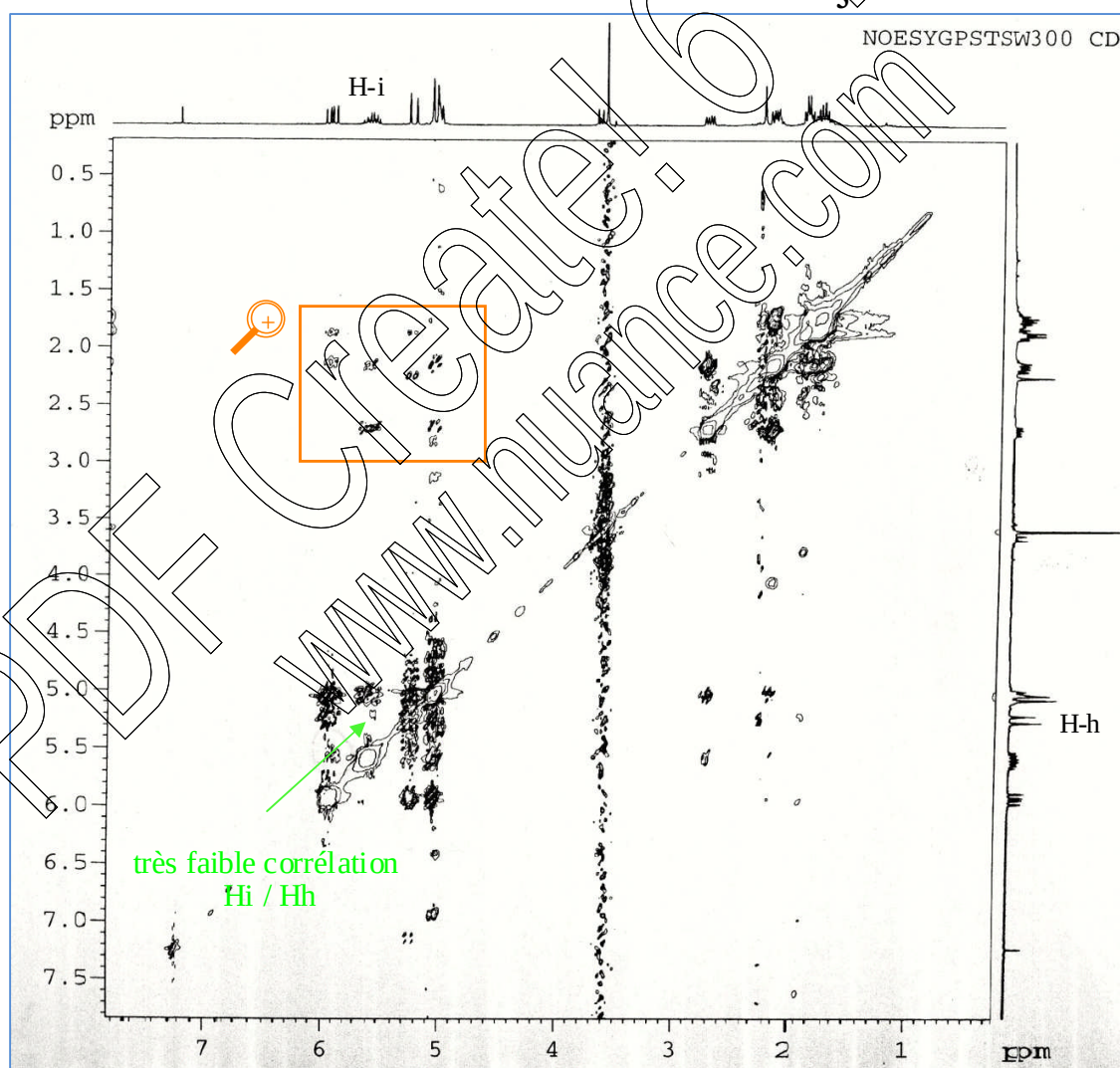
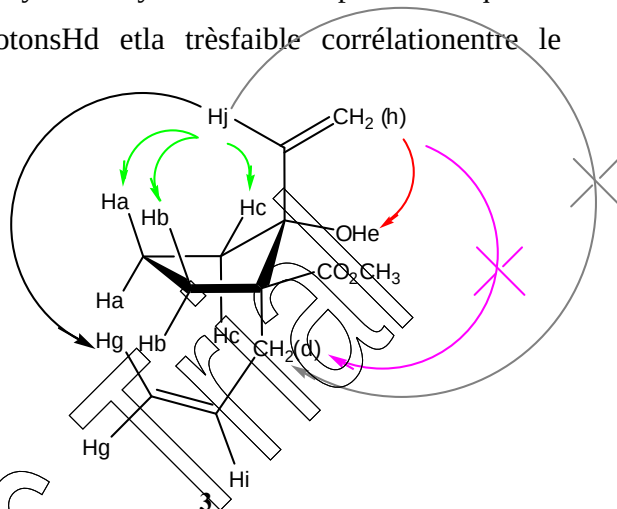


O Dans le cas des couples de substituants (allyle/vinyle) et (allyle éthynyle) (entrées 1, 2 et 8) aucun produit n'est obtenu au cours de la RCM. Ceci pourrait avoir probablement comme origine la longueur réduite (deux carbones) des substituants vinyloxy et éthyloxy qui engendrerait une rigidité défavorable pour la RCM.

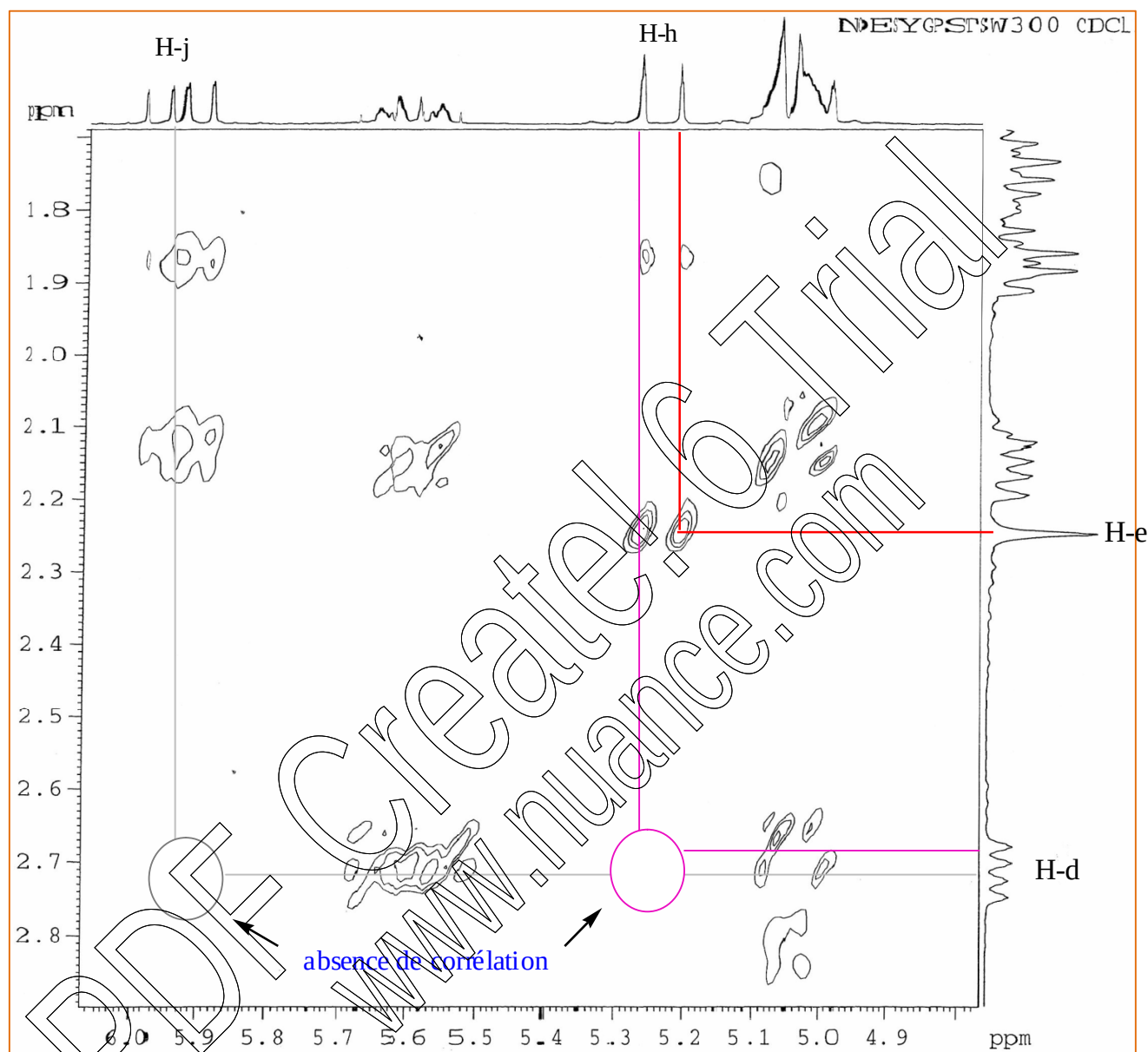
Une étude de la stéréochimie du composé **3** (allyle/vinyle) a été effectuée par NOESY.

⁷ Crowe, W.E.; Goldberg, D. R.; Zhang, Z.J. *Tet. Lett.*, **1996**, 37, 2117-2120

Les effets NOE indiquent que les deux groupements vinyle et allyle sont *trans* par le manque de corrélation du proton H_j et des protons H_h avec les protons H_d et la très faible corrélation entre le proton H_i avec les protons H_h.

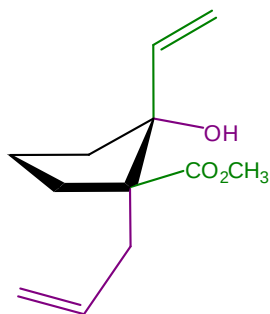


Spectre NOESY du composé 3



Spectre NOESY du composé 3

Cette orientation relative de ces deux substituants (allyle/vinyle), en position *trans*, implique que la réaction de cyclisation par métathèse sera défavorisée.



o La RCM appliquée aux dérivés propargyles en C5, C6 et C7 conduit à une série de dihydrofuranes bicycliques (entrées 5, 7, 11, 13 et 17) avec de bons rendements (75 à 94%).

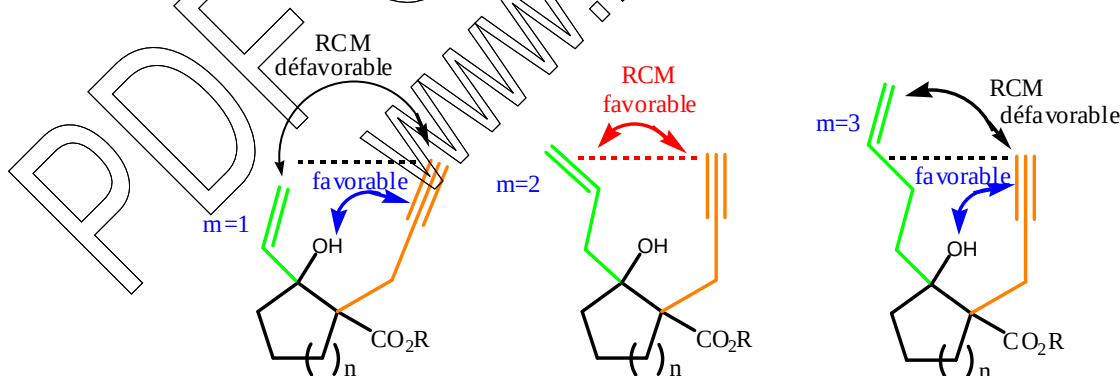
C5 : (propargyle/vinyle), (propargyle/homoallyle)

C6 : (propargyle/vinyle), (propargyle/homoallyle)

C7 : (propargyle/homoallyle)

Les produits formés au cours de ces réactions catalysées par le complexe de Grubbs, sont issus d'une oxacyclisation mettant en jeu le propargyle et le groupement OH.

Ce résultat peut s'expliquer par la stéréochimie du système et en particulier par la longueur des enchaînements qui peuvent être favorables à l'oxacyclisation au détriment de la RCM.



Cette réaction non décrite dans la littérature sera étudiée dans le chapitre suivant.

Conclusion:

L'application de notre stratégie de synthèse nous a permis de préparer des structures carbobicycliques du type [4.3.0] nonane, [5.3.0] décane, [4.4.0] décane [5.4.0] undécane et [5.5.0] dodécane. Ces bicycles fonctionnalisés sont obtenus avec de bons rendements (40-55%), en trois étapes seulement - deux alkylations successives suivies d'une cyclisation par métathèse - à partir de β -céto-esters cycliques (C5, C6 et C7) et d'halogénures d'alkyles insaturés (bromures d'allyle, d'homoallyle, de propargyle...).

L'utilisation de réactifs commerciaux ou aisément accessibles dans des réactions simples et faciles à mettre en œuvre, rend cette approche particulièrement intéressante.

Au cours de nos travaux nous avons observé la formation inattendue d'oxabicycles, à partir des précurseurs 1,2-dialkylés cycliques comportant un enchaînement propargylique.

Nos résultats font apparaître que le type de cyclisation (carbocyclisation et/ou oxacyclisation) est lié à la nature de l'enchaînement carboné porté par le carbone hydroxylé.

L'obtention de ces structures du type bicyclo-2,3-dihydrofuranes dans les conditions réactionnelles de métathèse fait l'objet d'un travail complémentaire dans le chapitre suivant.

Références Bibliographiques

¹Wang,T.; Hong,F.; Zhao,K. J. *Tet. Lett.* **1995**, 36,6407

²Lahrech,M. B. *Thèse de Magister, Université d'Oran Es -Sénia*, **1993**; Lavoisier, T. *Thèse de doctorat, Université d'Aix-Marseille III*, **1996**

³Davis,A. P.; Jaspars, M. *J.Chem.. Comm..I* **1990**,1177; Davis,A. P.; Jaspars, M. *J.Chem. Soc. Perkins Trans. I* **1992**,2111

⁴Lai,Y. H. *Synthesis* **1981**,585

⁵Barbier,P. *C.R. Acad. Sci.,Paris* **1898**, 128,110; Molander,G. A.; Harris, C.R. *J.Am. Chem.Soc.* **1995**, 117, 3705

⁶Duchene,A.; Quillot,A. D.; Lunot, S.; Maesacq, D. *Tet Lett.* **2000**, 41,4905

⁷Crowe, W.E.; Goldberg,D. R.; Zhang, Z.J. *Tet Lett.* **1996**, 37,2117 -2120

CHAPITRE 4 :

SYNTHÈSE DE 2,3 -DIHYDROFURANES BICYCLIQUES ET
D'ACÉTAUX TRICYCLIQUES

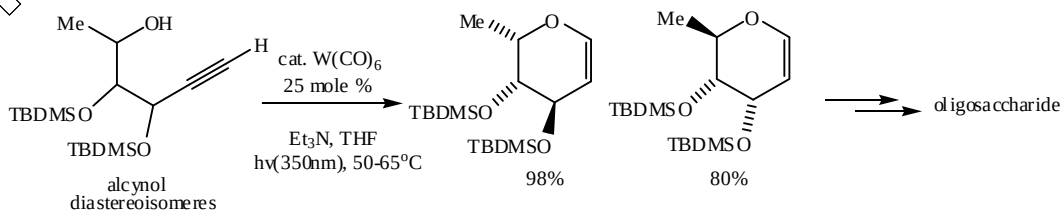
Introduction

Ces structures dihydrofuraniques, présentes dans de nombreux produits naturels et synthétiques bioactifs, peuvent être obtenues par des réactions d'oxacyclisation d'éthynylalcools, catalysées par des métaux de transition. Quelques exemples de ce type de réaction, conduisant à des structures furaniques et ou pyraniques, ont été relevés dans la littérature.

En 1972, Chisholm et Clark ont découvert la réaction des 1-alcyn-4-ols avec un complexe du platine, conduisant à des oxacycles à 5 chaînons ($n=0$, voie a).¹ Ce concept a été étendu ensuite à d'autres métaux de transition. McDonald et coll. ont développé une transformation, catalysée $\text{Et}_3\text{N} : \text{Mo}(\text{CO})_5$, d'alcynylalcools acycliques en oxacycles (voie b).² Cette réaction peut conduire aussi à des dérivés cycliques oxastanniques en présence de trialkylétain électrophiles (voie c). Cependant cette cyclisation est limitée pour les cycles en C5, $n=0$.

En 1996, McDonald et coll.³ ont réalisé la cyclisation des 1-alcyn-5-ols, catalysée avec un complexe de tungstène ($\text{W}(\text{CO})_6$) (voie d).

En 2000, McDonald et coll.⁴ ont décrit une stratégie efficace pour l'accès rapide à des oligosaccharides, basée sur une cycloisomérisation endo-sélective d'alcynyl-alcools acycliques catalysée par le tungstène ($\text{W}(\text{CO})_6$).



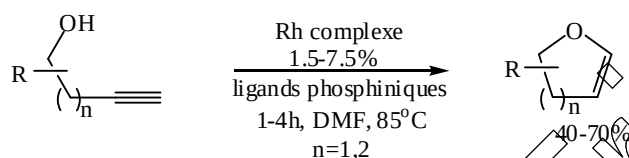
¹ Chisholm, M. H.; Clark, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1532

² McDonald, F. E.; Connolly, C. B.; Gleason, M. M.; Towne, T. B.; Treiber, K. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6952

³ McDonald, F. E.; Bowman, J. L. *Tet. Lett.*, **1996**, 37, 4675

⁴ McDonald, F. E.; Reddy, K. S.; Díaz, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304

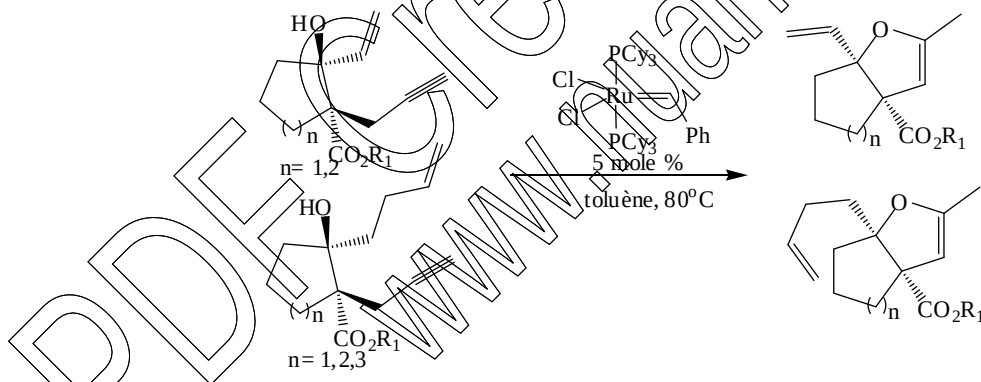
Trost et coll.⁵ ont développé en 2003 une approche pour la synthèse d'oxacycles à 5 et 6 chaînons, par une cycloisomérisation d'alcool homo et bis-homopropargylique catalysée par un complexe du Rhodium.



Il faut noter que d'après nos recherches bibliographiques, le catalyseur de Grubbs n'a pas été utilisé dans des réactions d'oxacyclisation.

I. Synthèse de 2,3-dihydrofuranes bicycliques en présence de catalyseur de Grubbs

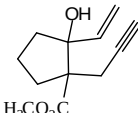
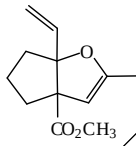
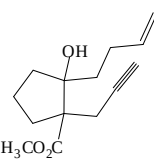
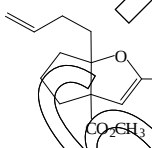
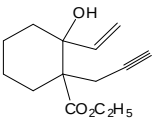
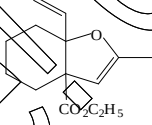
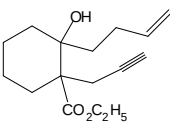
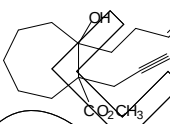
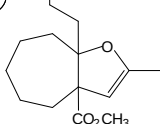
Dans cette partie nous nous sommes intéressés aux bicycles dihydrofuraniques, produits inattendus obtenus au cours de l'étape de cyclisation par métathèse dans les cas des ényols (propargyle/vinyle) et (propargyle/homoallyle) suivants :



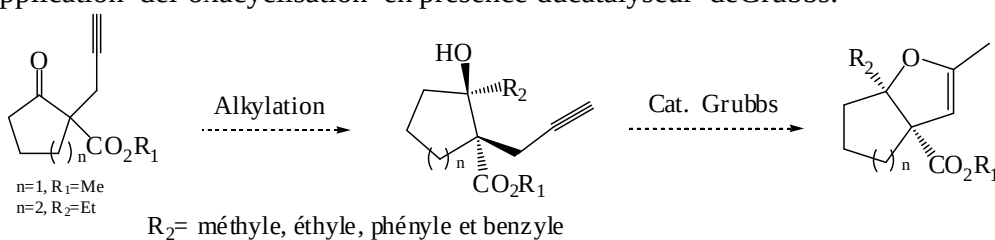
Les résultats concernant l'obtention des 2,3-bicyclodihydrofuranes décrits dans le chapitre précédent sont rassemblés dans le tableau suivant :

⁵ Trost; B. M., Ho Rhee; Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2528; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7482

Tableau 4 : 2,3-bicyclodihydrofuranes obtenus précédemment (chapitre 3)

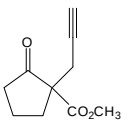
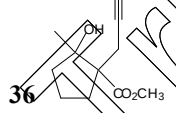
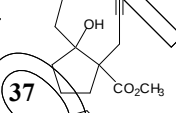
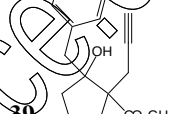
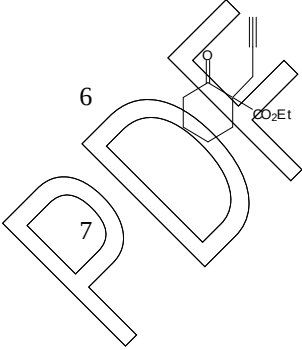
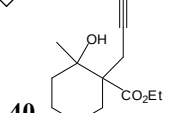
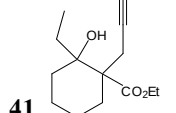
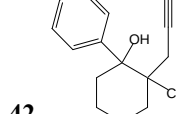
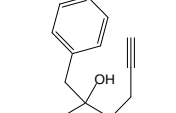
Entrée	Dérivés dialcylés	Condition de la métathèse	produits	Rdt
5	 H ₃ CO ₂ C	5 mol % [Ru]1 toluène, 80 °C, 2h	 CO ₂ CH ₃	88%
7	 H ₃ CO ₂ C	5 mol % [Ru]1 toluène, 80 °C, 2h	 CO ₂ CH ₃	94%
11	 CO ₂ C ₂ H ₅	5 mol % [Ru]1 toluène, 80 °C, 2h	 CO ₂ C ₂ H ₅	93% 80 – 20
13	 CO ₂ C ₂ H ₅	5 mol % [Ru]2 toluène, 80 °C, 2h	 CO ₂ C ₂ H ₅	90% 92 – 8
17	 CO ₂ CH ₃	5 mol % [Ru]1 toluène, 80 °C, 4h	 CO ₂ CH ₃	75% (85/15)

Afin d'approfondir l'étude du déroulement de cette réaction d'oxacyclisation, nous avons été amenés à compléter ces travaux en utilisant d'autres alcools propargylés en C5 et C6 substitués différemment. Pour cela, nous avons mis en oeuvre la même stratégie de synthèse pour l'introduction de substituants R₂ -saturés (méthyle et éthyle) et aromatiques (phényle et benzyle), et pour l'application de l'oxacyclisation en présence d'un catalyseur de Grubbs.



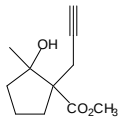
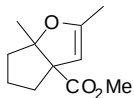
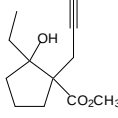
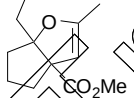
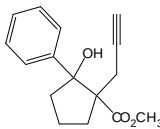
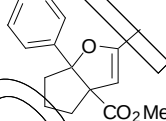
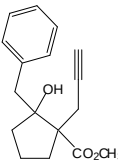
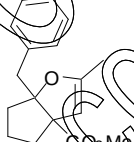
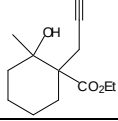
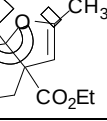
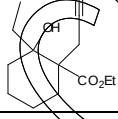
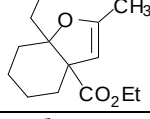
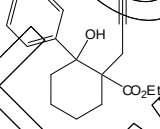
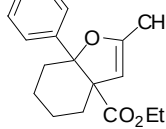
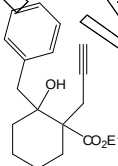
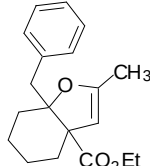
L'alkylation est effectuée selon la méthode de Barbier : en préparant l'organomagnésien dans du THF puis en l'additionnant sur les céto-esters en C5 et C6. Les résultats de cette étape sont regroupés dans le tableau 5 suivant :

Tableau 5 : Préparation des produits dialkylés

Entrées	Réactifs	Conditions opératoires	Produits dialkylés	Rdts
1		MeMgBr, THF, 0°C, 1h		83%
2		EtMgBr, THF, 0°C, 1h		70%
3		ΦMgBr, THF, 0°C, 1h		85%
4		ΦCH ₂ MgBr, THF, 0°C, 1h		68%
5		MeMgBr, THF, 0°C, 1h		80%
6		EtMgBr, THF, 0°C, 1h		81%
7		ΦMgBr, THF, 0°C, 1h		75%
8		ΦCH ₂ MgBr, THF, 0°C, 1h		75%

Les produits en C5 et C6 dialkylés obtenus avec des rendements de 68 à 85 % après purification, sont mis dans les conditions de métathèse. Les résultats de ces différents essais sont représentés dans le tableau 6.

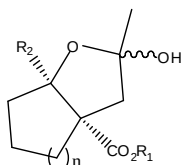
Tableau 6: Préparation de dihydrofuranes bicycliques en présence de 5 mole % [Ru] 1 à 80°C dans du toluène pendant 2h.

Entrées	Produits dialkylés	Bicyclo-dihydrofuranes	Rdts
1	 36	 36	80%
2	 37	 37	86%
3	 38	 38	90%
4	 39	 39	75%
5	 40	 40	84%
6	 41	 41	71%
7	 42	 42	92%
8	 43	 43	90%

Discussion des résultats :

- Les essais effectués (représentés dans le tableau 6) ont conduit à des 2,3-dihydrofuranes bicycliques avec de bons rendements de l'ordre de 71 à 92% après purification.

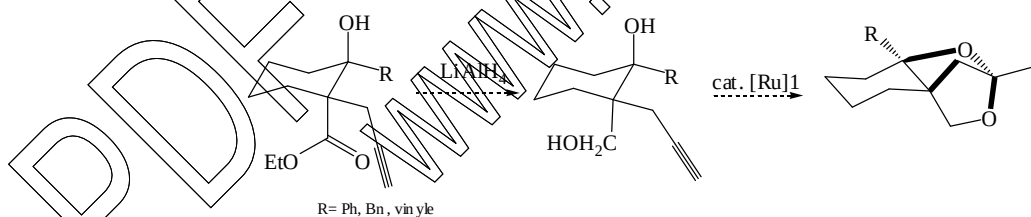
- Il faut noter que dans tous les cas étudiés, nous observons la formation comme produit secondaire l'hémiacétal correspondant, obtenu dans des proportions variables (de l'ordre de 10%).



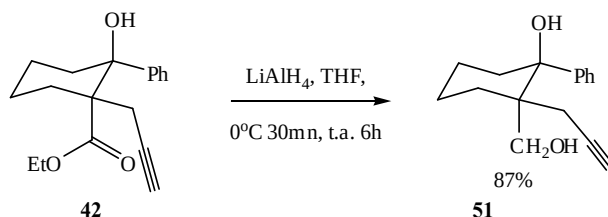
- Ces résultats confirment notre hypothèse sur les conditions du déroulement de l'oxacyclisation qui implique la présence du groupement propargyle en position α par rapport au groupement -OH.
- L'obtention de ces structures oxacycliques correspondant à un processus de cycloisomérisation est probablement favorisée par une configuration géométrique adéquate (proximité de la triple liaison et de l'hydroxyle).
- Les résultats obtenus au cours de ces réactions indiquent la formation probable dans une première étape d'une coordination triple liaison/ruthénium, etc'est ce complexe qui serait à l'origine de la réaction de cycloisomérisation observée (en accord avec les observations récentes de Trost⁵ et Bruneau⁶). Les détails de ce mécanisme ne sont pas encore entièrement élucidés.

II. Synthèse d'acétals tricycliques

Étant donné que les dihydrofuranes bicycliques préparés sont accompagnés des hémiacétals correspondants, nous avons effectué des essais de cyclisation à partir de diols α -propargylés pour former éventuellement des acétals.



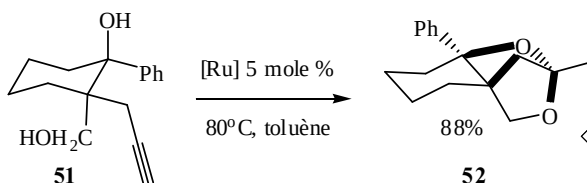
Le diol **51** est obtenu avec un rendement de 87% à partir de **42** (propargyle/phényle) via une réduction par LiAlH_4 .⁷



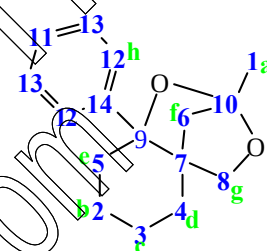
⁶ Bruneau, C.; Dixneuf, P.H. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 311

⁷ Aburel, P. S.; Romming, C.; Ma, K.; Undheim, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 1458

Le traitement du diol **51** par 5 mole % du catalyseur de Grubbs à 80°C dans le toluène conduit après 2h de réaction à l'acétal tricyclique correspondant avec un très bon rendement de 88 %. Un seul diastéréoisomère a été identifié par RMN ^1H et RMN ^{13}C et sa stéréochimie a été confirmée par la RMN NOESY.

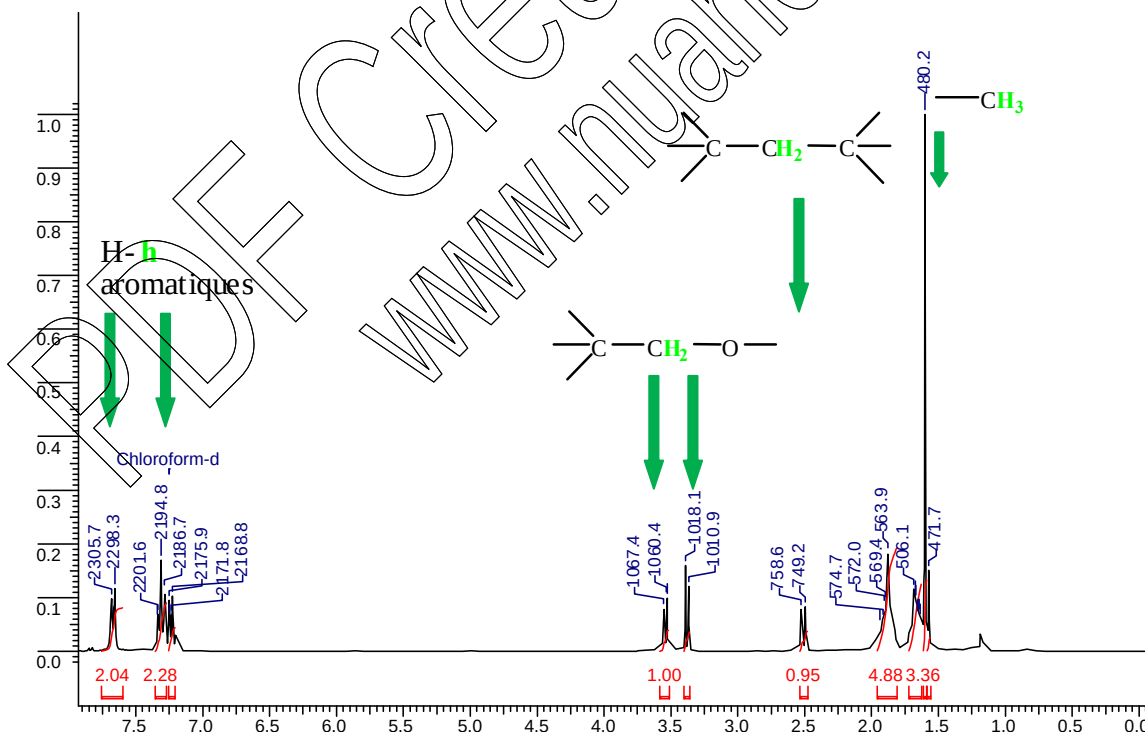


Elucidation structurale du composé **52** (par RMN ^1H , RMN ^{13}C et HMQC):



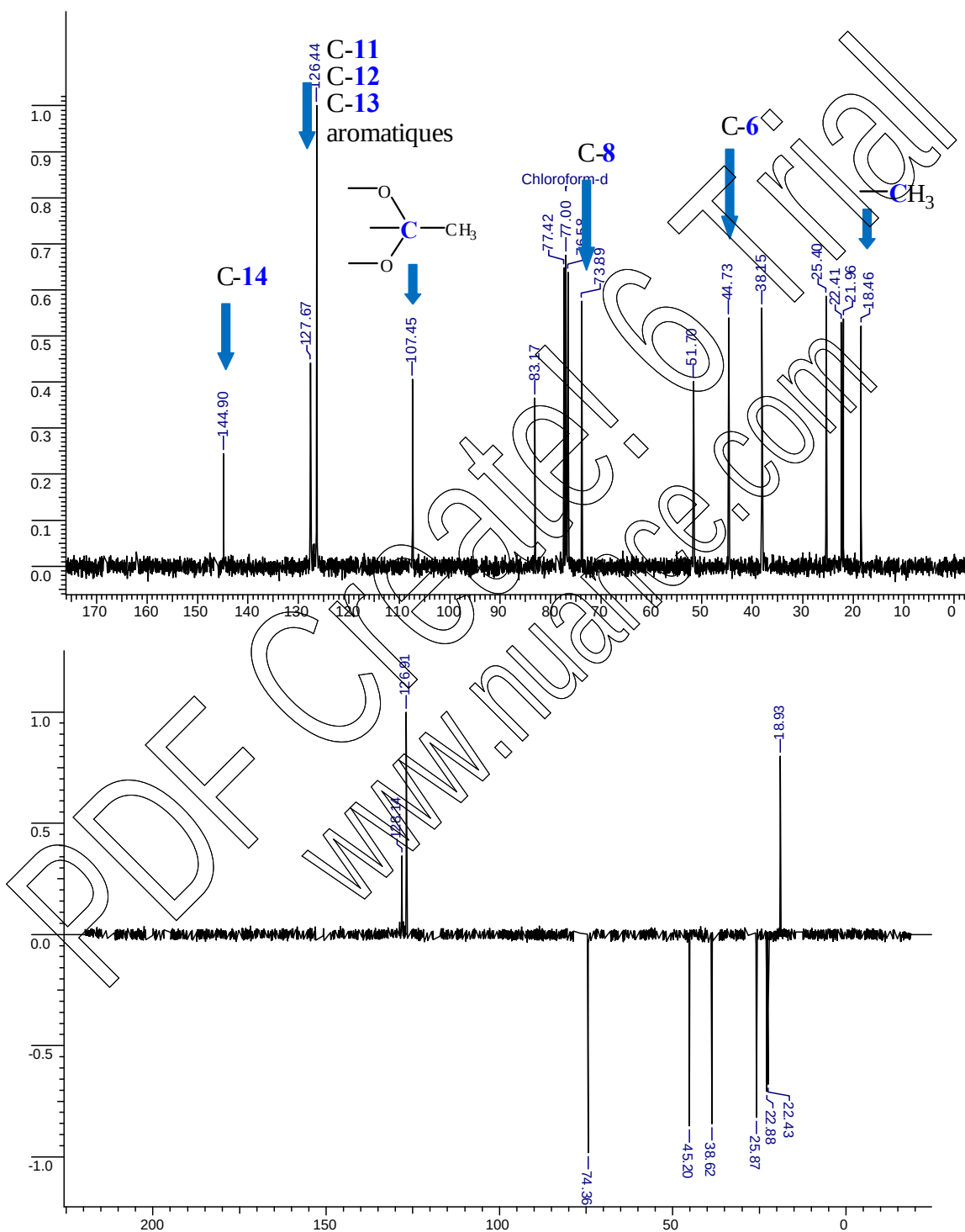
composé -**52**-

Le spectre RMN ^1H du composé **52** met en évidence les protons du $-\text{CH}_3$, les protons aromatiques et trois doublets d'un $-\text{CH}_2-$.



Spectre RMN ^1H composé **52**

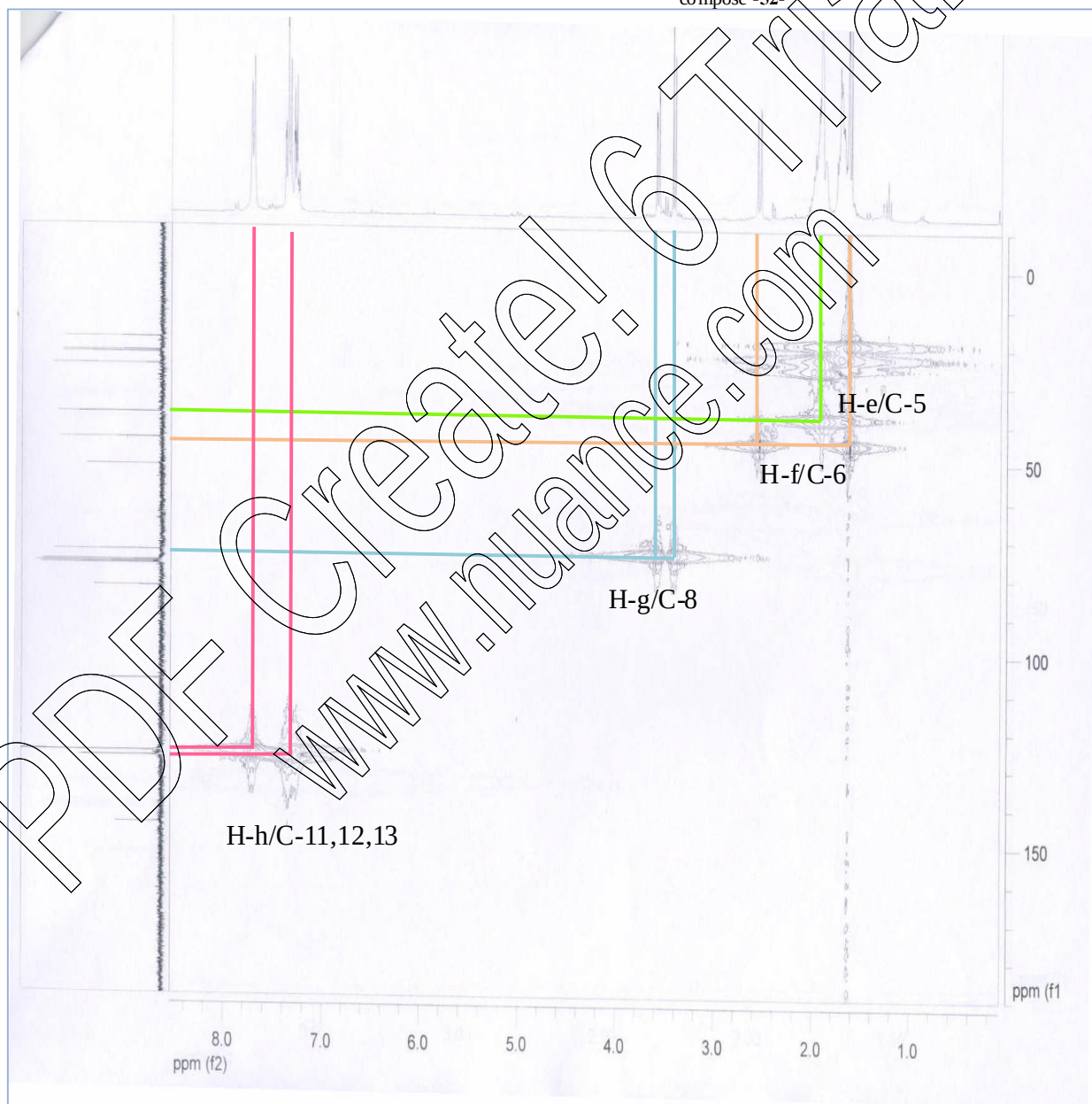
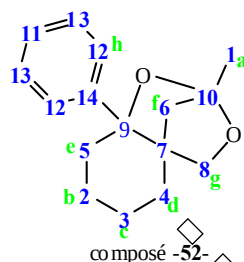
Les spectres de la RMN ^{13}C et de la DEPT 135 montrent les déplacements des carbones éthyléniques, des carbones aromatiques, des carbones quaternaires et du carbone du $-\text{CH}_3$.



Spectre RMN ^{13}C et DEPT du composé 52

Le spectre HMQC du composé **52** vérifie les déplacements des protons et des carbones : en effet l'analyse de ce spectre montre les corrélations suivantes :

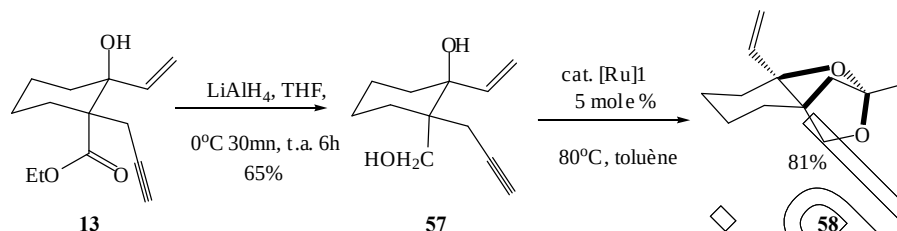
- H_h avec C-11-12-13
- H_g avec C-8
- H_f avec C-6
- H_e avec C-5



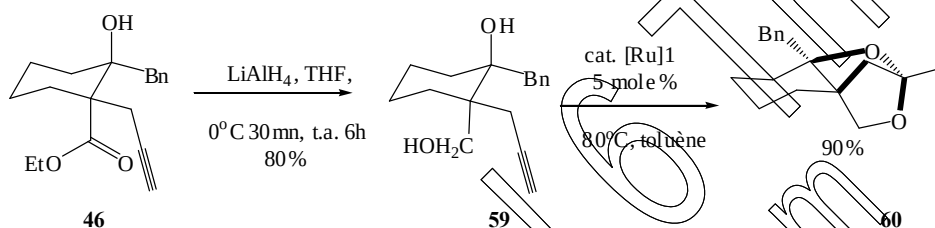
Spectre HMQC du composé **52**

Deux autres essais ont été réalisés afin de vérifier cette double cyclisation :

- avec le diol(propargyle/ vinyloxy) :



- avec le diol(propargyle/ benzyle) :



Cette double cyclisation de diols α -propargylés catalysée par le catalyseur de Grubbs représente une méthode efficace pour l'obtention d'acétals tricycliques avec de bons rendements de l'ordre de 81 à 90%. Des travaux complémentaires doivent être effectués sur cette réaction pour étudier son mécanisme et ses domaines d'application en synthèse.

Conclusion

Dans cette dernière partie de notre travail, nous avons synthétisé une série d'oxabicycliques fonctionnalisés avec de bons rendements (71-92%), en modifiant la nature du substituant carboné sur le précurseur 1,2-dialkylé cyclique. Cette réaction effectuée en présence du catalyseur de Grubbs, consiste en une cycloisomérisation. Il faut noter que l'obtention de ces bicyclo-2,3-dihydrofuranes dans les conditions de métathèse n'est pas signalée dans la littérature.

L'étude de cette réaction d'oxacyclisation fait apparaître que celle-ci représente une méthode de synthèse simple et efficace de bicyclo-2,3-dihydrofuranes.

D'autre part, cette approche nous a permis de préparer des acétals tricycliques à partir de précurseurs dihydroxylés correspondants.

Enfin cette étude montre que le catalyseur de Grubbs permet d'accéder à de nouvelles voies de synthèse de systèmes polycycliques oxygénés.

Ces résultats ont fait l'objet d'un article publié dans *Synlett*.⁸

⁸ Taleb, A.; Lahrech, M.; Hacini, S.; Tibonnet, J.; Parrain, J. L. *Synlett*, **2009**, 10, 1597

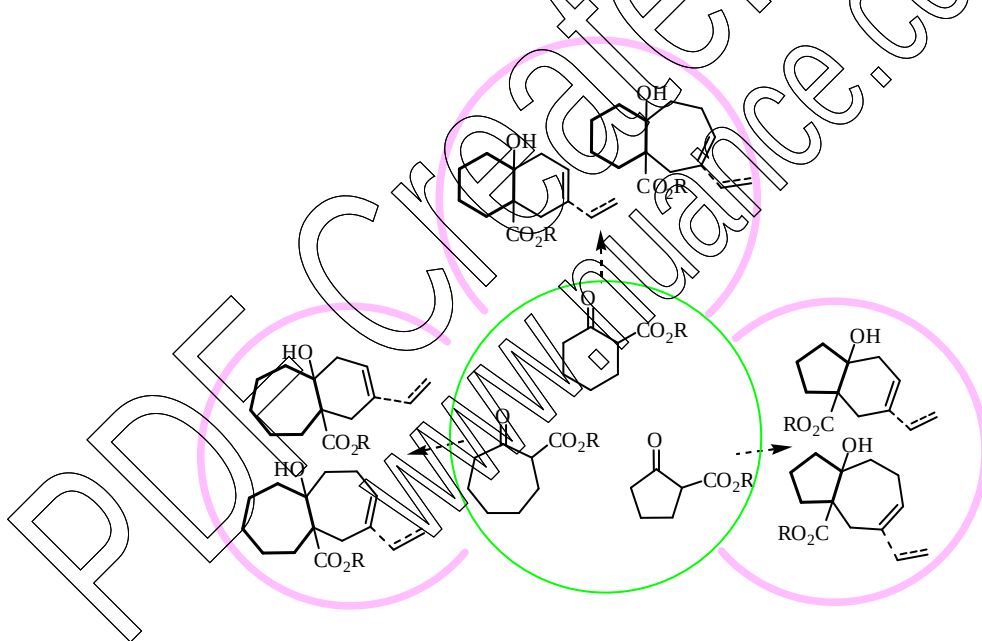
Références Bibliographiques

- ¹ Chisholm, M. H.; Clark, H.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1532
- ² McDonald, F. E.; Connolly, C.B.; Gleason, M. M.; Towne, T.B.; Treiber, K. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6952
- ³ McDonald, F. E.; Bowman, J.L. *Tet. Lett.*, **1996**, *37*, 4675
- ⁴ McDonald, F. E.; Reddy, K. S.; Díaz, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304
- ⁵ Trost, B. M.; Ho Rhee, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2528; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7482
- ⁶ Bruneau, C.; Dixneuf, P.H. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 311
- ⁷ Aburel, P. S.; Romming, C.; Ma, K.; Undheim, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 1458
- ⁸ Taleb, A.; Lahrech, M.; Hacini, S.; Tibonnet, J.; Parrain, J. L. *Synlett*, **2009**, *10*, 1597

CONCLUSION GENERALE

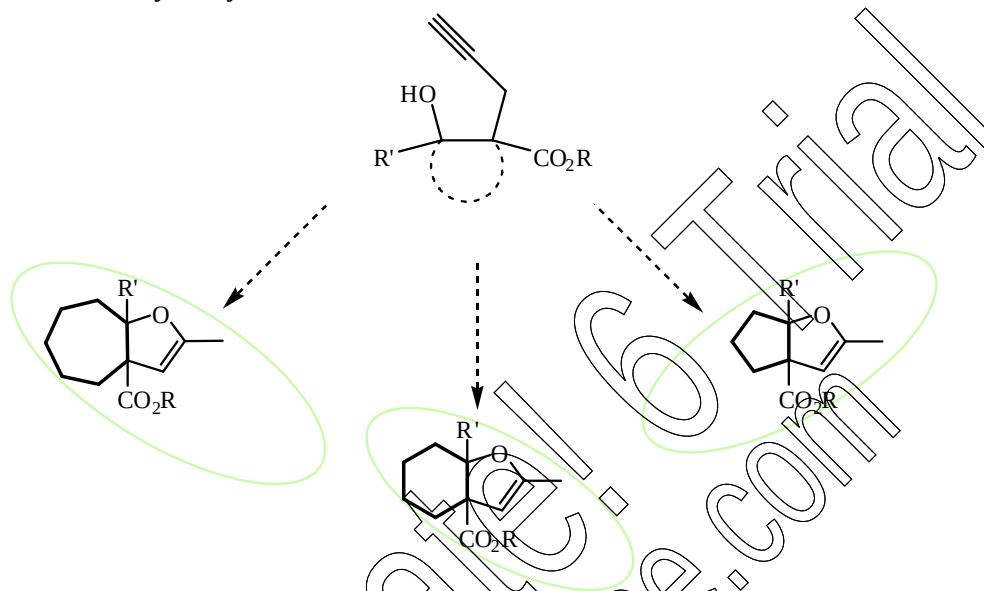
Notre objectif dans ce travail, était de mettre au point une voie d'accès simple, rapide et générale aux systèmes carbo-bicycliques du type $[n.m.0]$, avec $n, m = 3, 4, 5$. Ce but est pleinement atteint puisque nous avons obtenu avec de rendements intéressants 40-55% et en trois étapes seulement une série de composés carbobicycliques fonctionnalisés du type $[4.3.0]$, $[5.3.0]$, $[4.4.0]$, $[5.4.0]$ et $[5.5.0]$.

L'étape clé de cette approche est une réaction de métathèse cyclisante, du type éne-ène ou éne-yne, effectuée sur un précurseur 1,2-dialkylé cyclique, lui-même préparé à partir de réactifs commerciaux simples ou facilement accessibles: β -céto-esters cycliques (C5, C6 et C7) et d'halogénures d'alkyles insaturés (bromures d'allyle, d'homoallyle, de propargyle...).



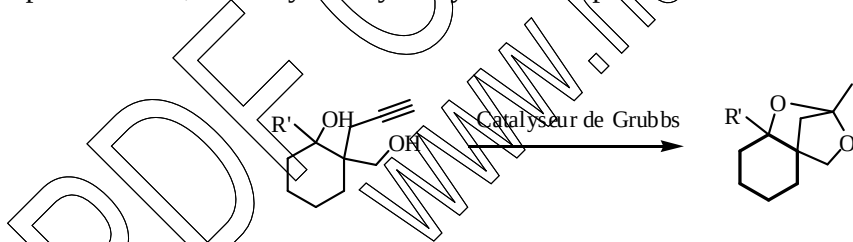
Un résultat inattendu est observé lors de l'application de la réaction de métathèse cyclisante aux précurseurs 1,2-dialkylés comportant un enchaînement propargylique.

Dans ces cas, des structures bicycliques 2,3-dihydrofuraniques en C5, C6 et C7 ont été obtenues par un processus de cycloisomérisation. En fait, l'orientation du type de cyclisation (carbocyclisation et/ou oxacyclisation) est guidée par la nature de l'enchaînement carboné R' porté par le carbone hydroxylé.



Il faut noter que l'obtention de ces oxabicycles en présence du catalyseur de Grubbs (conditions de métathèse) n'est pas signalée dans la littérature.

Par ailleurs, des acétals tricycliques ont été préparés par cette voie catalytique à partir des précurseurs 1,2-dialkylés dihydroxyés correspondants.



La synthèse de l'ensemble de ces structures carbo-bicycliques, oxa-bicycliques et dioxatricycliques fonctionnalisées en présence du catalyseur de Grubbs rend cette approche réactionnelle particulièrement attrayante en synthèse polycyclique.

En perspective, nous envisageons la synthèse de bicycles et polycycles azotés ou soufrés selon cette approche réactionnelle, compte-tenu de l'importance des hétéroatomes en chimie pharmaceutique.

PARTIE EXPERIMENTALE

1- Généralités:

Lessolvants ou les réactifs anhydres ont été distillés sous atmosphère d'argon avant utilisation :
l'acétone sur le carbonate de potassium.

le tétrahydrofurane (THF) et l'éther diéthylique (Et_2O) sur sodium et benzophénone
(sodium (15g)/ benzophénone (30g)/ solvant (3l)).

le dichlorométhane (CH_2Cl_2) sur P_2O_5

le toluène sur sodium

Toutes les réactions ont été suivies par :

chromatographie sur couches minces (CCM). Elles ont été effectuées avec des plaques de silice « Merck » 60 F 254 et ont été révélées avec un révélateur (acide sulfurique/vanilline et acide phosphomolybdique).

chromatographie en phase gazeuse (CPG). Les analyses ont été effectuées sur un appareil Varian 3900 sur colonne Chrompack WCOT Fused Silica 30M $\times$ 0,25MM Coating CP Sil5CB DF= 0.25 UM.

Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées avec de la microsilice « Merck » 230 -400 mesh.

Les spectres infra-rouge ont été obtenus par un spectrophotomètre Perkin-Elmer 1600 sous forme de film ou en solution. Les fréquences sont données en cm^{-1} .

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AC 200 et AC 300, AM 400 et AC 500 MHz. Les expériences complémentaires COSY, HMQC, NOESY ont été réalisées sur des appareils Bruker AC 300, AM 400 et AC 500 MHz. Les spectres ont été effectués à 20 °C et les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm). La référence interne prise pour le CDCl_3 est de 7.24 ppm pour le ^1H et 77.1 ppm pour le ^{13}C .

Nous avons utilisé pour l'interprétation des spectres les abréviations suivantes :

(s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (dd) doublet de doublets, (ddd) doublet de doublets de doublets, (dt) doublet de triplets, (m) multiplet, (se) singulet élargi, (de) doublet élargi, (te) triplet élargi. Les constantes de couplage sont notées J et sont exprimées en Hz.

Exemple de description du signal du proton :

déplacement chimique (en ppm) intégration
 position du proton ↓
 H_a 4.30 (dd, $J=2,5/17,1$ Hz, 1H)
 multiplicité du signal ↑
 constante de couplage (en Hz)

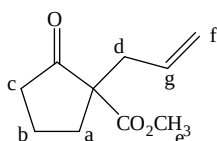
Les spectres de masse ont été réalisés sous impact électronique (70 eV) à l'aide d'un spectromètre Hewlett Packard 5989A à analyseur quadripolaire sur colonne HP125M x 0.25MM DF= 0.2UM. Les spectres ont été obtenus par un couplage avec la chromatographie en phase gazeuse (chromatographie Hewlett Packard 5890 série II). Les résultats sont présentés sous la forme : m/z (intensité relative).

Les réactions de "sonochimie" ont été effectuées avec un appareil de nettoyage "DELTA SONIC", type DELTA 220, de puissance HF 150W et de fréquence 28 KHz.

2- Modes Opératoires et Données Spectroscopiques :

Procédure générale d'alkylation des β -céto-esters :

Dans un bicolde 100ml surmonté d'un réfrigérant, muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère d'argon, nous introduisons 20 mmole (1 éq) de β -céto-ester dans 30ml d'acétone anhydre, nous ajoutons 80 mmole (4 éq) de carbonate de potassium (K_2CO_3). Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, nous ajoutons à l'aide d'une ampoule à brome 26 mmole (1.3 éq) de bromure d'allyle (bromure de propargyle) dans 30 ml d'acétone anhydre. Après 20h au reflux, suivant la réaction par chromatographie sur couche mince (C.C.M.), le milieu réactionnel est filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (E/EP). Nous récupérons le produit alkylé sous forme d'huile jaune.

2a 1-Allyl-2-oxocyclopentanecarboxylate de méthyle**MM:** $C_{10}H_{14}O_2 = 182.16$ **Rf**= 0.61/0.59 (éluant: E/EP: 1/1)**Rdt**= 78%(63/37)**IR**(cm^{-1}): 3075, 1728, 1639, 1226**RMN ^1H**

Ha, Hb, Hc: 1.81 - 2.30 (m, 5H)

Hd: 2.35 (tdd, $J = 1.2/7.3/13.8$ Hz, 1H)

He: 2.44 (m, 1H)

Hd: 2.66 (tdd, $J = 1.2/7.2/14$ Hz, 1H)

He: 3.70 (s, 3H)

Hf: 5.09 (de, $J = 10$ Hz, 1H)5.10 (de, $J = 16.8$ Hz, 1H)

Hg: 5.67 (m, 1H)

RMN ^{13}C

C1: 19.5

C2, C3, C4: 32.1, 33.7, 37.9

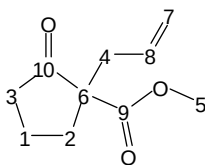
C5, C6: 52.6, 60.0

C7: 119.1

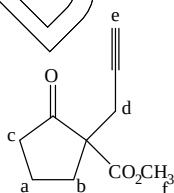
C8: 132.9

C9: 171.3

C10: 214.5

**2b 2-Oxo-1-(prop-2-ynyl)cyclopentanecarboxylate de méthyle****MM:** $C_{10}H_{12}O_3 = 180.16$ **Rf**= 0.58 (éluant: E/EP: 1/1)**Rdt**= 77%**IR**(cm^{-1}): 3281, 2120, 1729, 1232

MS(EI, 70) m/z (%): 180 (M^+ , 25), 179 (19), 163 (13), 162 (19), 152 (24), 151 (15), 141 (32), 136 (11), 135 (100), 134 (36), 133 (14), 124 (10), 123 (17), 113 (49), 107 (39), 106 (37), 105 (24), 95 (17), 93 (20), 92 (12), 91 (66), 79 (35), 78 (25), 77 (44), 67 (45), 66 (10), 65 (39), 63 (11), 55 (24), 53 (12), 51 (22), 50 (19), 42 (12), 41 (17)

**RMN ^1H**

Ha, Hb: 2.00 - 2.12 (m, 3H)

Hc, Hd: 2.22 - 2.52 (m, 5H)

He: 2.70 (t, $J = 2.65$ Hz, 1H)

Hf: 3.7 (s, 3H)

RMN ^{13}C

C1: 19.7

C2, C3, C4: 23.3, 32.6 (2C)

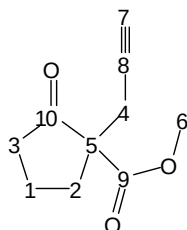
C5, C6: 52.8, 58.8

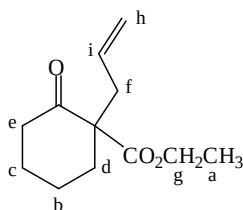
C7: 70.8

C8: 79.8

C9: 170.8

C10: 213.6



2c 1-Allyl-2-oxocyclohexanecarboxylated' é thyle**MM:** C₁₂H₁₈O₃=210**Rf**= 0.72/0.70 (éluant:E/EP: 1/1)**Rdt**= 65%(54/46)**IR**(cm⁻¹): 3076.1, 1719, 1639, 1209**MS(EI, 70)m/z (%)**: 211(M⁺+H,100), 210(14), 192(11), 182(11), 168(25), 165(12), 164(14), 141(13), 138 (10), 137 (71), 136 (35), 135 (30), 123 (22), 122 (11), 120 (14), 119 (61), 118 (34), 113(31), 109(31), 108(47), 107(21), 95(28), 94(26), 93(41), 91(30), 81(20), 80(14), 79(41), 77(19), 67(67), 66(11), 65(23), 55(22), 53(17), 43(14), 42 (14), 41 (31)**RMN ¹H**Ha:1.25 (t, *J*=6.98 Hz, 3H)

Hb,Hc: 1.40-1.80(m, 4H)

Hd,He: 2.00 (me, 1H)

Hf:2.32 (dd, *J*=7.74/14 Hz, 1H)

Hd,He: 2.40-2.52(me, 3H)

Hf:2.60 (dd, *J*=6.99/14 Hz, 1H)Hg:4.17 (q, *J*=6.99 Hz, 2H)Hh:5.02 (de, *J*=13.1 9Hz, 2H)

Hi:5.73 (m, 1H)

RMN ¹³C

C1:14.2

C2,C3: 22.5,27.8

C4,C5, C6:35.8, 39.3,41.5

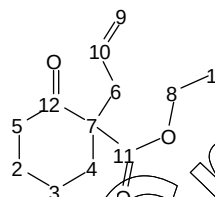
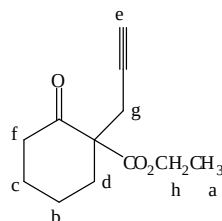
C7,C8: 60.9,61.5

C9:118.3

C10:133.4

C11:171.5

C12:207.5

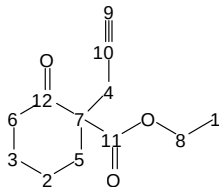
**2d 2-Oxo-1-(prop-2-ynyl)cyclohexanecarboxylated' é thyle****MM:** C₁₂H₁₆O₃=208**Rf**= 0.59(éluant: E/EP:1/1)**Rdt**= 83%**IR**(cm⁻¹): 3283, 2119, 1716, 1197**MS(EI, 70)m/z (%)**: 209(M⁺+H,55), 208(16), 190(12), 180(24), 179(19), 163(16), 162(19), 152(18), 151(19), 141(31), 137(10), 136(12), 135(100), 134(37), 133(18), 124(11), 123(17), 113(41), 107 (39), 106 (38), 105 (29), 95 (18), 93 (19), 92 (10), 91 (61), 79 (51), 78 (23), 77 (38), 67(40), 66(10), 65(44), 63(13), 55(26), 53(13), 51(22), 50(16), 43(11), 42(16), 41(16)**RMN ¹H**Ha:1.24 (t, *J*=7.17Hz, 3H)

Hb,Hc, Hd:1.55 -1.86(m, 5H)

He:2.00 (t, *J*=2.64 Hz, 1H)

Hd,Hf: 2.41-2.48(m, 2H)

Hg:2.55 (dd, *J*=2.65/17 Hz, 1H)Hf:2.67 (dd, *J*=2.86/13.56 Hz, 1H)Hg:2.74 (dd, *J*=2.64/17 Hz, 1H)Hh:4.20 (q, *J*=7.17 Hz, 2H)

**RMN ^{13}C**

C1:14.4

C2,C3: 22.7

C4,C5, C6:35.7 (2C),41.2

C7,C8: 60.3,62.0

C9:71.6

C10:79.8

C11:171.0

C12:206.0

2e 1-Allyl-2-oxocycloheptanecarboxylate de méthyle**MM:** $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3=210$ **Rf**= 0.60/0.58 (éluant:E/EP: 1/3)**Rdt**= 72%(57/43)**IR**(cm^{-1}): 3077,1730, 1712,1639, 1292,1219

MS(EI, 70)m/z (%): 211($\text{M}^+ + \text{H}$,100), 210(23), 195(22), 178(17), 153(11), 151(66), 150(43), 149(18), 141(11), 137(23),136 (17),135 (28),134 (18),133 (40),132 (21),127 (29),123 (18),122 (41),121(25), 117(10), 114(10), 113(13), 109(20), 108(24), 107(36),106 (15),105 (14),98 (21), 97(15), 96(11), 95(33), 94(20), 93(42), 91(30), 83(25), 82(14), 81(68), 80(20), 79(53), 77 (24),67 (70),66 (17),65 (35),59 (15),55 (35),54 (11),53 (27),51 (11),50 (11),43 (12),42 (12)

RMN ^1H

Ha,Hb, Hc,Hd, He,Hf: 1.5-1.8(m, 7H)

Hd,He, Hf:2.10 (dd, $J=8/13.50$ Hz,1H)2.32(dd, $J=7.56/14$ Hz,1H)

2.45(m, 1H)

2.64(m, 1H)

2.73(dd, $J=6.80/13.87$ Hz, 1H)

Hg:3.68 (s, 3H)

Hh:5.03 (de, $J=10.84$ Hz, 1H)5.07(de, $J=15.11$ Hz, 1H)

Hi:5.70 (m,1H)

RMN ^{13}C

C1,C2, C3:24.6, 25.6,29.9

C4,C5, C6:32.1, 39.6,42.1

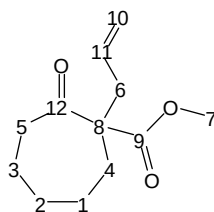
C7,C8: 52.2,62.9

C9:118.6

C10:133.5

C11:172.4

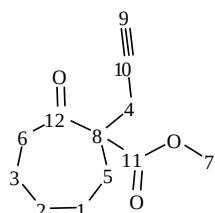
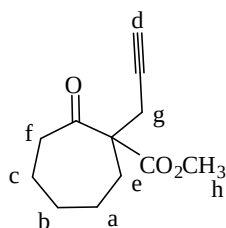
C12:209.0

**2f 2-Oxo-1-(prop-2-ynyl)cycloheptanecarboxylate de méthyle****MM:** $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3=208$ **Rf**= 0.64/0.60 (éluant:E/EP: 1/2)**Rdt**= 82%(73/27)

IR(cm⁻¹): 3282,1739, 1711,1206

MS(EI, 70)m/z (%): 209(M⁺+H,11), 177(11), 176(15),169(11), 165(11), 152(11), 151(12), 149(45), 148(33), 147(13), 141(21), 138(11), 137(36), 133 (19),131 (19),125 (11),121

(25),120(49), 119(22), 111(30), 109(21), 108(12), 107(27), 106(18), 105(39), 104(10), 98 (100),97 (24),94 (13),93 (41),92 (27),91 (71),83 (41),82 (11),81 (55),80 (12),79 (68),78 (20), 77(62)



RMN ¹H

Ha,Hb, Hc:1.55 -1.80(m, 6H)

Hd:1.99 (t, *J* = 2.64 Hz,1H)

He,Hf: 2.07-2.29(m, 2H)

2.41-2.50(m, 1H)

Hg:2.48 (dd, *J* = 2.6/17Hz, 1H)

He,Hf: 2.63-2.75(m, 1H)

Hg:2.92 (dd, *J* = 2.67/17Hz,1H)

Hh:3.72 (s,3H)

RMN ¹³C

C1,C2, C3:24.3, 24.6,25.7

C4,C5, C6:30.0, 31.4,41.9

C7,C8: 52.6,62.5

C9:71.0

C10:80.0

C11:171.2

C12:207.8

Procédure générale d'alkylation des β-céto-esters alkylés par le bromure de vinyle et le bromure d'homoallyle

Dans un tricol (schlenk) de 50ml, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome est placé sous atmosphère inerte, nous mettons 2mmole (1.25éq) de magnésium recouvert de 3 mld'ether anhydre (fraîchement distillé), nous ajoutons quelques gouttes de 1,2-dibromoéthane (0.11 mmole, 0.55éq) et quelques gouttes du bromure de vinyle/d'homoallyle. Quand le Mg commence à réagir (la solution devient grise) nous ajoutons 1.7 mmole (1.2éq) de bromure de vinyle/d'homoallyle goutte à goutte en refroidissant si nécessaire avec un bain de glace. Après 30 mn de la fin de l'ajout du bromure de vinyle/d'homoallyle nous récupérons l'organomagnésien formé par hydrolyse du mélange gris-blanchâtre obtenu avec 20 mld'une solution saturée de NaCl tout en refroidissant le ballon dans un bain de glace. Après extraction à l'ether (2×20ml), la phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Dans un bicol (schlenk) de 50 ml, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant est placé sous atmosphère inerte, nous remettons successivement l'organomagnésien et (1éq) de la β-cétoester alkylée recouverte de 3ml de tétrahydrofur anhydre (fraîchement distillé),

Procédure générale d'allylation des β -céto-esters alkylés par l'organomagnésien allylique (Barbier/ Ultrasons)

Dans un bicol (schlenk) de 50 ml, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant est placé sous atmosphère inerte, nous mettons successivement 2 mmole (1.25 éq) de magnésium recouvert de 3 ml de tétrahydrofur anhydre (fraîchement distillé), 1.7 mmole (1.2 éq) de bromure d'allyle, 1.4 mmole (1 éq) de la β -céto-ester alkylée et nous additionnons quelques gouttes de 1,2-dibromoéthane (0.11 mmole, 0.55 éq). Nous immergeons le ballon dans la cuve à ultra-sons remplie du mélange glace-eau. Le mélange réactionnel est laissé sous ultra-sons (30 à 50 minutes) jusqu'à dissolution complète du métal. Nous hydrolysons le mélange gris-blanchâtre obtenu avec 20 ml d'une solution saturée de NaCl tout en refroidissant le ballon dans un bain de glace. Après extraction à l'éther (2x20 ml), la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient d'éther-éther de pétrole.

3 1-Allyl-2-hydroxy-2-vinylcyclopentanecarboxylate de méthyle

MM: $C_{12}H_{18}O_3 = 210$

Rf = 0.60 (éluant: E/EP: 1/1)

Rdt = 88%

IR (cm^{-1}): 3523, 3077, 2952, 1725, 1639, 1436, 1215, 1141

RMN ^1H

Ha, Hb, Hc, Hd: 1.55-2.10 (m, 6H)

He: 2.15 (s, 1H)

Hb, Hc, Hd: 2.61-2.91 (m, 2H)

Hf: 3.51 (s, 3H)

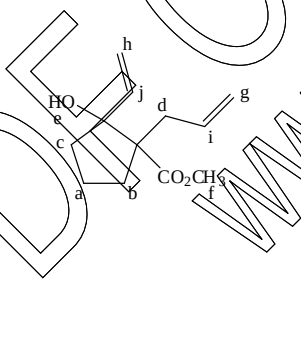
Hg: 5.06 (m, 2H)

Hh: 5.19 (de, $J = 10.83$ Hz, 1H)

5.30 (de, $J = 16$ Hz, 1H)

Hi: 5.51-5.57 (m, 1H)

Hj: 6.00 (dd, $J = 10.80/17.21$ Hz, 1H)



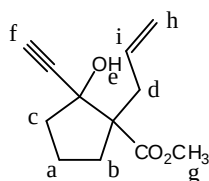
RMN 2D voir texte

4 1-Allyl-2-éthynyl-2-hydroxycyclopentanecarboxylate de méthyle

MM: $C_{12}H_{16}O_3 = 208$

Rf = 0.30/0.28 (éluant: E/EP: 1/2)

Rdt = 80% 60/40

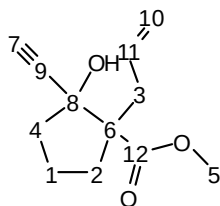


RMN ^1H

Ha, Hb, Hc: 1.65-1.90 (m, 3H)

1.92-2.05 (m, 1H)

Hd: 2.11 (dd, $J = 7.74/13.86$ Hz, 1H)



Hb,Hc: 2.17-2.28(m, 2H)
 He,Hf: 2.46(s, 1H)
 Hd: 2.70 (dd, $J=7.01/1.383$ Hz, 1H)
 He,Hf: 2.90(s, 1H)
 Hg: 3.70 (s, 3H)
 Hh: 5.07 (de, $J=16.85$ Hz, 1H)
 5.09(de, $J=8.88$ Hz, 1H)
 Hi: 5.63 (m, 1H)

RMN ^{13}C

C1: 17.6
 C2, C3, C4: 28.5, 35.8, 37.2
 C5, C6: 51.8, 61.0
 C7, C8: 72.8, 77.2
 C9: 85.9
 C10: 118.5
 C11: 133.5
 C12: 174.9

5 1,2-Diallyl-2-hydroxycyclopentanecarboxylate de méthyle

MM: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 224$

Rf = 0.59/0.57 (éluant: E/EP: 1/2)

Rdt = 81% (74/26)

IR (cm^{-1}): 3521, 3074, 1725, 1639, 1220

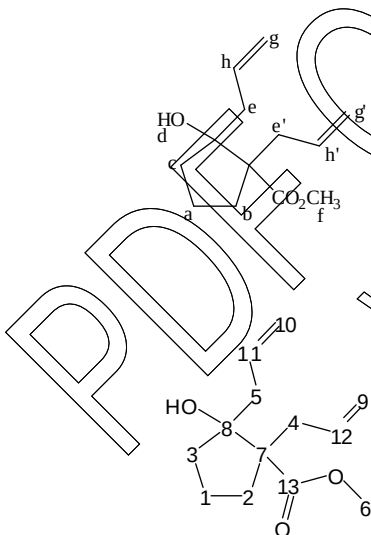
MS (EI, 70) m/z (%): 183 ($\text{M}^+ - 41$, 10), 155 (13), 154 (100), 151 (16), 150 (11), 123 (29), 122 (31), 121 (27), 111 (11), 109 (14), 105 (21), 95 (63), 94 (89), 93 (26), 81 (23), 80 (45), 79 (80), 77 (22), 67 (88), 66 (19), 65 (39), 55 (20), 53 (22), 51 (10), 50 (13), 43 (13), 41 (30)

RMN ^1H

Ha, Hb, Hc: 1.60-1.89(m, 6H)
 Hd: 1.93 (s, 1H)
 He, He': 2.08-2.22(m, 3H)
 2.77(tdd, $J=1.25/6.84/13.85$ Hz, 1H)
 Hf: 3.68 (s, 3H)
 Hg, Hg': 5.00-5.20(m, 4H)
 Hh, Hh': 5.64(m, 1H)
 5.89(m, 1H)

RMN ^{13}C

C1: 18.3
 C2, C3, C4, C5: 29.7, 34.6, 36.9, 41.9
 C6, C7: 51.4, 60.2
 C8: 82.5
 C9, C10: 117.8, 118.6
 C11, C12: 133.6, 134.5
 C13: 175.6

**6 1-Allyl-2-(but-3-ényl)-2-hydroxycyclopentanecarboxylate de méthyle**

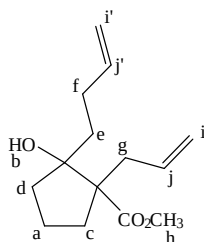
MM: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3 = 238$

Rf = 0.62 (éluant: E/EP: 1/2)

Rdt = 66%

IR(cm^{-1}) : 3519, 3075, 1725, 1640, 1205

MS(EI, 70) m/z (%): 238(M^+ , 5), 138(32), 178(24), 163(17), 161(25), 160(25), 155(15), 151(13), 150(11), 149(17), 145(13), 137(76), 136(21), 135(18), 134(13), 133(18), 132(13), 131(12), 127(11), 124(17), 123(44), 121(17), 120(14), 119(47), 111(17), 109(21), 108(29), 107(16), 105(29), 98(18), 97(13), 96(13), 95(77), 94(21), 93(33), 92(14), 91(39), 83(31), 82(22), 81(42), 80(57), 79(100), 77(32), 69(14), 67(82), 66(12), 65(32), 59(11), 55(87), 54(12), 53(28), 51(13), 50(12), 43(21), 41(51)



RMN ^1H

Ha: 1.38 - 1.54(m, 2H)

Hb: 1.81 (1H, s)

Hc, Hd, He, Hf, Hg: 1.61 - 1.92(m, 5H)

2.03 - 2.33(m, 4H)

Hg: 2.76 (tdd, $J=1.09/6.89/13.69$ Hz, 1H)

Hh: 3.66 (s, 3H)

Hi, Hi': 4.90 - 5.10(m, 4H)

Hj, Hj': 5.63(m, 1H)

5.81(m, 1H)

RMN ^{13}C

C1: 18.4

C2, C3, C4, C5, C6: 28.2, 29.6, 33.8, 36.2, 36.9

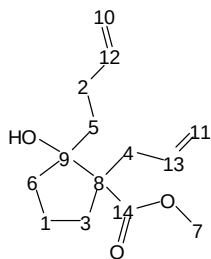
C7, C8: 51.5, 60.7

C9: 83.4

C10, C11: 114.6, 117.9

C12, C13: 134.6, 138.8

C14: 175.8



7 2-Hydroxy-1-(prop-2-ynyl)-2-vinylcyclopentanecarboxylate de méthyle

MM: CHO=

Rf= 0.40 (éluant: E/EP: 1/2)

Rdt= 85%

IR(cm^{-1}): 3508, 3294, 3085, 1725, 1639, 1220

RMN ^1H

Ha, Hb, Hc: 1.75 - 1.87(m, 3H)

Hd: 1.91 (t, $J=2.66$ Hz, 1H)

Ha, Hb, Hc: 1.95 - 2.10(m, 2H)

He: 2.20 (s, 1H)

Hf: 2.37 (dd, $J=2.6/5.17$ Hz, 1H)

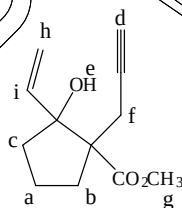
2.83(dd, $J=2.63/16.9$ Hz, 1H)

Hg: 3.64 (s, 3H)

Hh: 5.07 (dd, $J=1.14/10.75$ Hz, 1H)

2.25(dd, $J=1.14/17.14$ Hz, 1H)

Hi: 5.90 (dd, $J=10.73/17.25$ Hz, 1H)



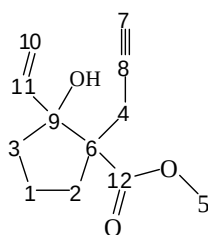
RMN ^{13}C

C1: 18.6

C2, C3, C4: 22.4, 30.3, 36.7

C5, C6: 51.9, 60.4

122



PARTIE EXPERIMENTALE

C7:69.9
C8,C9: 81.3,83.1
C10:113.1
C11:140.3
C12:174.2

8 2-Allyl-2-hydroxy-1-(prop-2-ynyl)cyclopentanecarboxylate de méthyle

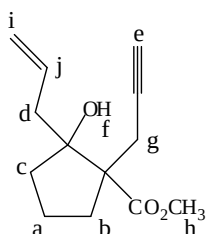
MM: C₁₃H₁₈O₃=222

Rf= 0.57/0.54 (éluant:E/EP: 1/2)

Rdt= 70%(85/15)

IR(cm⁻¹): 3510,3293, 3075,2117, 1724,1639, 1203

MS(EI, 70)m/z (%): 222(M⁺,11), 190(16), 163(48), 162(46), 161(11), 153(45), 151(17), 149(33),148 (14),147 (48),145 (21),135 (14),133 (13),122 (12),121 (52),120 (26),119 (100),118 (12),117 (15),107 (19),105 (31),95 (11),93 (39),92 (16),91 (87)

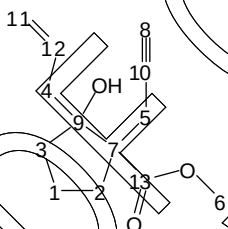


RMN ¹H

Ha,Hb, Hc,Hd: 1.62-1.78(m, 4H)
He:1.91 (t, J=2.46 Hz,1H)
Hb,Hc, Hd:1.94-2.05(m, 2H)
2.16(d, J=7.18 Hz,2H)
2.25-2.35(m, 1H)
Hg:2.40 (dd, J=2.64/16.72Hz, 1H)
2.87(dd, , J=2.46/16.69 Hz,1H)
Hh:3.72 (s,3H)
Hi:5.10 (de, J=17.16Hz, 1H)
5.15(de, J=11.09 Hz,1H)
Hj:5.84 (m,1H)

RMN ¹³C

C1:18.63
C2,C3, C4,C5: 22.9,31.1, 35.4,41.9
C6,C7: 51.9,60.3
C8:69.6
C9,C10: 81.7,82.3
C11:119.31
C12: 133.2
C13:174.8



9 2-(But-3-ényl)-2-hydroxy-1-(prop-2-ynyl)cyclopentanecarboxylate de méthyle

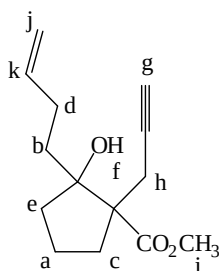
MM: C₁₄H₂₀O₃=236

Rf= 0.54 (éluant:E/EP: 1/2)

Rdt= 57%

IR(cm⁻¹): 3527,3045, 2116(faible), 1724,1639, 1203

MS(EI, 70)m/z (%): 237(M⁺+H,50), 236 (25),205 (15),204 (61),177 (24),176 (15),161 (29), 159(13), 153(17), 147(16), 146(16), 138(25), 135(37), 134(18), 133(35), 131(10), 121(24), 120(16), 119(100), 118(27), 117(24), 107(18), 105(24), 95(11), 93(26), 92(10), 91(65), 79(34),78 (11),77 (34),67 (13),65 (19),55 (27),53 (13),51 (13),43 (42),41 (16)

**RMN ¹H**

Ha,Hb, Hc,Hd, He: 1.4 -1.49(m, 3H)
1.65-1.75(m, 3H)

Hf: 1.81 (1H,s)

Hg: 1.91 (t, $J = 2.53$ Hz, 1H)

Hb,Hc, Hd,He: 1.97-2.28(m, 4H)

Hh: 2.38 (dd, $J = 2.65/16.74$ Hz, 1H)

2.86(dd, $J = 2.57/16.68$ Hz, 1H)

Hi: 3.71 (s, 3H)

Hj: 4.96 (de, $J = 10.43$ Hz, 1H)

5.00(de, $J = 17.20$ Hz, 1H)

Hk: 5.79 (m, 1H)

RMN ¹³C

C1,C2: 18.9, 22.9

C3,C4, C5,C6: 28.2, 30.9, 34.6, 36.1

C7,C8: 51.9, 60.7

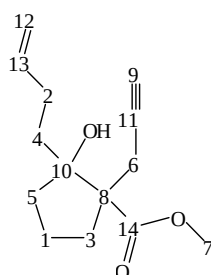
C9: 69.7

C10,C11: 81.7, 83.3

C12: 114.7

C13: 138.6

C14: 174.9

**10 1-Allyl-2-hydroxy-2-vinylcyclohexanecarboxylated ethyle**

MM: C₁₄H₂₂O₃ = 238

Rf = 0.69 (éluant: E/EP: 1/2)

Rdt = 83%

IR(cm⁻¹): 3500, 3055, 1696, 1639, 1283, 1228.

MS(EI, 70) **m/z** (%): 238(M⁺, 221), 192(24), 177(11), 175(17), 174(11), 165(54), 164(47), 163(17), 151(32), 150(19), 149(68), 148(20), 147(85), 146(34)

RMN ¹H

Ha: 1.22 (t, $J = 7.18$ Hz, 3H)

Hb,Hc, Hd,He: 1.33-1.90(m, 8H)

Hf: 2.51 (dd, $J = 8.12/13.99$ Hz, 1H)

2.80(dd, $J = 6.61/14.42$ Hz, 1H)

Hg: 3.47 (s, 1H)

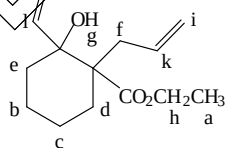
Hh: 4.08 (q, $J = 7.17$ Hz, 2H)

Hi,Hj: 5.00-5.14(m, 3H)

Hk: 5.36 (d, $J = 17$ Hz, 1H)

Hk: 5.46-5.62(m, 1H)

Hl: 6.34 (dd, $J = 10.74/16.95$ Hz, 1H)

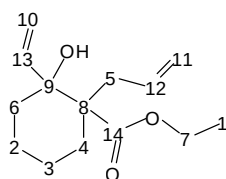
**RMN ¹³C**

C1: 14.2

C2,C3: 20.2, 22.2

C4: 26.3

C5,C6: 33.8, 34.4



C7,C8: 53.5,60.6

C9:74.5

C10:114.1

C11:118.2

C12:133.6

C13:140.7

C14:175.9

11 1,2-diallyl-2-hydroxycyclohexanecarboxylated' éthyle**MM:** C₁₅H₂₄O₃ =252**Rf**= 0.75/0.72 (éluant:E/EP: 1/1)**Rdt**= 75% (55/45)**IR**(cm⁻¹): 3563,1733, 1638,1220, 1139**MS(EI, 70)m/z (%)**: 252(M⁺,1), 235(16), 212(14), 211(100), 183(11), 165(18), 161(15), 138(10),137 (65),123 (31),119 (56),109 (18),95 (25),94 (15),93 (19),91 (32),81 (12),79 (18),77 (11),69 (10),67(45), 65(11), 55(17), 43(11), 41(25)**RMN ¹H**Ha:1.26 (t, *J*=7.22 Hz,3H)

Hb,Hc: 1.34-1.74(m, 3H)

Hb,Hc, Hd,He, Hf,Hf':1.79-2.00(m, 2H)

2.10-2.34(m, 2H)

Hf,Hf': 2.40 (dd, *J*=6.56/13.80 Hz,1H)

Hg, He,Hf, Hf':2.48-2.52(m, 2H)

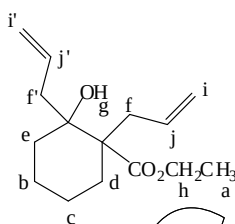
Hf,Hf': 2.69(dd, *J*=6.56/13.80 Hz,1H)2.83(dd, *J*=6.90/14 Hz,1H)

Hg:3.29 (s,1H)

Hh:4.17 (q, *J*=7.23Hz, 2H)Hi,Hj': 5.05(dde, *J*=9.47/17.19 Hz, 4H)

Hj,Hj': 5.56(m, 1H)

5.84(m, 1H)

**RMN ¹³C**

C1/C1':14.2, 14.3

C2,C3, C4:20.0, 21.6,26.3/ C3':21.5

C5, C6:30.0, 33.9

C4',C5': 30.1,34.1

C6':37.5

C7:40.4

C7': 39.6

C8/C8',C9/C9': 53.9(2C), 60.7(2C)

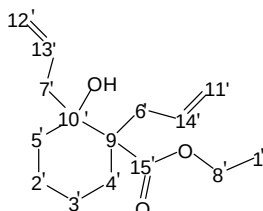
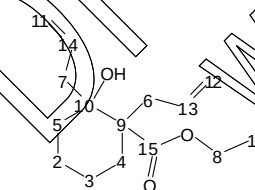
C10/C10':74.3, 74.4

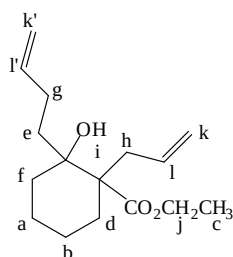
C11/11',C12/C12': 117.3,117.5, 117.6,118.2

C13/C13':133.6, 133.7

C14/C14':134.0, 134.4

C15/C15':176.5, 177.0



12 1-allyl-2-(but-3-ényl)-2-hydroxycyclohexanecarboxylated' éthyle**MM:** $C_{16}H_{26}O_3 = 266$ **Rf**= 0.74 (éluant:E/EP: 1/1)**Rdt**= 68%**IR**(cm^{-1}) : 3502,3076, 1695,1638, 1280,1225**MS(EI, 70)m/z (%)**: 220($M^+ - 46$,14), 212(10), 211(100), 192(11), 175(16), 174(14), 165(14), 159(10), 151(15), 138(15), 137(50), 135(12), 133(20),123(17),121(11),120(12),119(36), 113(10), 111(14), 109(20), 108(11), 105(13),95(42),94(36),93(28),92(10),91(36),83(16), 81(16), 79(41), 77(21), 69(10), 67(47), 65(12), 55(51), 53(12), 43(12), 41(25)**RMN ^1H**

Ha,Hb: 1.05-1.22(m, 2H)

Hc:1.25 (t, $J=7.17$ Hz,3H)

Ha,Hb, Hd,He, Hf,Hg: 1.33-1.70(m, 6H)

Hd,He, Hf,Hg: 1.76-2.06(m, 3H)

2.15-2.32(m, 1H)

Hh:2.52 (dd, $J=8.10/14.50$ Hz,1H)2.81(ddd, $J=1.40/6.85/14.07$ Hz,1H)

Hi: 3.18(s, 1H)

Hj:4.16 (q, $J=7.17$ Hz,2H)

Hk,Hk': 4.88-5.10(m, 4H)

Hl,Hl': 5.54(m, 1H)

5.79(m, 1H)

RMN ^{13}C

C1:14.3

C2,C3: 20.1,22.1

C4,C5: 26.3,27.2

C6:29.1

C7,C8: 33.9,34.8

C9,C10: 54.5,60.6

C11:74.4

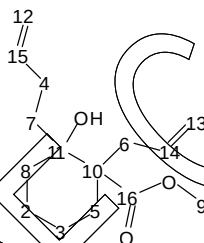
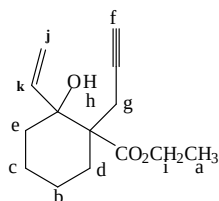
C12:114.3

C13:118.2

C14:133.7

C15:139.0

C16:176.8

**13 2-Hydroxy-1-(prop-2-ynyl)-2-vinylcyclohexanecarboxylated' éthyle****MM:** $C_{14}H_{20}O_3 = 236$ **Rf**= 0.69 (éluant:E/EP: 1/2)**Rdt**= 90%**IR**(cm^{-1}) : 3501,3086, 1700,1368, 1285**RMN ^1H** Ha:1.23 (t, $J=7.07$ Hz,3H)

Hb,Hc, Hd, He:1.35 -1.45(m, 2H)

1.55-1.70(m, 5H)

Hf: 1.93(t, $J=2.65$ Hz,1H)

Hd,He :2.15 (m, 1H)

PARTIE EXPERIMENTALE

Hg: 2.61 (dd, $J = 2.65/17.32$ Hz, 1H)

3.01 (dd, $J = 2.70/17.15$ Hz, 1H)

Hh: 3.31 (s, 1H)

Hi: 4.13 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H)

Hj: 5.10 (dd, $J = 1.65/10.79$ Hz, 1H)

5.35 (dd, $J = 1.65/17$ Hz, 1H)

Hk: 6.30 (dd, $J = 10.76/17.37$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C

C1: 14.2

C2, C3: 20.4 (2C)

C4, C5: 22.1, 26.8

C6: 34.5

C7, C8: 53.4, 61.0

C9: 70.7

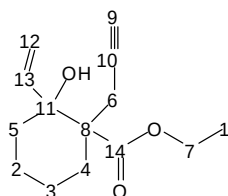
C10: 74.2

C11: 80.5

C12: 114.3

C13: 140.3

C14: 174.9



14 2-Allyl-2-hydroxy-1-(prop-2-ynyl)cyclohexanecarboxylate ethyle

MM: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3 = 214$

Rf = 0.60/0.58 (éluant: E/EP: 1/2)

Rdt = 74% (52/47)

IR (cm^{-1}): 3503, 3071, 3291, 3071, 2075, 1716, 1639, 1280

MS (EI, 70) m/z (%): 250 (M^+ , 4), 210 (15), 209 (9), 181 (13), 178 (14), 177 (100), 176 (25), 163 (75), 159 (12), 149 (13), 137 (27), 136 (28), 135 (73), 133 (41), 132 (11), 121 (13), 119 (15), 117 (15), 108 (19), 107 (26), 105 (21), 93 (34), 91 (57), 81 (10), 79 (38), 77 (30), 67 (23), 65 (20), 55 (19), 43 (40), 41 (22)

RMN ^1H

Ha: 1.30 (t, $J = 7.11$ Hz, 3H)

Hb, Hc, Hd: 1.55 - 1.85 (m, 6H)

He: 1.98 (t, $J = 2.64$ Hz, 1H)

Hf, Hg: 2.10 - 2.50 (m, 3H)

Hh: 2.69 (dd, $J = 2.27/17$ Hz, 1H)

2.80 (dd, $J = 2.39/17$ Hz, 1H)

Hf, Hg: 3.04 (d, $J = 17.49$ Hz, 1H)

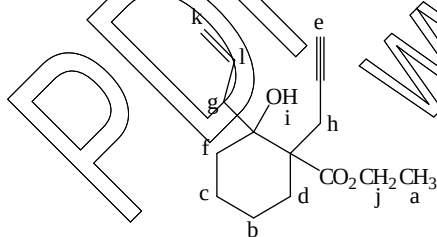
Hi: 3.11 (s, 1H)

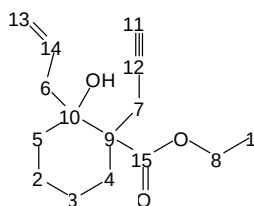
Hj: 4.15 - 4.30 (m, 2H)

Hk: 5.05 (d, $J = 16.43$ Hz, 1H)

5.09 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H)

Hi: 5.77 - 5.97 (m, 1H)



**RMN ^{13}C**

C1:14.6
 C2,C3,C4: 20.6,21.3, 23.2
 C5,C6: 35.7,40.9
 C7:54.3
 C8,C9 :61.5 , 70.9
 C10:71.7
 C11:74.3
 C12:81.0
 C13:118.4
 C14:133.6
 C15:176.1

15 2-(But-3-ényl)-2-hydroxy-1-(prop-2-ynyl)cyclohexanecarboxylated' éthyle

MM: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3 = 264$

Rf= 0.78/0.73 (éluant:E/EP: 1/1)

Rdt= 65%(71/29)

IR(cm^{-1}) : 3505,3075, 2117,1696, 1640,1309, 1283

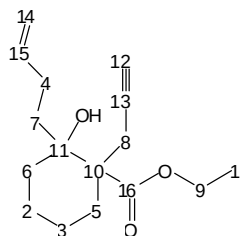
MS(EI, 70)m/z (%):264 (M^+ , 17),218 (35),209 (26),207 (18),192 (12),191 (60),190 (16),179 (13),175 (15),173 (23),167 (10),166 (40),163 (23),161 (19),160 (11),151 (10),149 (28),148 (22),147 (25),138 (26),137 (16),136 (20),135 (36),134 (10),133 (81),132 (23),131 (24), 122 (11),121 (10),119 (10),118 (11),117 (14),111 (17),108 (16),107 (27),106 (10),105 (35),104 (15),95 (26),93 (32),92 (18),91 (100),83 (13),81 (15)

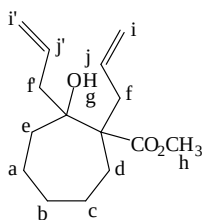
RMN ^1H

Ha:1.29 (t, $J=7$ Hz,3H)
 Hb,Hc, Hd,He: 1.55-1.81(m, 7H)
 Hf:1.92 (t, $J=3$ Hz,1H)
 Hg,He, Hg,Hh, Hi:1.95 -2.24(m, 6H)
 Hi:2.62 (dd, $J=2.65/14.4$ Hz,1H)
 Hj:3.01 (s,1H)
 Hk:4.23 (q, $J=7$ Hz,2H)
 Hl:4.92 (de, $J=10.13$ Hz,1H)
 4.99(de, $J=17.11$ Hz, 1H)
 Hm:5.78 (m,1H).

RMN ^{13}C

C1:14.24
 C2,C3: 20.3,22.1
 C4,C5: 26.8,27.1
 C6,C7: 29.1,34.9
 C8:54.4
 C9:61.1
 C10,C11: 70.5,74.0
 C12:77.3
 C13:80.7
 C14:114.5
 C15:138.7
 C16:175.8



16 1,2-diallyl-2-hydroxycycloheptanecarboxylate de méthyle**MM:** $C_{15}H_{24}O_3 = 252$ **Rf**= 0.56 (éluant:E/EP: 1/3)**Rdt**= 80%**IR**(cm^{-1}): 3561,3074, 1830,1736, 1697,1638, 1275,1230, 1199**MS**(EI, 70)m/z (%): 235($M^+ - OH$;38), 212(15), 211(100), 179(21), 175(20), 161(16), 151(46), 137(24), 133(53), 119(10), 109(13), 107(12), 105(16), 95(18), 93(10), 91(31), 83(11), 81(25), 79(22), 77(10), 69(12), 67(38), 65(14)**RMN ^1H**

Ha,Hb, Hc,Hd, He,Hf, Hf': 1.50-1.72(m, 9H)

Hd,He, Hf,Hf':

1.89(ddd, $J = 4.21/5.91/14.3$ Hz,1H)2.02(dd, $J = 6.42/14.1$ Hz,1H)2.46(dd, $J = 7.36/14$ Hz,1H)2.55(dd, $J = 8.12/14.39$ Hz,1H)2.87(dd, $J = 7.25/14$ Hz,1H)

Hg:3.52 (s,1H)

Hh:3.68 (s,3H)

Hi,Hi': 5.00-5.12(m, 4H)

Hj,Hj': 5.57(m, 1H)

5.92(m, 1H)

RMN ^{13}C

C1,C2: 19.7,19.9

C3,C4: 25.9,27.6

C5,C6, C7:32.9 (2C),34.6

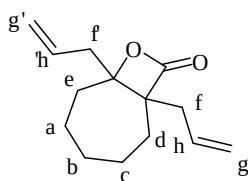
C8,C9: 41.4,51.8

C10:57.8

C11,C12: 117.6,118.4

C13,C14: 134.0,134.1

C15:177.9

16' 1,7-Diallyl-8-oxa-bicyclo[5.2.0]nonan-9-one**MM:** $C_{14}H_{20}O_3 = 236$ **Rf**= 0.70 (éluant:E/EP: 1/3)**Rdt**= 20%**IR**(cm^{-1}): 3077,1811, 1640,1210**MS**(EI, 70)m/z (%): 221($M^+ + H$,20),147 (15),73 (32),44 (28)**RMN ^1H**

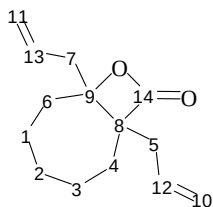
Ha,Hb: 1.51-1.63(m, 4H)

Hc,Hd, He:1.90-2.02(m, 3H)

Hd,He, Hf,Hf':1.78 (dd, $J = 7.55/14.68$ Hz,1H)

1.90-2.05(m, 2H)

2.41(dd, $J = 8.72/14.63$ Hz,1H)

2.54(dd, $J = 8.56/14.78$ Hz, 1H)

2.68-2.76(m, 2H)

Hg, Hg': 5.06-5.18(m, 4H)

Hh, Hh': 5.73-5.87(m, 2H)

RMN ^{13}C

C1, C2: 23.2(2C)

C3, C4: 30.2(2C)

C5, C6: 34.28, 35.0

C7: 39.6

C8: 62.4

C9: 87.1

C10, C11: 118.9

C12, C13: 132.0

C14: 173.9

17a 1-Allyl-2-(but-3-ényl)-2-hydroxycycloheptanecarboxylate de méthyle (dia maj)**MM:** $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3 = 330$ **Rf**= 0.57 (éluant: E/EP: 1/3)**Rdt**= 80%**IR(cm^{-1}):** 3510, 3074, 1719, 1638, 1217

MS(EI, 70)m/z (%): 234 ($\text{M}^+ - \text{MeOH}$, 9), 211(65), 207(12), 206(10), 193(10), 191(10), 190(10), 189(46), 188(11), 183(12), 179(17), 178(10), 177(14), 165(16), 164(11), 163(13), 161(18), 152(11), 150(12), 149(27), 148(13), 147(24), 137(30), 136(31), 135(17), 134(13), 133(47), 127(12), 124(11), 123(29), 122(16), 121(16), 119(18)

RMN ^1H

Ha, Hb, Hc, Hd, He: 1.50-1.70(m, 10H)

Hf, Hg: 1.80-2.35(m, 4H)

Hh: 2.48(dd, $J = 7.50/14.13$ Hz, 1H)2.87(dd, $J = 7.18/14$ Hz, 1H)

Hi: 3.46(s, 1H)

Hj: 3.69(s, 3H)

Hk: 4.59-5.1(m, 4H)

Hl: 5.56(m, 1H)

5.79(m, 1H)

RMN ^{13}C

C1, C2, C3: 19.7, 20.0, 25.7

C4, C5: 27.5, 27.7

C6: 31.3

C7, C8: 34.5, 35.8

C9: 51.8

C10: 58.2

C11: 77.3

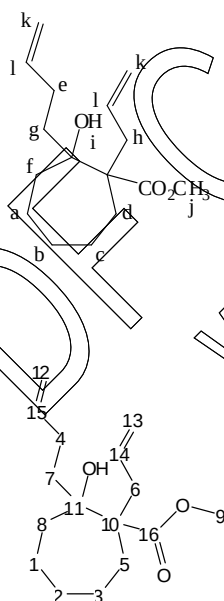
C12: 114.3

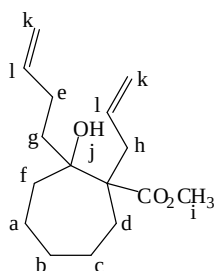
C13: 118.3

C14: 134.1

C15: 139.0

C16: 178.1



17b 1-Allyl-2-(but-3-ényl)-2-hydroxycycloheptanecarboxylate de méthyle (dia min)**MM:** $C_{16}H_{26}O_3 = 330$ **Rf**= 0.50 (éluant:E/EP: 1/3)**Rdt**= 20%**MS(EI, 70)m/z (%)**: 234(M^+ -MeOH,10), 211(68), 207(12), 206(11), 193(18), 191(11), 189(30), 188(10), 179(19), 177(19), 173(10), 165(11), 164(16), 163(13), 162(12), 152(13), 151(43), 150(13), 149(28), 148(17), 147(20), 138(12), 137(31), 136(34), 135(16), 134(14), 133(52), 127(12), 124(10), 122(13), 121(18), 119(13), 111(15), 109(37), 108(20), 107(31), 105(27), 97(12), 96(10), 95(50), 94(17), 93(39), 92(11), 91(44), 83(27), 82(14), 81(54), 80(19), 79(56), 77(29), 69(17), 68(11), 67(94), 65(23)**RMN ^1H**

Ha,Hb, Hc,Hd, He:1.30 -1.72(m, 10H)

Hf,Hg, Hh:1.79 -2.34(m, 5H)

Hh:2.80 (dd, $J=7/13.73$ Hz, 1H)

Hi:3.68 (s, 3H)

Hj:4.13 (s, 1H)

Hk:4.91 -5.10(m, 4H)

Hl:5.71 (m, 1H)

5.84(m, 1H)

RMN ^{13}C

C1,C2: 22.3,23.8

C3,C4: 26.1,27.6

C5,C6: 30.5,33.6

C7,C8: 36.5(2C)

C9:51.4

C10:58.6

C11:77.3

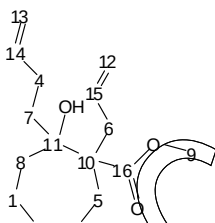
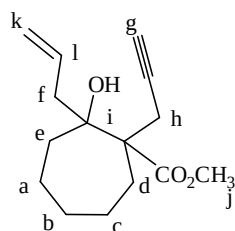
C12:114.2

C13:117.5

C14:134.8

C15:139.4

C16:178.0

**18a 2-Allyl-2-hydroxy-1-(prop-2-ynyl)cycloheptanecarboxylate de méthyle****MM:** $C_{15}H_{22}O_3 = 250$ **Rf**= 0.40 (éluant:E/EP: 1/2)**Rdt**= 60 %**IR(cm^{-1})**: 3471,3076, 1700,1274, 1200,998**MS(EI, 70)m/z (%)**: 209(M^+ - 41,35), 192(13), 191(73), 190(15), 179(10), 178(12), 177(100), 150(12), 149(57), 147(23), 146(13), 135(13), 133(12), 131(19), 121(16)**RMN ^1H**

Ha,Hb, Hc,Hd, He,Hf: 1.40-1.74(m, 10H)

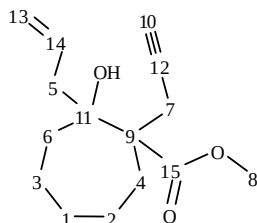
Hg:1.92 (t, $J=3$ Hz, 1H)He,Hf, Hh:2.28 (dd, $J=6.83/16.40$ Hz, 1H)2.53(dd, $J=2.45/16.80$ Hz, 1H)

2.56(m, 1H)

3.08(ddd, $J=1.47/2.85/17$ Hz, 1H)

Hi:3.22 (s, 1H)

PARTIE EXPERIMENTALE



Hj:3.73 (s,3H)
Hk:5.07 (dd, $J=10/16.80$ Hz, 2H)
Hl:5.87 (m,1H)
RMN ^{13}C
C1,C2, C3:19.8, 20.2,21.1
C4,C5, C6:25.9, 28.1,33.3
C7:41.5
C8,C9: 52.2,57.6
C10,C11: 70.4(2C)
C12:81.1
C13:118.2
C14:133.5
C15:176.9

19 2-(But-3-ényl)-2-hydroxy-1-(prop-2-ynyl)cycloheptanecarboxylate de méthyle

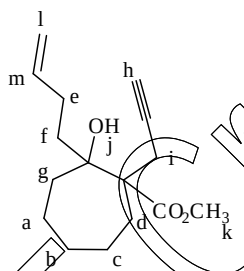
MM: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3 = 264$

Rf= 0.47/0.40 (éluant:E/EP: 1/3)

Rdt= 55% (80/20)

IR (cm^{-1}) : 3487, 3073, 3295,2116, 1739,1702, 1640,1272, 1200

MS(EI, 70) m/z(%) : 264(M^+ ,14), 232(18), 209(46), 207(18), 206(22), 205(100), 204(12), 187(37), 178(12), 177(69), 175(13), 166(14), 163(22), 162(13), 161(21), 159(11), 150(13), 149(49), 148(17), 147(45), 146(23), 145(30), 135(26), 134(10), 133(20), 131(24), 121(27), 119(24), 117(15), 111(11), 109(12)

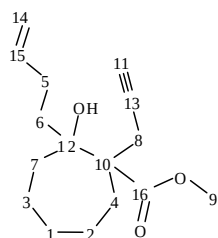


RMN ^1H

Ha,Hb, Hc,Hd, He,Hf, Hg: 1.15-1.57 (m, 6H)
1.62-1.74(m, 2H)
1.83-1.89(m, 2H)
Hh:1.92 (t, $J=2.68$ Hz,1H)
Hd,He, Hf,Hg :2.21 -2.42(m, 4H)
Hi:2.55 (dd, $J=2.65/17.07$ Hz,1H)
3.10(dd, $J=2.65/17.12$ Hz,1H)
Hj:3.21 (s,1H)
Hk:3.75 (s,3H)
Hl:4.9 0-5.10(m, 2H)
Hm: 5.80(m, 1H)

RMN ^{13}C

C1,C2, C3:19.9, 20.0,20.9
C4,C5,: 25.6, 27.9
C6,C7, C8:31.4, 36.0,36.3
C9,C10: 52.3, 58.0
C11: 65.8
C12: 70.5
C13: 80.9
C14: 114.5
C15: 138.7
C16:177.2



Procédure générale decyclisation par métathèse

Dans un monocolde 25ml (ou dans un tube de Schlenk) surmonté d'un réfrigérant, muni d'une agitation magnétique et placé sous atmosphère d'argon, nous introduisons (0.39 mmole) de β -cyclohexanolester dialkylé dans 2ml de CH_2Cl_2 / toluène anhydre, nous ajoutons 5/10 mole % de catalyseur dissous dans 2 ml de CH_2Cl_2 / toluène. Après 1/3 h d'agitation à 20°C/80°C le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient d'éther - éther de pétrole.

22 7a-hydroxy-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-indene-3a-carboxylate de méthyle

MM: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3 = 196$

Rf = 0.44 (éluant: E/EP: 1/1)

Rdt = 88%

IR (cm^{-1}): 3537, 3024, 1728, 1639, 1307, 1176, 1087

MS (EI, 70) **m/z** (%): 196 (M^+ , 5), 178 (16), 142 (46), 137 (19), 127 (13), 120 (18), 119 (100), 118 (32), 117 (16), 110 (28), 92 (11), 91 (81), 81 (10), 79 (20), 77 (20), 67 (13), 65 (13), 55 (15)

RMN ^1H

Ha, Hb, Hc: 1.63-1.92 (m, 5H)

Hc, He, He': 1.93 (d, $J = 10$ Hz, 1H)

2.16 (dd, $J = 6.23/14$ Hz, 1H)

Hd, He, He': 2.19-2.30 (m, 2H)

He, He': 2.68 (ddd, $J = 2.46/6.85/18$ Hz, 1H)

2.78 (ddd, $J = 2.41/6.8/17.50$ Hz, 1H)

Hf: 3.60 (s, 3H)

Hg: 5.59-5.66 (m, 1H)

5.73-5.80 (m, 1H)

RMN ^{13}C

C1: 20.6

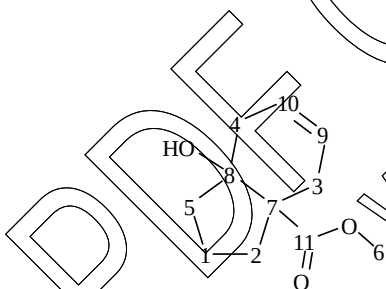
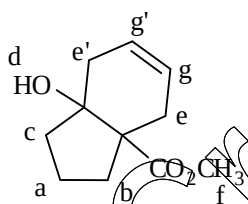
C2, C3, C4, C5: 31.6, 33.8, 35.3 (2 C)

C6, C7: 51.8, 55.9

C8: 80.0

C9, C10: 125.4 (2 C)

C11: 176.2

**23 8a-hydroxy-1,2,3,3a,4,7,8,8a-octahydroazulele-3a-carboxylate de méthyle**

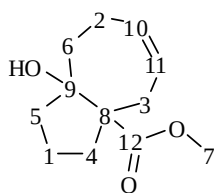
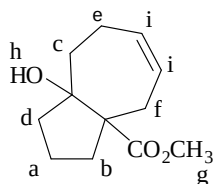
MM: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3 = 210$

Rf = (éluant : E/EP: 1/1)

Rdt = 80%

IR (cm^{-1}): 3518, 3070, 1728, 1641, 1315, 1194.

MS (EI, 70) **m/z** (%): 210 (M^+ , 18), 193 (34), 192 (30), 160 (15), 151 (22), 134 (39), 133 (100), 132 (77), 131 (19), 119 (12), 117 (35), 107 (10), 105 (24), 104 (20), 93 (12), 91 (42), 81 (10), 79 (22), 77 (15), 67 (16), 65 (10), 55 (13), 53 (10), 43 (10), 41 (10)

**RMN ¹H**

Ha,Hb: 1.55-1.82(m, 4H)

Hc,Hd: 1.85-2.05(m, 3H)

He,Hf: 2.20(dd, $J=2.96/13.7$ Hz, 1H)

2.29-2.50(m, 4H)

Hg: 3.61 (s, 3H)

Hh: 3.71 (s, 1H)

Hi: 5.60-5.80(m, 2H)

RMN ¹³C

C1,C2: 19.4, 21.9

C3,C4: 29.4, 32.6

C5,C6: 36.1, 40.7

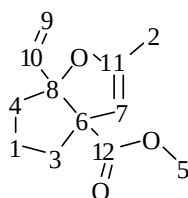
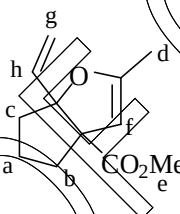
C7,C8: 51.3, 58.7

C9: 83.2

C10: 129.5

C11: 131.5

C12: 175.7

24 2-Methyl-6a-vinyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-3a-carboxylate de méthyle**MM:** C₁₂H₁₆O₃ =**Rf=** (éluant: E/EP: 1/1)**Rdt=** 88%**RMN ¹H**

Ha,Hb, Hc: 1.64-1.72(m, 4H)

Hd: 1.77(d, $J=0.88$ Hz, 3H)

He,Hc: 1.80-1.87(m, 2H)

He: 3.56 (3H, s)

Hf: 4.39(me, 1H)

Hg: 5.01(dd, $J=1.39/10.61$ Hz, 1H)5.22(dd, $J=1.39/17.18$ Hz, 1H)Hh: 5.76(dd, $J=10.61/17.18$ Hz, 1H)**RMN ¹³C**

C1: 13.2

C2: 23.9

C3, C4: 38.7, 40.0

C5, C6: 51.7, 68.5

C7, C8: 98.4, 98.6

C9: 113.9

C10: 137.2

C11: 155.8

C12: 174.5

25 7a-hydroxy-5-vinyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-indene-3a-carboxylatede méthyle**MM:** $C_{13}H_{19}O_3 = 223$ **Rf**= 0.68/0.62 (éluant:E/EP: 1/1)**Rdt**= 81%(60/40)**MS(EI, 70)m/z (%)**: 190(M^+ - 33,14), 163 (40), 162 (39), 151 (18), 151 (18), 149 (10), 148 (10), 147 (44), 145 (19), 121 (35), 120 (15), 119 (100), 118 (11), 117 (13), 107 (13), 105 (20), 93 (20), 92 (10), 91 (74), 79 (31), 77 (27), 65 (14), 51 (11), 50 (10), 43 (59), 41 (12)**RMN ^1H**

Ha,Hb, Hc,Hd: 1.70-2.00(m, 7H)

Hb,Hc, Hd,He: 2.10-2.25(m, 2H)

2.25-2.36(m, 2H)

Hf: 2.73 (d, $J=18$ Hz, 1H)2.95(d, $J=17.19$ Hz, 1H)

Hg: 3.57 (s, 3H)

Hh: 4.96 (d, $J=10.95$ Hz, 1H)5.14(d, $J=17.57$ Hz, 1H)

Hi: 5.63 (m, 1H)

Hj: 6.37 (dd, $J=10.76/17.61$ Hz, 1H)**RMN ^{13}C**

C1: 21.0

C2: 29.9

C3,C4: 33.6, 34.9, 35.6

C6,C7: 51.8, 56.3

C8: 80.3

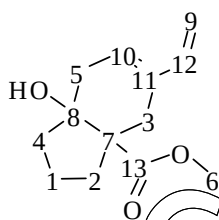
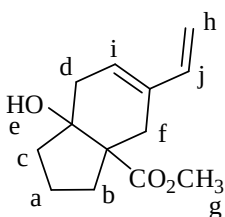
C9: 111.3

C10: 127.1

C11: 135.9

C12: 138.8

C13: 175.9

**26 6a-(but-3-enyl)-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-3a-carboxylatede méthyle****MM:** $C_{14}H_{20}O_3 = 236$ **Rf**= 0.75 (éluant:E/EP: 1/2)**Rdt**= 94%(79/21)**IR(cm^{-1})**: 3055, 1729.7, 1641, 1261**MS(EI, 70)m/z (%)**: 218(M^+ - 18,24), 191 (76), 190 (10), 175 (10), 173 (18), 166 (24), 163 (10), 149 (21), 148 (15), 147 (14), 145 (10), 138 (14), 136 (12), 135 (20), 134 (17), 133 (100), 132 (12), 131 (23), 121 (18), 119 (10), 108 (14), 107 (18), 105 (23), 95 (15), 93 (21), 91 (71), 81 (10), 79 (28), 77 (22), 67 (19), 65 (13), 55 (16), 43 (35), 41 (16)**RMN ^1H**

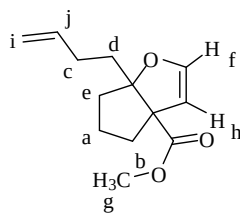
Ha,Hb, Hc: 1.15-1.30(m, 3H)

Ha,Hb, Hd,He: 1.52-1.75(m, 4H)

Hf: 1.78 (s, 3H)

He: 2.03 (d, $J=7.92$ Hz, 1H)

PARTIE EXPERIMENTALE

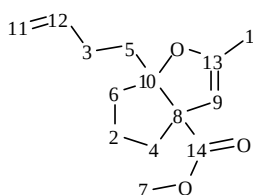


Hc:2.12 (dd, $J=4.96/11.46$ Hz, 1H)
Hd:2.23 (dd, $J=6/13.06$ Hz, 1H)
Hg:3.68 (s, 3H)
Hh:4.44 (s, 1H)
Hi:4.90 (dd, $J=1.3/10.2$ Hz, 1H)
4.90(dd, $J=1.3/10.2$ Hz, 1H)
Hj:5.80 (dd, $J=6.6/10/17.1$ Hz, 1H)

RMN2D voir texte

RMN ^{13}C (avec DEPT)

C1:13.7
C2:24.1
C3:29.6
C4:35.4
C5:39.4
C6:39.9
C7:51.9
C8:66.6
C9:98.8
C10:99.8
C11:114.3
C12:138.7
C13:155.8
C14:175.5



28a 8a-Hydroxy-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-4a-carboxylated 'éthyle diamaj

MM: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 224$

Rf= 0.64 (éluant:E/EP: 1/1)

Rdt= 62%

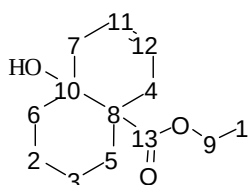
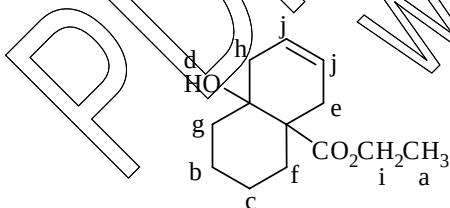
MS(EI, 70) m/z (%): 224(M^+ , 11), 207(15), 206(24), 170(19), 151(35), 150(16), 141(17), 134(15), 133(100), 132(79), 124(23), 123(13), 107(11), 104(15), 92(11), 91(80), 79(20), 77(18), 68(10), 67(25), 65(10), 55(11)

RMN ^1H (RMN2D)

Ha:1.21 (t, $J=7$ Hz, 3H)
Hb,Hc:1.50 -1.61(m, 4H)
Hd:1.64 (s, 1H)
Hg:1.70 (dd, $J=4.11/10\text{Hz}$, 1H)
Hf,He:1.75 -1.95(m, 3H)
Hh:2.13 (dd, $J=5.11/13.74\text{Hz}$, 1H)
Hg:2.20 (l, 1H)
He:2.43 (dd, $J=5.60/18.1\text{Hz}$, 1H)
Hh: 2.82(ddt, $J=1.89/6.20/18$ Hz, 1H)
Hi:4.09 (m, 2H)
Hj:5.53 -5.63(m, 2H)

RMN ^{13}C

C1:14.1
C2,C3: 21.3,22.8



PARTIE EXPERIMENTALE

C4:32.1
C5: 33.1
C6:34.2
C7:38.4
C8:49.5
C9: 60.1
C10:70.1
C11,C12: 124.8,125.2
C13:174.9

28b 8a-Hydroxy-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphtalene-4a-carboxylate d'éthyle diamin

MM: $C_{13}H_{20}O_3 = 224$

Rf= 0.71 (éluant:E/EP: 1/1)

Rdt= 38%

MS(EI, 70)m/z (%): 225($M^+ + H$,9), 208(11), 207(88), 206(26), 171(100), 141(37), 133(66),132 (32),124 (47),123 (25),79 (15),77 (14),68 (16),67 (19),65 (10)

RMN ^1H

Ha:1.23 (t, $J=7Hz$, 3H)

Hb,Hc, Hd,He, Hf,Hg:

1.43-1.56(m, 6H)

1.70-1.77(m, 1H)

1.95-2.05(m, 1H)

2.10-2.30(m, 3H)

2.54(dd, $J=2.46/17 Hz$,1H)

Hh:4.15 (qd, $J=1.14/7.11 Hz$,2H)

Hi:4.45 (s,1H)

Hj:5.53 (d,2H)

RMN ^{13}C

C1:14.8

C2,C3: 22.5(2 C)

C4,C5: 31.4(2 C)

C6:35.7

C7:49.9

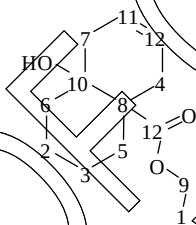
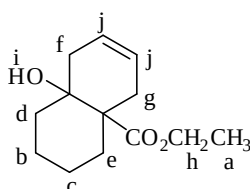
C8:61.5

C9:71.4

C10:78.0

C11,C12: 122.9(2 C)

C13:178.6



29 -9a-hydroxy-2,3,4,4a,5,8,9,9a-octahydro-1H-benzo[7]annulene-4a-carboxylate d'éthyle

MM: $C_{14}H_{22}O_3 = 238$

Rf= 0.76 (éluant:E/EP: 1/1)

Rdt= 85%

IR(cm^{-1}): 3519, 3024, 1729,1452, 1309,1187

MS(EI, 70)m/z (%): 221($M^+ - 17$,44), 220(31), 193(12), 191(16), 174(16), 171(11), 170(100),165 (20),164 (21),149 (12),148 (25), 147(97), 146(83), 145(19), 141(18),136 (13),

PARTIE EXPERIMENTALE

135(16), 131(31), 125(11), 124(16), 123(20), 121(12), 120(14), 119(26), 118(15), 117(17), 107(14), 105(41), 104(13), 95(17), 93(18), 92(14), 91(62), 81(21), 79(39), 78(12), 77(33)

RMN ¹H

Ha:1.19 (t, *J*=7 Hz,3H)

Hb,H c,Hd, He:1.27 -1.32(m, 3H)

1.48-1.65(m, 4H)

Hd,He, Hf,Hg, Hh:

1.74(dd, *J*=3.34/13.11 Hz,2H)

1.93(dd, *J*=8.26/14 Hz,1H)

2.23-2.36(m, 2H)

2.45-2.58(m, 1H)

Hh:2.75(ddt, *J*=2/7.67/14.27 Hz,1H)

Hi:4.08 (qd, *J*=1.87/7 Hz,2H)

Hj:5.28 (s,1H)

Hk:5.58 -5.69(m, 1H)

5.77-5.88(m, 1H)

RMN ¹³C

C1:15.2

C2,C3, C4:21.1, 21.8,22.9

C5,C6: 33.0,33.4

C7,C8: 36.8,37.8

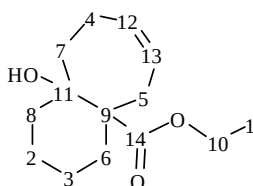
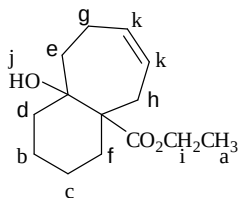
C9:53.2

C10:65.8

C11:73.9

C12,C 13:129.6, 133.5

C14:174.3



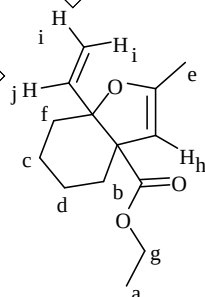
30/31 2-Methyl-7a-vinyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-3a-carboxylate d'ethyle

MM: C₁₄H₂₀O₃ =236

Rf= 0.62 (éluant E/EP: 1/2)

Rdt= 93%(80-20)

MS(EI, 70)m/z (%): MS(EI, 70)m/z (%):236 (M⁺,11), 133(38), 134(35),135 (35),136 (12),144 (16),145 (36),147 (44),148 (14),151 (11),161 (27),162 (81),163 (100),164 (16),91 (90),92 (22),93 (32),94 (13),95 (30),97 (14),104 (11),105 (38),106 (22),107 (36),108 (11),111(17), 117(20), 119(39), 120(34),121 (34),123 (17),50 (13),51 (18),53 (19),55 (82),65 (40),67 (42),69 (13),70 (16),77 (55),78 (13),79 (63),81 (14),83 (21).



RMN ¹H

Ha:1.25 (t, *J*=7.17 Hz,3H)

Ha':1.21 (t, *J*=7.18 Hz,3H)

Hb/b',Hc/c', Hd/d':1.46 -1.61(m, 6H)

1.72-1.79(m, 3H)

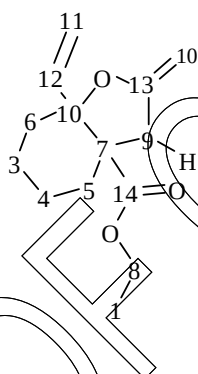
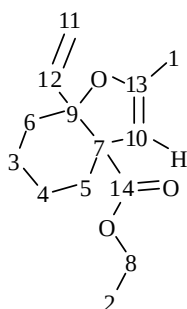
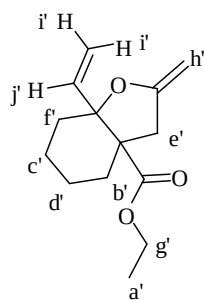
He:1.81 -1.84(l, 3H)

Hf':1.85 -1.94(m, 2H)

Hf:2.26 (d, *J*=15.68 Hz,1H)

2.98(d, *J*=15.49Hz, 1H)

PARTIE EXPERIMENTALE



Hh':3.37 (s,1H)
Hg:4.07 (q, $J=7.18$ Hz,2H)
Hg:4.13 (q, $J=7.18$ Hz,2H)
Hh':4.31 (s,1H)
Hh:4.66 (s,1H)
Hi':5.00 (dd, $J=1.32/10.76$ Hz,1H)
Hi:5.07 (dd, $J=1.33/10.76$ Hz,1H)
Hi':5.23 (dd, $J=1.32/17.30$ Hz,1H)
Hi:5.30 (dd, $J=1.51/17$ Hz,1H)
Hj:5.77 (dd, $J=10.76/16.55$ Hz,1H)
Hj':5.81 (dd, $J=10.95/17.50$ Hz,1H)

RMN ^{13}C

C1,C2: 13.7,14.1
C3,C4: 20.16,21.2
C5:31.7
C6:39.1
C7:60.4
C8:60.6
C9:85.1
C10:101.8
C11:114.8
C12:139.2
C13:159.7
C14:172.7

RMN ^{13}C

C1:13.7
C2:18.3
C3:30.1
C4:31.5
C5:32.8
C6:51.6
C7:59.2
C8:60.6
C9:81.5
C10:87.5
C11:113.3
C12:139.2
C13:154.3
C14: 173.9

32a 8a-hydroxy-6-vinyl-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydronaphthalene-4a-carboxylate d'éthyle dia-1

MM: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3 = 250$

Rf= 0.72 (éluant:E/EP: 1/1)

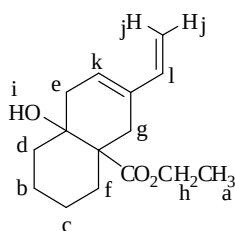
Rdt= 50%

IR(cm^{-1}): 3532.8,3086, 1720.8,1642.6, 1303.3.

MS (EI, 70) m/z (%): 250 (M^+ , 32), 233 (28), 204 (22), 189 (18), 186 (48), 177 (58), 176 (59), 161 (24), 160 (19), 159 (100), 158 (21), 149 (12), 148 (18), 147 (21), 141 (14), 133 (26), 132 (10), 131 (19), 129 (12), 124 (23), 119 (23), 117 (47), 115 (11), 107 (11), 105 (15), 93 (10), 91 (33), 79 (25), 77 (22), 67 (18), 53 (11), 41 (11)

RMN ^1H

PARTIE EXPERIMENTALE



Ha:1.16 (t, $J=7$ Hz, 3H)
Hb,Hc: 1.51-1.65(m, 4H)
Hd,He, Hf:1.71 (dd, $J=4.13/13.34$ Hz, 1H)
1.79(dd, $J=3.40/13.34$ Hz, 1H)
1.83-1.90(m, 1H)
2.10(dd, $J=6.53/18.59$ Hz, 1H)
2.10-2.40(m, 2H)
Hg:2.66 (d, $J=17.06$ Hz, 1H)
2.92(d, $J=18.71$ Hz, 1H)
Hh:4.05 (q, $J=7.17$ Hz, 2H)
Hi:4.51 (s, 1H)
Hj:4.90 (d, $J=10.73$ Hz, 1H)
5.10(d, $J=17.47$ Hz, 1H)
Hk:5.58 (t, $J=4.76$ Hz, 1H)
Hl:6.29 (dd, $J=11/18$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C

C1:14.0
C2,C3: 21.2(2C)
C4,C5: 31.7(2C)
C6:34.0
C7:39.0
C8:49.3
C9:60.0
C10:70.1
C11:110.7
C12:126.6
C13:134.1
C14:139.0
C15:174.6

dia-2

32b 8a-hydroxy-6-vinyl-1,2,3,4,4a,5,8a-octahydronaphthalene-4a-carboxylate d'éthyle

MM: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3 = 250$

Rf= 0.50 (éluant: E/EP: 1/4)

Rdt=50 %

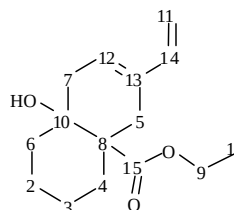
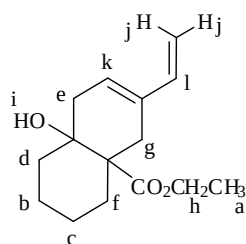
MS(EI, 70)m/z (%): 250(M^+ , 47), 204(31), 189(25), 187(10), 186(65), 177(86), 176(85), 175(12), 161(33), 160(18), 159(100), 158 (31), 149 (18), 148 (27), 147 (34), 141 (15), 135 (11), 134 (15), 133 (31), 132 (13), 131 (27), 124 (23), 119 (31), 117 (52), 115 (19), 107 (13), 106 (13), 105 (19), 95 (13), 93 (18), 91 (49), 81 (10), 79 (35), 78 (12), 77 (35), 67 (27), 65 (20), 55 (16), 51(13), 41(14)

RMN ^1H

Ha:1.24 (t, $J=7.18$ Hz, 3H)
Hb,Hc, Hd,He, Hf:1.46 -1.60(m, 6H)
Hd,He, Hf:1.70 -1.85(m, 2H)

1.95-2.10(m, 1H)

PARTIE EXPERIMENTALE



2.30-2.45(m, 3H)

Hg:2.65 (d, $J=17$ Hz,1H)

Hh:4.17 (q, $J=7.14$ Hz,1H)

Hi:4.45 (s,1H)

Hj:4.92 (d, $J=10.76$ Hz,1H)

5.05(d, $J=17.57$ Hz,1H)

Hk:5.59 (l,1H)

Hl:6.32 (dd, $J=10.59/18$ Hz,1H)

RMN ^{13}C

C1:13.9

C2,C3: 22.2(2 C)

C4,C5: 30.7(2 C)

C6:34.0

C7:39.0

C8:49.0

C9:60.8

C10:70.7

C11:110.5

C12:126.6

C13:132.3

C14:138.9

C15:178.4

33 7a-(but-3-enyl)-2-methyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-3a-carboxylate d'éthyle

MM: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3=264$

Rf= 0.90 (éluant:E/EP: 1/2)

Rdt= 92%

IR(cm^{-1}): 3040,1728, 1695,1643, 1369

MS(EI, 70 m/z (%): 264(M^+ ,13), 218(18), 209(47), 192(15), 191(100), 190(15), 173(11), 163(42), 149(16), 147(21), 137(23), 136(19), 135(31), 133(45), 121(13), 119(12), 108(19), 107(11), 105(21), 95(10), 93(17), 91(39), 79(21), 77(15), 67(11), 55(13),43 (40)

RMN ^1H

Ha:1.25 (3H,t, $J=7$ Hz)

Hb,Hc: 1.32-1.64(4H, m)

Hd:1.78 (3H,d, $J=1.13$ Hz)

He,Hf, Hg,Hh: 1.82-2.20(7H, m)

Hh:2.33 (1H,d, $J=16\text{Hz}$)

Hi:4.13 (2H,qd, $J=2.27/7.16$ Hz)

Hj:4.72 (1H,l)

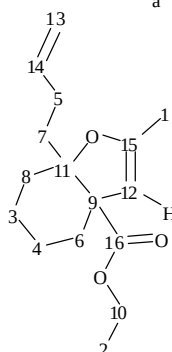
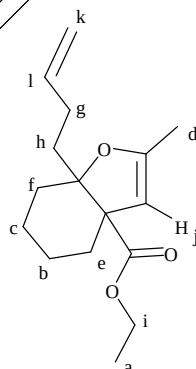
Hk:4.86 -5.01(2H, m)

Hl:5.75 (ddt, $J=6.48/10.38/16.96\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C

C1,C2: 13.8,14.2

C3,C4:18.4, 19.23



PARTIE EXPERIMENTALE

C5:27.7
C6:29.1
C7,C8: 34.1,35.4
C9,C10: 59.2,60.4
C11:87.5
C12:102.5
C13:114.0
C14:139.0
C15:153.4
C16:174.5

35 9a-Hydroxy-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-1H-benzo[7]annulene-4a-carboxylate de méthyle

MM: C₁₃H₂₀O₃ =224

Rf= 0.50 (éluant:E/EP: 1/3)

Rdt= 93 % (80/20) **solide blanc**

IR(cm⁻¹): 3597,3542, 1731,1656, 1351,1329, 1308,1275, 1236.

MS(EI, 70)m/z (%): 207(M⁺, 44), 206(32), 170(100), 165(13), 164(12),148 (22),147 (47),146 (39),142 (15),138 (65),137 (11),121 (13),110 (22),109 (11),107 (16),105 (21),95 (12),93 (13),91 (46),82 (28)

RMN¹H

Ha, Hb, Hc:1.26-1.59(m, 6H)

Hd:1.61 (s,1H)

He,Hf, Hg,Hh: 1.70(dd, *J*=6.68/14Hz, 2H)

1.90(d, *J* =18.90 Hz,1H)

1.97-2.10(m, 1H)

2.18-2.29(m, 2H)

2.43(dd, *J*=5.38/17.81Hz, 1H)

Hf,Hh: 2.80(ddt, *J*=2.04/6.12/18.92 Hz,1H)

Hi:3.62 (s,3H)

Hj:5.50-5.64 (m,2H)

RMN¹³C

C1,C2, C3:19.4, 22.2,24.9

C4:31.6

C5:34.8

C6:39.8

C7:40.1

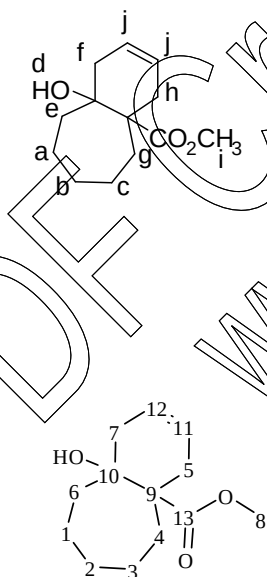
C8:51.3

C9:53.0

C10:71.7

C11:125.2

C12:175.6



36 -10a-hydroxy-1,2,3,4,5,5a,6,9,10,10a-decahydroheptalene-5a-carboxylate de méthyle

PARTIE EXPERIMENTALE

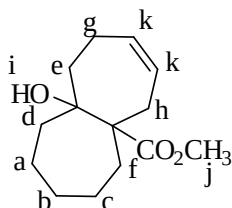
MM: $C_{14}H_{22}O_3 = 238$

Rf= 0.50 (éluant:E/EP: 1/3)

Rdt= 82 %

IR(cm^{-1}): 3459, 2696, 1729, 1642, 1262, 1198.

MS(EI, 70)m/z (%): 239($M^+ + H$, 1), 221(12), 220(36), 206(14), 205(21), 188(20), 179(21), 178(22), 177(14), 170(53), 166(22), 163(14), 162(13), 161(100), 160(66), 159(14), 156(11), 151(15), 150(18), 149(21), 146(10), 145(20), 142(21), 139(14), 138(44), 137(24), 136(12), 135(21), 133(26), 132(20), 131(21), 123(13), 121(19), 120(10), 119(23), 118(13), 117(16), 111(13), 110(27), 109(25), 108(11), 107(24), 106(15), 105(35), 104(21)



RMN ^1H

Ha, Hb: 1.32-1.45(m, 4H)

Hc, Hd, He, Hf: 1.53-1.70(m, 4H)

Hd, He, Hf, Hg, Hh: 1.74 (dd, $J = 2.24/11$ Hz, 1H)

1.87(d, $J = 7.27$ Hz, 1H)

1.92(d, $J = 7.12$ Hz, 1H)

2.08(d, $J = 7.81$ Hz, 1H)

Hi: 2.10 (s, 1H)

Hd, He, Hf, Hg, Hh: 2.14(d, $J = 8.74$ Hz, 1H)

2.23(d, $J = 11$ Hz, 1H)

2.30(d, $J = 11$ Hz, 1H)

3.23(d, $J = 16$ Hz, 1H)

Hj: 3.72 (s, 3H)

Hk: 5.53-5.61(m, 1H)

5.93-6.04(m, 1H)

RMN ^{13}C

C1, C2, C3, C4: 21.5, 23.7, 24.6, 25.1

C5: 33.5

C6: 35.6

C7, C8: 40.4, 43.0

C9: 51.2

C10: 58.9

C11: 72.7

C12: 126.8

C13: 134.6

C14: 176.2

36 10a-hydroxy-1,2,3,4,5,5a,6,9,10,10a-decahydroheptalene-5a-carboxylate de méthyle

MM: $C_{14}H_{22}O_3 = 238$

Rf= 0.37 (éluant:E/EP: 1/3)

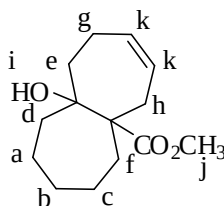
Rdt= 80 %

IR(cm^{-1}): 3493, 1702, 1270, 1198

MS(EI, 70)m/z (%): 221($M^+ - 17$, 12), 220(36), 206(14), 205(21), 188(20), 179(21), 178(22), 177(14), 170(53), 166(22), 163(14), 162(13), 161(100), 160(66), 159(14), 156(11),

PARTIE EXPERIMENTALE

151(15), 150(18), 149(21), 145(20), 142(21), 139(14), 138(44), 137(24), 136(12), 135(21), 133(26), 132(20), 131(21), 123(13), 121(19), 119(23), 118(13), 117(16), 111(13), 110(27), 109(25), 108(11), 107(24), 106(15), 105(35), 104(21), 97(12), 95(27), 94(16), 93(39), 92(15), 91(63), 87(13), 83(26), 82(23), 81(41), 80(17), 79(69), 78(17), 77(47)



RMN ¹H

Ha,Hb,Hc: 1.17-1.73(m, 6H)

Hd,He, Hf,Hg, Hh:

1.66-1.77 (m, 3H)

1.80-1.92(m, 1H)

2.99(dd, *J* = 8.24/14.09 Hz, 1H)

Hi: 2.16(s, 1H)

Hd,He, Hf,Hg, Hh:

2.17-2.28(m, 2H)

2.36-2.48(m, 2H)

2.90(dd, *J* = 5.40/14.36 Hz, 1H)

Hj: 3.62(s, 3H)

Hk: 5.55-5.65(m, 1H)

5.78-5.88(m, 1H)

RMN ¹³C

C1,C2, C3,C4: 20.4(2C), 22.2, 22.7

C5,C6: 26.7(2C)

C7:32.1

C8:32.8

C9:51.7

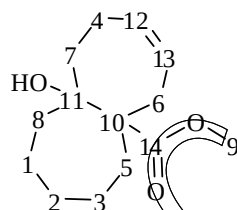
C10:56.0

C11:77.3

C12:128.5

C13:133.1

C14:179.8



37 9a-hydroxy-3-vinyl-4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-1H-benzo[7]annulene-4a-carboxylate de méthyle

MM: C₁₅H₂₁O₃ = 249

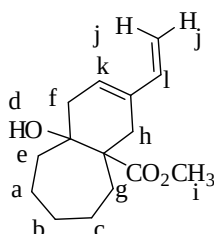
R_f = 0.57 (éluant: E/EP: 1/3)

R_{dt} = 88%

MS(EI, 70) m/z (%): m/z(%) = 250 (M⁺, 11), 233(20), 232(45), 218(13), 200(22), 191(13), 190(21), 175(14), 174(14), 173(79), 172(17), 171(12), 170(100), 162(12), 161(12)

RMN ¹H

Ha,Hb, Hc: 1.50-1.81(m, 6H)

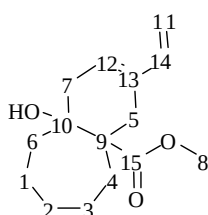


PARTIE EXPERIMENTALE

Hd:1.60 (s,1H)
 He,Hf, Hg:1.94-2.29(m, 6H)
 Hh:2.62 (d, $J=17.19$ Hz,1H)
 2.91(d, $J=19.64$ Hz,1H)
 Hi:3.57 (s,3H)
 Hj:4.90 (d, $J=10.70$ Hz,1H)
 5.08(d, $J=17.59$ Hz,1H)
 Hk:5.51-5.56(m,1H)
 Hl:6.26 (dd, $J=10.75/17.80$ Hz,1H)

RMN ^{13}C

C1,C2, C3:19.4, 22.2,24.8
 C4:31.6
 C5:33.5
 C6:39.5
 C7:40.7
 C8:51.3
 C9:52.9
 C10:71.7
 C11:110.8
 C12:126.6
 C13:134.0
 C14:138.6
 C15:173.2



38 8a-But-3-enyl-2-methyl-4,5,6,7,8,8a-hexahydro-cyclohepta[b]furan-3a-carboxylic acid methyl ester majoritaire

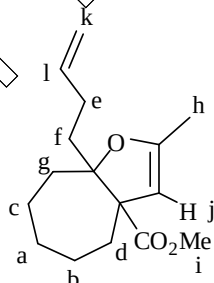
MM: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3=264$

Rf= 0.65 (éluant:E/EP: 1/3)

Rdt= 92%

IR: 1730,1454, 1262,1096

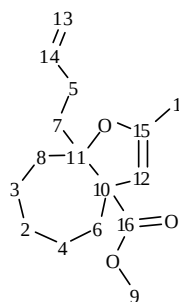
GC/MS(70 eV): $m/z(\%)$: 264(M $^{+}$,15), 209(12), 206(24), 205(100),187 (25),163 (13), 149(11), 147(41), 146(21), 145(19), 135(17), 133(10), 131(11),121 (13),119 (14),109, (10), 107(15), 105(21), 95(14), 93(18), 91(27), 81(13), 79(20), 77(14), 67(11)



RMN ^1H

Ha,Hb, Hc:1.36-1.65(m, 6H)
 Hd,He: 1.68-1.78(m, 4H)
 Hf,Hg: 1.72-1.79(m, 1H)
 Hh:1.81 (s, 3H)
 Hf,Hg: 1.98-2.17(m, 3H)
 Hi:3.64 (s, 3H)
 Hj:4.45 (s, 1H)
 Hk:4.87 (dd, $J=1.19/10.19$ Hz, 1H)
 4.94(dd, $J=1.51/17.19$ Hz, 1H)
 Hl:5.73 (ddt, $J=2.83/10.20/17.18$ Hz, 1H)

PARTIE EXPERIMENTALE



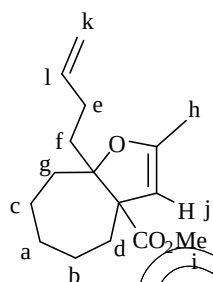
RMN ¹³C

C1,C2, C3:13.51, 23.48,24.20
 C4:28.20
 C5:29.66
 C6:31.12
 C7,C8: 33.87,37.41
 C9:51.59
 C10:65.86
 C11:91.04
 C12:99.45
 C13:114.06
 C14:138.93
 C15:152.91
 C16:175.81

MM: C₁₆H₂₄O₃ =264

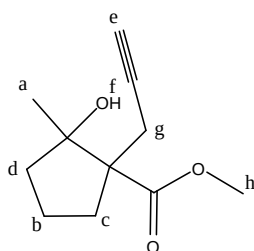
minoritaire

Rdt = 8 %



RMN ¹H

Ha,Hb: 1.41-1.53(m, 3H)
 Hb,Hc, Hd,He, Hf:1.55-1.80(m, 8H)
 Hh:2.16 (s, 3H)
 Hf,Hg: 2.20-2.35(m, 3H)
 Hi:3.71 (s, 3H)
 Hj:3.77 (s, 1H)
 Hk:4.98 (m, 2H)
 Hl:5.82 (m, 1H)

39 2-hydroxy-2-méthyl-1-(prop-2-ynyl)cyclopentanecarboxylate de méthyle**MM** : $C_{11}H_{16}O_3 = 196$ **Rf** = 0.37 (éluant :E/EP :1/1)**Rdt** = 83%**IR**(cm^{-1}) : 3507.9, 2955.0, 2116.8, 1726.6, 1436.3, 1306.0, 1204.4, 1135.7**MS(EI, 70)m/z (%)**: 197($M^+ + 1$, 11), 196 (36), 164 (10), 153 (13), 139 (29), 138 (31), 137 (100), 136 (61), 135 (40), 125 (15), 122 (14), 121 (35), 119 (14), 111 (15), 109 (20), 108 (59), 107(28), 105(16), 95(30), 94(19), 93(53), 92(10), 91(36), 81(11), 80(10), 79(60), 78 (21), 77 (49), 67(24), 66(10), 65(33), 59(11), 55(15), 53(17), 51(19), 50(17)**RMN ^1H**

Ha: 1.20 (s, 3H)

Hb: 1.37 (d, $J = 19.07$ Hz, 2H)

Hb, Hc, Hd: 1.50 - 1.54 (t, 1H)

1.64 - 1.80 (m, 1H)

He: 1.93 (t, $J = 2.65$ Hz, 1H)

Hc, Hd: 1.95 - 2.07 (m, 3H)

Hf: 2.26 (s, 1H)

Hg: 2.33 (dd, $J = 2.63/16.82$ Hz, 1H)2.88 (dd, $J = 2.64/16.91$ Hz, 1H)

Hh: 3.73 (s, 3H)

RMN ^{13}C

C1: 18.0

C2: 22.9

C3: 25.9

C4: 30.2

C5: 37.8

C6: 51.9

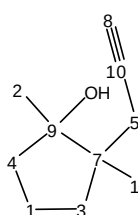
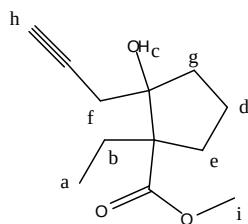
C7: 59.8

C8: 69.9

C9: 80.8

C10: 81.6

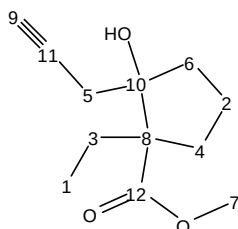
C11: 174.9

**40 2-Ethyl-2-hydroxy-1-prop-2-ynyl-cyclopentanecarboxylate de méthyle****MM** : $C_{12}H_{18}O_3 = 210$ **Rf** = 0.57 (éluant :E/EP :1/1)**Rdt** = 70%**IR**(cm^{-1}) : 3509.4, 3293.7, 2969.3, 2116.3, 1718.2, 1436.9, 1305.5, 1204.0, 1136.3**MS(EI, 70)m/z (%)**: 211($M^+ + 1$, 14), 210 (37), 178 (16), 167 (30), 153 (33), 152 (18), 151 (100), 150 (40), 149 (18), 135 (28), 133 (17), 123 (11), 122 (21), 121 (46), 109 (17), 108 (11), 107 (37), 105 (17), 95 (21), 94 (16), 93 (50), 92 (10), 91 (33), 81 (14), 79 (35), 78 (13), 77 (35), 67 (19), 65 (20), 57 (21), 55 (12), 51 (14)**RMN ^1H** Ha: 0.94 (t, $J = 7.36$ Hz, 3H)Hb: 1.39 (qd, $J = 7.37/14.5$, 2H)

Hc: 1.65 (s, 1H)

Hd, He: 1.66 - 1.76 (m, 2H)

Hd, He, Hf, Hg: 1.85 - 2.05 (m, 2H)



Hh:1.90 (t, $J=2.64\text{Hz}$, 1H)
Hf,Hg: 2.22-2.33(dd, $J=6.98/13.47\text{Hz}$, 1H)
Hf:2.38 (dd, $J=2.64/16.62\text{Hz}$, 1H)
Hf,Hg: 2.89(dd, $J=2.45/16.81\text{Hz}$, 1H)
Hi:3.71 (s, 3H)
RMN ^{13}C
C1:7.9
C2:18.4
C3,C4: 23.1,29.6
C5,C6: 30.7,33.5
C7,C8: 51.9,60.6
C9:69.7
C10:81.8
C11:83.5
C12:175.0

41 2-Hydroxy-2-phényl-1-prop-2-ynyl-cyclopentanecarboxylate de méthyle

MM : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3 = 258$

Rf= 0.40(éluant :E/EP :1/2)

Rdt= 85%

IR(cm^{-1}) : 3494,3293, 3087,3059, 2949,2117, 1712,1598, 1494,1444, 1310, 1210

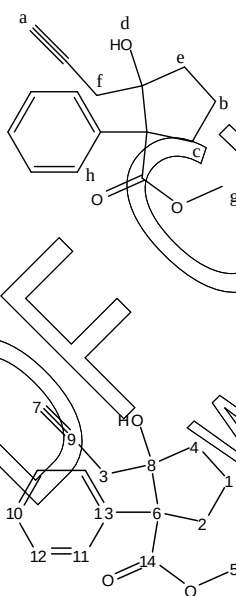
MS(EI, 70)m/z (%): 241(M^+ - 17,18), 216(35), 201(27), 200(44), 199(25), 198(53), 197(14), 183(17), 181(15), 172(10), 170(20), 169(22)

RMN ^1H

Ha:1.87 (t, $J=2.65\text{Hz}$, 1H)
Hb,Hc: 1.92-2.10(m, 4H)
Hd:2.18 (s, 1H)
He,Hf: 2.45-2.62(m, 2H)
2.71(d, $J=2.65\text{Hz}$, 1H)
2.77(d, $J=2.65\text{Hz}$, 1H)
Hg:3.28 (s, 3H)
Hh:7.26 -7.38(m, 5H)

RMN ^{13}C

C1:20.4
C2:21.8
C3,C4: 32.6,38.8
C5:51.4
C6:62.6
C7:69.1
C8:82.2
C9:84.8
C10:125.3
C11:127.5 (2C)
C12:127.9 (2C)
C13:142.7
C14:174.4



42 2-Benzyl-2-hydroxy-1-prop-2-ynyl-cyclopentanecarboxylate de méthyle

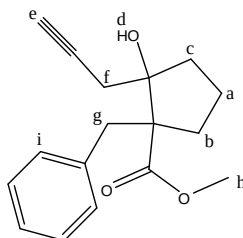
MM : $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 272$

Rf= 0.44(éluant :E/EP :1/2)

Rdt= 68%

IR(cm⁻¹): 3528.2, 3282.1, 3025.6, 2952.3, 2361.2, 2112.8, 1731.8, 1455.6, 1317.9, 1230.8

MS(EI, 70)m/z (%): 240(M⁺ - 32, 15), 215(29), 213(24), 212(10), 197(12), 195(10), 183(11), 182(13), 181(51)



RMN ¹H

Ha: 0.90 (q, *J* = 7.36/16.27 Hz, 1H)

Hb, Hc: 1.42 - 1.54 (m, 1H)

1.69 - 1.80 (m, 2H)

Hd: 1.85 (s, 1H)

He: 1.96 (t, *J* = 2.64 Hz, 1H)

Hb, Hc, Hf: 1.99 - 2.11 (m, 1H)

2.38 - 2.45 (m, 1H)

Hf: 2.51 (dd, *J* = 2.64/16.64 Hz, 1H)

Hg: 2.64 (d, *J* = 13.61 Hz, 1H)

2.79 (d, *J* = 13.65 Hz, 1H)

Hb, Hc, Hf: 2.95 (dd, *J* = 2.07/16.70 Hz, 1H)

Hh: 3.78 (s, 3H)

Hi: 7.20 - 7.35 (m, 5H)

RMN ¹³C

C1: 18.8

C2: 22.8

C3: 31.6

C4: 35.6

C5: 42.7

C6: 51.9

C7: 60.5

C8: 69.5

C9: 81.9

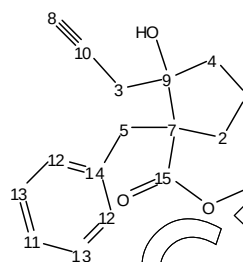
C10: 82.9

C11: 126.6

C12, C13: 128.1(2C), 130.3(2C)

C14: 136.8

C15: 174.9



43 2-Hydroxy-2-méthyl-1-prop-2-ynyl-cyclohexanecarboxylate de méthyle

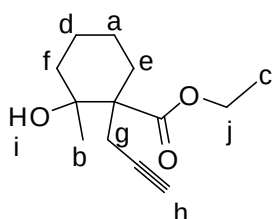
MM: C₁₃H₂₀O₃ = 224

R_f = 0.36 (éluant : E/EP : 1/3)

R_{dt} = 80%

IR(cm⁻¹): 3518.5, 3292.4, 2942.9, 2117.3, 1698.6, 1465.5, 1371.1, 1286.8, 1186.1

MS(EI, 70)m/z (%): 135(M⁺ - 89, 45), 121(10), 108(46), 107(100), 94(24), 93(39), 91(40), 80(14), 79(62), 77(59), 67(16), 66(15), 65(35), 55(21), 53(11), 52(12), 51(26), 50(30), 42(15), 41(28)



RMN ¹H

Ha: 1.16 (d, *J* = 1.90 Hz, 1H)

Hb: 1.19 (s, 3H)

Hc: 1.23 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H)

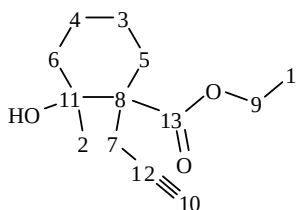
Hd, He, Hf, Hg: 1.43 - 1.70 (m, 5H)

Hh: 1.90 (t, *J* = 2.65 Hz, 1H)

He, Hf, Hg: 2.05 - 2.19 (m, 1H)

Hg: 2.54 (dd, *J* = 2.65/17.22 Hz, 1H)

He, Hf, Hg: 2.99 (dd, *J* = 2.74/17.16 Hz, 1H)



Hi:3.20(s, 1H)

Hj:4.20 (q, $J=7.30$, 2H)

RMN ^{13}C

C1:14.2

C2,C3, C4:20.2, 20.4,22.5

C5,C6: 25.3,27.1

C7:34.6

C8:53.7

C9:60.9

C10:70.5

C11:72.2

C12:80.7

C13:175.7

44 2-Ethyl-2-hydroxy-1-prop-2-ynyl-cyclohexanecarboxylate d'ethyle

MM : $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3 = 238$

Rf = 0.23(éluant :E/EP :1/1)

Rdt= 81%

IR(cm^{-1}) : 3509.9,3292.0, 2117.0,1699.0, 1459.5,1309.5, 1225.9, 1181.9

MS(EI, 70)m/z (%): 209(M^+ - 29,32), 166(14), 165(100), 164(20), 163(32), 153(10), 149(14), 147(22), 137(17), 136(21), 135 (59),123 (11),121 (13),119 (12),108 (13),107 (29),105 (13),95 (11),93 (21),91 (29),81 (14),79 (32),77 (16),67 (16),65 (13),57 (21), 55(17)

RMN ^1H

Ha:0.87 (t, $J=7.18$ Hz,3H)

Hb:1.09 (dd, $J=7.18/14.19$ Hz,1H)

Hc:1.29 (td, $J=1.51/7.18$ Hz, 3H)

Hd,He, Hf,Hg: 1.56-1.87(m, 5H)

Hh:1.92 (t, $J=2.70$, 1H)

Hi,Hg: 2.13(dl, $J=15.86$ Hz,1H)

Hj:2.62 (dd, $J=2.27/17.04$ Hz,1H)

Hk:2.85 (s,1H)

Hi:3.05 (dl, $J=17.18$ Hz,1H)

Hk:4.21 (qd, $J=1.43/17.18$ Hz,2H)

RMN ^{13}C

C1:7.0

C2:14.2

C3,C4: 20.4(2C)

C5:22.0

C6:26.9

C7,C8: 28.0,28.4

C9:54.5

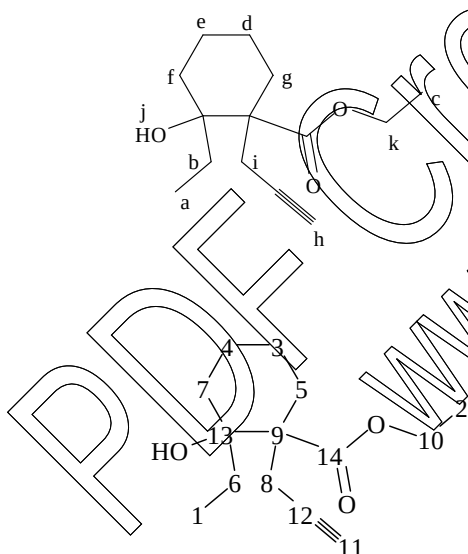
C10:61.0

C11:70.4

C12:74.1

C13:80.8

C14:175.8



45 2-Hydroxy-2-phényl-1-prop-2-ynyl-cyclohexanecarboxylate d'ethyle

MM : $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3 = 286$

Rf = 0.23 (éluant :E/EP : 1/1)

Rdt= 75

IR(cm^{-1}): 3506.4, 3307.3, 2934.0, 2116.3, 1718.6, 1600.0, 1444.3, 1315.9, 1203.1, 1165.9MS(EI, 70)m/z (%): 214(M^{+} - 72, 17), 213 (100), 171 (14), 169 (14), 77 (10)RMN ^1H Ha: 1.04 (t, $J=7.20$ Hz, 3H)Hb, Hc: 1.49(d, $J=6.45$ Hz, 2H)

1.63-1.75(m, 2H)

Hd: 1.68 (s, 1H)

Hf, Hg, Hh: 1.97 -2.29(m, 3H)

2.45-2.49(l, 1H)

Hh: 2.60 (d, $J=2.65$ Hz, 1H)Hi: 4.02 (q, $J=7.20$ Hz, 2H)Hg: 4.53 (d, $J=1.90$ Hz, 1H)

Hj: 7.35 -7.55(m, 5H)

RMN ^{13}C

C1: 13.5

C2: 20.6

C3: 21.3

C4: 23.3

C5: 29.6

C6: 35.7

C7: 53.3

C8: 60.2

C9: 70.2

C10: 75.3

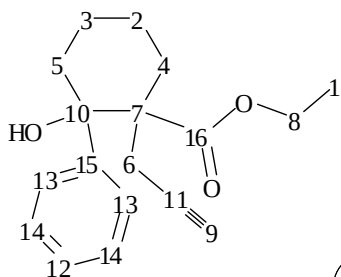
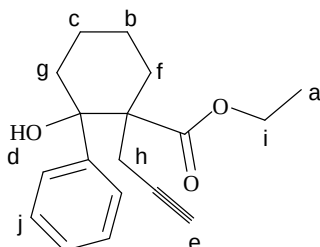
C11: 81.5

C12: 126.3

C13, C14: 127(2C), 127.3(2C)

C15: 145.3

C16: 174.2

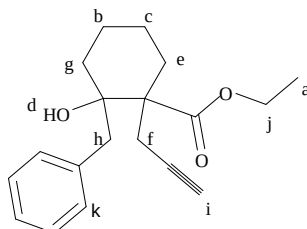


46 2-Benzyl-2-hydroxy-1-prop-2-ynyl-cyclohexanecarboxylate d'ethyle

MM : $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3 = 300$

Rf = 0.56(éluant : E/E P : 1/2)

Rdt= 75%

IR(cm^{-1}): 3366.5, 3085, 2935.2, 1951.7, 1717.4, 1588.7, 1452.8, 1373.2, 1206.9, 1021.9MS(EI, 70)m/z (%): 228(M^{+} - 72, 12), 227(69), 210(14), 209(100), 163(45), 137(12), 136(13), 135 (19), 108 (12), 91 (50),RMN ^1H Ha: 1.36 (t, $J=7.17$ Hz, 3H)

Hb, Hc: 1.40-1.49(m, 2H)

1.50-1.59(m, 2H)

Hd: 1.63(s, 1H)

He, Hf, Hg, Hh: 1.66-1.75(m, 2H)

Hi: 1.99(t, $J=2.46$ Hz, 1H)He, Hg: 2.26(dl, $J=14.38$ Hz, 1H)2.59(d, $J=14.16$ Hz, 1H)

Hf: 2.69(dd, 2.45/17.17 Hz, 1H)

Hh: 3.09-3.12(l, 1H)

He,Hg : 3.17(d, $J = 7.17$ Hz, 2H)

Hj: 4.25 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H)

Hk: 7.20-7.31(m, 5H)

RMN ^{13}C

C1:14.3

C2,C3, C4: 20.4,20.9, 22.03 (3C)

C5:27.3

C6:29.9

C7:54.2

C8:61.2

C9:70.6

C10:74.5

C11,C12 :80.7 (2C)

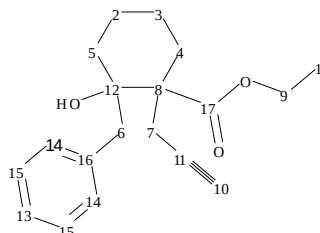
C13: 126.5

C14:127.9 (2C)

C15:130.6 (2C)

C16:136.6

C17:175.8



47 2,6a-Diméthyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-3a-carboxylate de méthyle

47' 2-Hydroxy-2,6a-diméthyl-hexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-3a-carboxylate de méthyle TA131(ta127=ta120OH)

MM : $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3 = 196$

Rf = 0.73(éluant :E/EP :1/1)

Rdt = 80%

IR(cm^{-1}) : 3448.2,2952.1, 2875.2,1726.0, 1661.0,1597.9, 1436.4,1375.4, 1278.3,(1140.5, 930.6,892.4, 704.4)

MS(EI, 70)m/z (%): 196(M^+ , 25), 153(10), 138(11), 137(100), 121(10), 109(12), 95 (17),93 (16),91 (11),79 (11),43 (30)

RMN ^1H

Ha:1.1 -1.2(m, 1H)

Hb:1.26 (s, 3H)

Ha,Hc, Hd:1.28 (d,2.70, 1H)

1.44(l, 1H)

1.55-1.70(m, 8H)

He: 1.73(sd, $J = 1.13$ Hz, 3H)

Hc,Hd :1.76 -1.98(m, 7H)

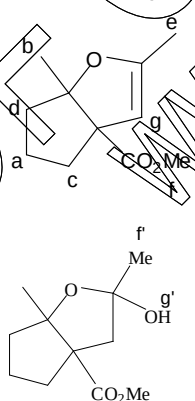
2.15-2.30(m, 2H)

Hf':3.61 (s,3H)

Hf:3.64 (s,3 H)

Hg': 3.73(s,1H)

Hg: 4.36(s, 1H)



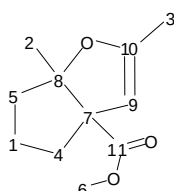
RMN ^{13}C

C1,C2 :13.4,15.13

C3,C4 : 22.0,23.6

C5:38.6

C6:41.8

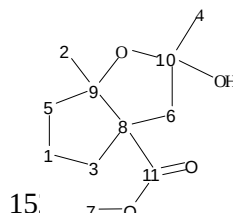


C1,C2, C3:23.0, 26.7,26.8

C4:36.4

C5:42.0

C6,C7: 51.4,52.6



C7:51.7	C8:66.4
C8:66.3	C9:97.6
C9:98.5	C10:104.8
C10:155.4	C11:178.0
C11:175.2	

48 6a-Ethyl-2-méthyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-3a-carboxylatede méthyle

48' 6a-Ethyl-2-hydroxy-2-méthyl-hexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-3a-carboxylatede méthyle

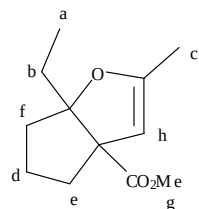
MM : $C_{12}H_{18}O_3$ = 210

Rf = 0.75 (éluant :E/EP : 1/2)

Rdt = 86%

IR(cm^{-1}) : 3448.1, 2967.2, 2879.4, 1726.9, 1658.9, 1597.9, 1447.3, 1317.5, 1277.1, (1139.1, 941.2, 920.1, 703.5).

MS(EI, 70)m/z (%): 210 (M^+ , 37), 178(13), 168(11), 167(32), 153(25), 152(21), 151(100), 150(13), 135(29), 133(14), 123(11), 121(14), 109(20), 108(11), 107(28), 105(13), 95(13), 93(34), 91(21), 81(12), 79(28), 77(17), 67(14), 65(10), 55(13)



RMN ^1H

Ha: 1.51(t, $J=7.36$ Hz, 3H)

Hb: 1.58-1.66(m, 2H)

Hc: 1.71(s, 3H)

Hd, He, Hf: 1.76-1.96(m, 3H)

2.04-2.17(m, 2H)

2.51-2.59(m, 1H)

Hg: 3.45(s, 3H)

Hh: 4.50(s, 1H)

Ha: 0.98(t, $J=7.37$ Hz, 3H)

Hb: 1.27(q, $J=7.37$ Hz, 2H)

Hc: 1.50(s, 3H)

Hd, He, Hf: 1.62-1.81(m, 3H)

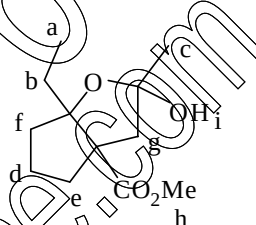
1.89-1.91(m, 2H)

2.20-2.24(m, 1H)

Hg: 2.61(d, $J=13.8$ Hz, 2H)

Hh: 3.75(s, 3H)

Hi: 5.15(s, 1H)



RMN ^{13}C (DEPT)

C1:13.7

C2:23.6

C3:24.4

C4:26.9

C5:39.4

C6:42.6

C7:51.5

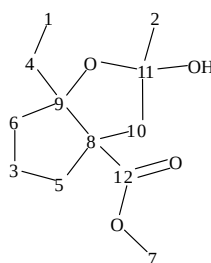
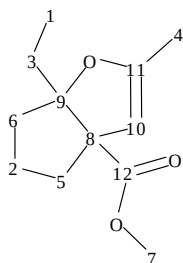
C8:67.1

C9:97.9

C10:99.4

C11:156

C12:175.1



C1: 9.2

C2: 22.8

C3: 26.0

C4: 31.3

C5: 36.2

C6: 38.7

C7: 50.3

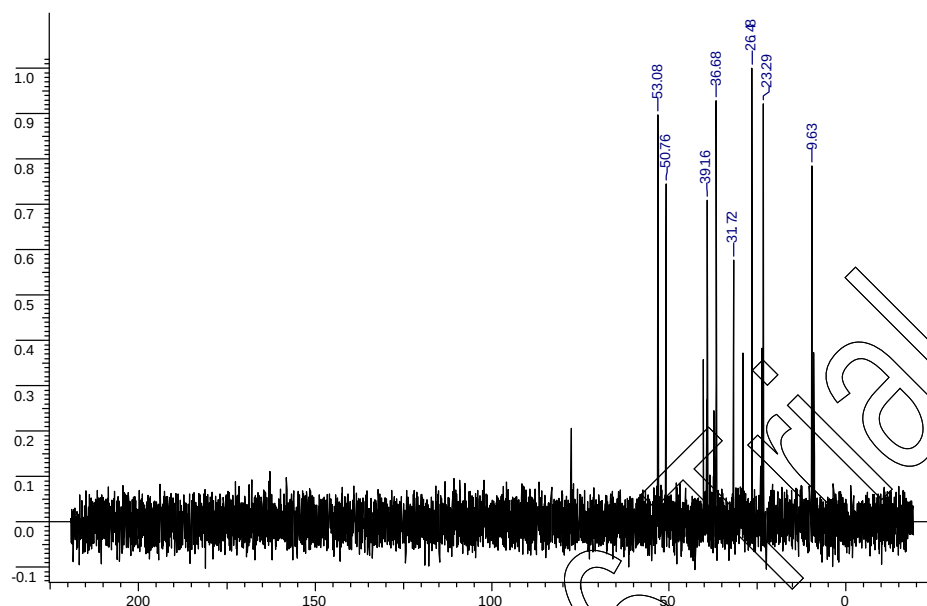
C8: 52.6

C9: 63.2

C10: 98.8

C11: 104.8

C12: 178.2



RMN ^1H

Ha,Hb, Ha',Hb' :1.61 -1.93(m ,8H)

Hc,Hc' :1.95 (s,3H)

2.00(s,3H)

Hd,Hd', He':2.12 -2.38(m ,4H)

2.40-2.65(m ,2H)

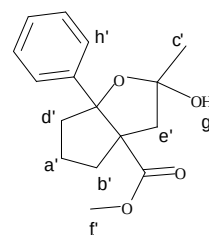
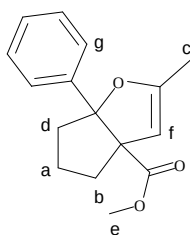
He,Hf' :3.09 (s,3H)

3.10(s , 3H)

Hf,Hg' :3.39 (s,1H)

4.50(s ,1H)

Hg,Hh' : 7.10-7.50(m , 10H)

**RMN ^{13}C**

C1:13.3

C2:23.8

C3:38.2

C4:40.9

C5:51.2

C6:70.2

C7: 98.8

C8: C100.5

C9: 125.2

C10:127

C11: 127.4(2C)

C12: 140.9

C13: 156.5

C14: 174.0

C1,C2 : 23.2,25.9

C3: 36.3

C4: 45.5

C5: 50.5

C6: 52.2

C7: 66.3

C8: 105.7

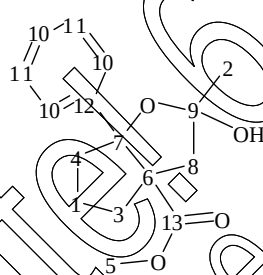
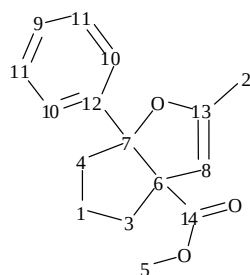
C9: 115.5

C10:125.3 (3C)

C11: 127.03

C12: 144.6

C13: 176.7

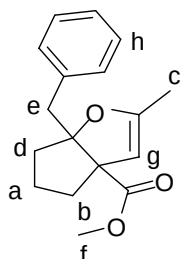
**50** 6a-Benzyl-2-méthyl-4,5,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[b]furan-3a-carboxylatede méthyle**50'** 6a-Benzyl-2-hydroxy-2-méthyl-hexahydro-2H-cyclopenta[b]furan-3a-carboxylic de méthyle**MM** : $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 272$ **Rf** = 0.70(éluant :E/EP :1/2)**Rdt** =**IR**(cm^{-1}): 3443.8,2930.1, 2244.6,1949.6, 1737.9,1682.0, 1603.5,1495.6, 1434.1,(1371.9, 1015.2,922.4).**MS(EI, 70)m/z (%)**: 272(M^+ ,19), 254(21), 240(31), 229(28), 222(11), 216(14), 215 (64),214 (23),213 (83),212 (13),199 (11),197 (24),183 (16),181 (25),169 (42)**RMN ^1H**

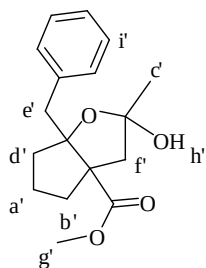
Ha,Hb, Ha',Hb': 1.69-1.83(m, 6H)

Hc: 1.91(s, 3H)

Hb,Hb': 1.95-1.05(m, 2H)

Hd,He, Hc',Hd', He',Hf' : 2.43-2.48(m, 9H)

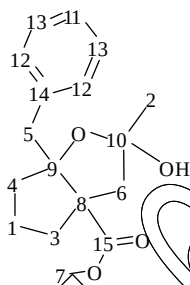
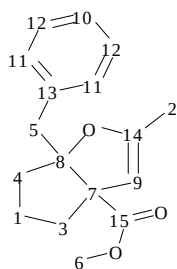
Hd,He: 2.73(d, $J = 13.41\text{Hz}$,1H)Hd',He': 2.80(d, $J = 13.78\text{Hz}$,1H)



Hd,He: 3.14 (d, $J=13.41$, 1H)
 Hd',He': 3.30 (d, $J=12.84$ Hz, 1H)
 Hf: 3.79 (s, 3H)
 Hg': 3.80 (s, 3H)
 Hg: 3.90 (s, 1H)
 Hh': 4.59 (s, 1H)
 Hh,Hi' : 7.22-7.40 (m, 10H)

RMN ^{13}C

C1: 13.6
 C2: 23.5
 C3, C4 : 39.4, 39.5
 C5: 41.4
 C6: 52.0
 C7: 66.8
 C8, C9 : 99.0, 99.7
 C10: 126.3
 C11: 127.7 (2C)
 C12: 130.2 (2C)
 C13: 137.5
 C14: 155.7
 C15: 175.4



C1, C2 : 21.3, 22.8
 C3: 26.1
 C4: 36.5
 C5: 43.8
 C6, C7 : 50.4, 52.7
 C8: 63.4
 C9: 97.7
 C10: 105.3
 C11, C12 : 125.2, 126.2, 128.1
 C13: 128.9, 130.5
 C14: 137.8
 C15: 177.9

51 2,7a-Diméthyl-5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-3a-carboxylate d'éthyle
51' 2-Hydroxy-2,7a-diméthyl-octahydro-benzofuran-3a-carboxylic d'éthyle

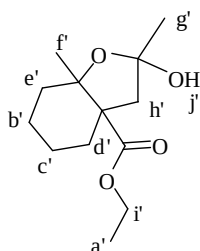
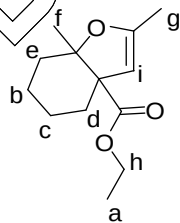
MM : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 224$

Rf = 0.65 (éluant : E/EP : 1/2)

Rdt = 84%

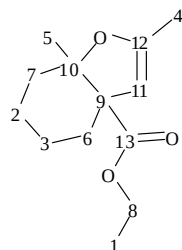
IR (cm^{-1}): 3437.9, 2932.1, 2862.2, 1946.9, 1728.4, 1643.4, 1451.0, 1373.1, 1234.5, (1034.6, 948.5, 867.6, 796.4)

MS (EI, 70) m/z (%): 224 (M^+ , 19), 178 (20), 167 (16), 166 (18), 165 (12), 152 (12), 151 (100), 150 (18), 135 (26), 133 (10), 121 (17), 109 (16), 107 (16), 93 (44), 91 (22), 79 (19), 77 (17), 67 (12), 43 (23)

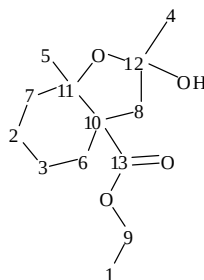
**RMN ^1H**

Ha, Hb, Hc, Hd, He, Ha', Hb', Hc', Hd', He' :
 1.18-1.24 (m, 6H)
 1.24-1.27 (m, 4H)
 1.41-1.48 (m, 4H)
 Hf: 1.51 (s, 3H)
 Hc, Hd, He, Hc', Hd', He', Hh' :
 1.55-1.65 (m, 6H)
 Hg: 1.72 (sd, $J=1.14$ Hz, 3H)
 Hd, He, Hd', He', Hh' : 1.75-1.94 (m, 6H)
 Hd, He : 2.22 (d, $J=14.15$ Hz, 1H)
 2.17 (d, $J=14.02$, 1H)
 2.50 (d, $J=14.02$ Hz, 1H)
 Hd', He' : 2.63 (d, $J=13.77$, 1H)
 Hh, H i', H j' : 4.01-4.22 (m, 5H)

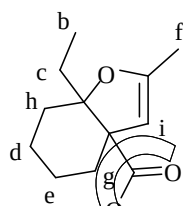
Hi: 4.60-4.63(1,1H)

**RMN ¹³C**

C1: 14.0
C2: 21.1
C3, C4: 26.1, 26.8
C5: 29.8
C6: 35.9
C7: 55.4
C8, C9: 60.2, 60.8
C10: 82.8
C11: 101.9
C12: 135.4
C13: 176.0



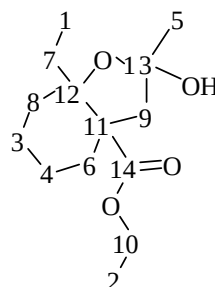
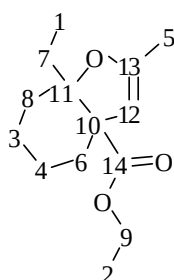
C1: 13.8
C2, C3: 15.0, 19.3
C4, C5: 25.9, 26.6
C6, C7: 32.3, 33.9
C8: 46.6
C9: 58.5
C10: 65.6
C11: 85.9
C12: 102.8
C13: 175

52 7a-Ethyl-2-méthyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-3a-carboxylate d'éthyle**52' (7a-Ethyl-2-hydroxy-2-méthyl-octahydro-benzofuran-3a-carboxylate d'éthyle****MM** : C₁₄H₂₂O₃ = 238**Rf** = 0.78 (éluant :E/EP : 1/1)**Rdt** = 71%**IR**(cm⁻¹) : 3497.6, 2933.0, 2863.7, 1941.2, 1728.9, 1644.2, 1453.0, 1371.4, 1234.0, 1177.4 (1027.7, 954.8)**MS**(EI, 70)m/z (%) = 166(M⁺ - 72, 14), 165 (100), 147 (16), 79 (12)**RMN ¹H**

Ha': 0.80-0.90(m, 3H)
Ha: 0.90(t, J=7.32 Hz, 3H)
Hb': 1.23(t, J=2.53 Hz, 3H)
Hb: 1.27(t, J=2.53 Hz, 3H)
Hc, Hd, He: 1.30(d, J=2.52 Hz, 2H)
Hc, Hd, He, Hc', Hd', He': 1.39-1.49(m, 6H)
Hf': 1.52(s, 3H)
Hf: 1.57(s, 3H)
Hg, Hh, Hg', Hh', Hi', Hj': 1.61-1.78(m, 4H)
1.82-1.90(m, 5H)
Hh', Hg', Hi': 2.02(d, J=13.90 Hz, 2H)
Hg, Hh: 2.14(d, J=14.27 Hz, 2H)
2.62(d, J=14.02 Hz, 1H)
Hi: 3.89(s, 1H)
Hj: 4.13(qd, J=13.52/7.20 Hz, 2H)
Hk': 4.15(qd, J=13.89/7.07 Hz, 2H)

RMN ¹³C

C1: 7.7
C2: 14.0
C3, C4: 20.9, 21.3
C5: 28.9
C6, C7, C8: 30.0, 30.2, 31.7
C9: 47.2
C10: 55.8
C11: 60.8



C1: 15.2
C2, C3: 20.5, 21.9
C4, C5: 29.4, 29.8
C6, C7: 31.0, 32.3
C8: 47.1
C9: 53.7
C10: 60.3
C11: 66.7

C12:84.9
C13:102.8
C14:175.5

C12:84.7
C13:103.2
C14:174.0

53 2-Methyl-7a-phenyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-3a-carboxylate d'éthyle
53' (2-Hydroxy-2-methyl-7a-phenyl-octahydro-benzofuran-3a-carboxylate d'éthyle

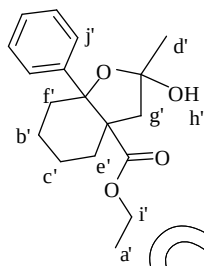
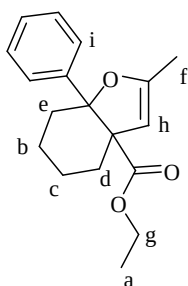
MM : C₁₈H₂₂O₃ = 286

Rf = 0.64 (éluant :E/EP : 1/1)

Rdt= 92%

IR(cm⁻¹) : 3417.2, 2930.2, 2871.1, 1949.3, 1715.1, 1681.9, 1454.6, 1371.7, 1183.9, (1023.4)

MS(EI, 70)m/z (%): 286(M⁺, 18), 240(22), 228(30), 214(16), 213(100), 212(27), 198(10), 197(18), 184(11), 183(20), 182(25), 181(13), 171(18), 170(17), 169(26), 155(40), 141(16), 129(12), 128(16), 115(21), 105(13), 91(22), 77(23)



RMN ¹H

Ha: 0.80(t, J=7.18 Hz, 3H)

Ha': 0.94(t, J=7.18 Hz, 3H)

Hb, Hc, Hb', Hc': 1.59-1.68(m, 3H)

Hd: 1.74 (s, 3H)

Hd, He, He', Hf', Hg', Hh': 1.82 -1.98(m, 4H)

Hf: 2.03 (s, 3H)

Hd, He, He', Hf', Hg', Hh': 2.08 -2.16(m, 1H)

2.25-2.45(m, 3H)

He, Hd: 2.57 (d, J=14.16 Hz, 1H)

He', Hf', Hg': 3.03 (d, J=15.49 Hz, 1H)

Hg: 3.54 (q, J=7.18 Hz, 2H)

Hh': 3.72 (q, J=7.18 Hz, 2H)

Hh: 4.5 (s, 1H)

Hi: 7.20-7.42(m, 5H)

Hj': 7.22 -7.65(m, 5H)

RMN ¹³C

C1, C2: 13.3, 13.4

C3, C4: 16.8, 16.7

C5, C6: 28.6, 31.9

C7, C8: 60.1, 61.9

C9, C10: 89.8, 99.7

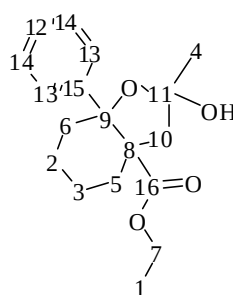
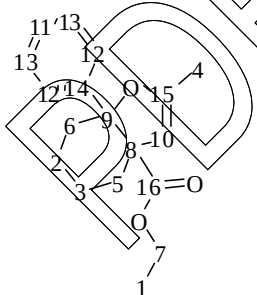
C11: 125.1

C12, C13: 127.3, 127.4

C14: 143.6

C15: 155.5

C16: 174.1



C1: 13.1

C2, C3: 17.9, 18.6

C4, C5: 26.2, 27.9

C6: 37.5

C7: 45.8

C8: 57.2

C9: 61.1

C10: 88.4

C11: 103.7

C12: 125.2

C13: 126.7(2C)

C14: 127.6 (2C)

C15: 145.0

C16: 177.3

54 7a-Benzyl-2-méthyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrobenzofuran-3a-carboxylate d'éthyle
54' (7a-Benzyl-2-hydroxy-2-méthyl-octahydrobenzofuran-3a-carboxylate d'éthyle

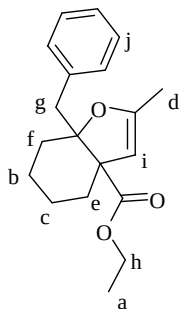
MM : C₁₉H₂₄O₃ = 300

R_f = 0.50 (éluant :E/EP :1/1)

R_{dt} = 90%

IR (cm⁻¹): 3443.9, 2930.0, 2863.7, 2245.0, 1953.5, 1731.8, 1603.6, 1495.6, 1454.8, 1372.0, (1234.0, 1103.4, 1029.7, 915.2)

MS (EI, 70) m/z (%): 227 (M⁺ - 73, 29), 210 (14), 209 (100), 163 (41), 136 (13), 135 (17), 91 (32)



RMN ¹H

Ha: 1.35 (t, *J* = 7.17 Hz, 3H)

Ha': 1.37 (t, *J* = 7.18 Hz, 3H)

Hb, Hc, Hb', Hc' : 1.43-1.59 (m, 6H)

Hd': 1.64 (s, 3H)

Hb, Hc, He, Hf, Hb', Hc', He', Hf' :

1.69-1.78 (m, 4H)

1.80-1.82 (m, 3H)

Hd: 1.91 (sd, *J* = 1.13 Hz, 3H)

Hb, Hc, He, Hf, Hb', Hc', He', Hf' :

1.99-2.15 (m, 2H)

He', Hf', Hg', Hh' :

2.20 (d, *J* = 13.78 Hz, 1H)

2.31 (d, *J* = 13.97 Hz, 1H)

He, Hf, Hg: 2.46 (d, *J* = 13.12 Hz, 1H)

2.73 (dd, *J* = 13.60/19.05 Hz, 1H)

He', Hf', Hg', Hh' :

2.82-2.98 (m, 1H)

3.10 (d, *J* = 13.61 Hz, 1H)

He, Hf, Hg: 3.22 (d, *J* = 13.22 Hz, 1H)

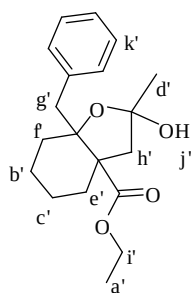
Hh: 4.26 (q, *J* = 7.17 Hz, 2H)

Hi': 4.27 (q, *J* = 7.18 Hz, 2H)

Hj': 4.68 (s, 1H)

Hi: 4.95 (s, 1H)

Hj, Hk' : 7.17-7.39 (m, 10H)



RMN ¹³C

C1: 14.2

C2, C3: 18.8, 19.4

C4, C5: 28.8, 30.1

C6: 34.8

C7: 41.0

C8, C9: 59.1, 60.5

C10, C11: 85.0, 87.3

C12: 126.2

C13: 127.6 (2C)

C14: 130.9 (2C)

C15: 137.1

C16: 152.9

C17: 174.3

C1, C2: 13.9, 14.1

C3: 21.1

C4, C5: 26.8, 26.9

C6: 31.3

C7: 41.9

C8: 46.5

C9: 56.1

C10: 61.2

C11: 82.2

C12: 103.4

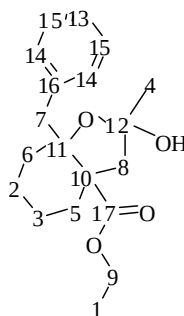
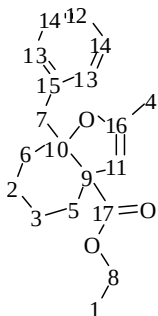
C13: 126.1

C14: 127.7 (2C)

C15: 130.8 (2C)

C16: 137.4

C17: 176.2



Procédure générale de la réduction de la fonction ester:

Dans un bicol (schlenk) de 100 ml, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant est placé sous atmosphère inerte, nous mettons 10 mmole (1 éq) de la solution de l'ester dans 40 ml de THF anhydre, nous additionnons à 0°C en cinq portions 17 mmole (1.7 éq) de LAH. Le mélange réactionnel est laissé à cette température pendant 1/2 h puis 6 h à température ambiante. L'excès de LAH est éliminé avec une solution saturée de NH_4Cl . Nous hydrolysons le mélange obtenu avec 20 ml d'une solution saturée de NH_4Cl . Après extraction à l'éther (2x20 ml), la phase organique est séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient d'éther-éther de pétrole.

55 2-(hydroxyméthyl)-1-phényl-2-(prop-2-ynyl)cyclohexanol**MM** : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2 = 258$ **Rf** = 0.12 (éluant : E/EP : 1/1)**Rdt** = 87%

MS(EI, 70) m/z (%): 245 (M^+ - 13, 12), 244 (51), 225 (11), 210 (12), 209 (12), 186 (20), 184 (26), 183 (15), 169 (10), 145 (16), 143 (14), 141 (13), 139 (87), 129 (22), 128 (12), 124 (14), 120 (46), 115 (11), 109 (10), 106 (12), 105 (100), 95 (22), 91 (41), 83 (33), 82 (29), 81 (24), 79 (15), 78 (12), 77 (78), 74 (10), 67 (15), 65 (16), 53 (15), 51 (30), 50 (24), 43 (76), 41 (15)

RMN ^1H Ha, Hb: 0.87 (d, $J = 6.61$ Hz, 1H)

Ha, Hb, Hc, Hd, He, Hf, Hg: 1.51-1.86 (m, 8H)

Hh: 2.00 (t, $J = 2.83$ Hz, 1H)Hc, Hd, Hg: 2.32 (d, $J = 2.65$ Hz, 1H)2.38 (d, $J = 2.83$ Hz, 1H)2.48 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H)Hi: 3.50 (d, $J = 11.34$ Hz, 1H)3.83 (d, $J = 11.37$ Hz, 1H)

Hj: 7.26-7.51 (m, 5H)

RMN ^{13}C

C1: 15.2

C2, C3: 21.1, 22.8

C4: 28.2

C5: 34.8

C6: 44.7

C7: 65.7

C8: 71.2

C9: 76.2

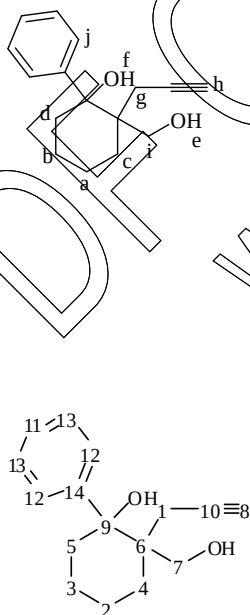
C10: 83.2

C11: 126.3

C12: 127.1 (2C)

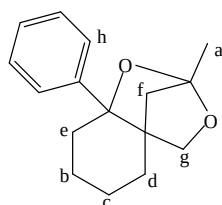
C13: 127.8 (2C)

C14: 144.9



56 8-Méthyl-6-phényl-7,9-dioxa-tricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undécane**MM** : C₁₆H₂₀O₂ = 244**R_f** = 0.48 (éluant :E/EP : 1/1)**Rdt**= 88%

MS(EI, 70)m/z (%): 244 (M⁺, 61), 245(12), 187(11), 186(13), 185(12), 184(16), 171(13), 169(15), 156(15), 145(13), 143(14), 141(16), 140(11), 139(100), 133(24), 129(23), 128(19), 122(11), 121(27), 120(27), 115(17), 109(12), 105(10), 97(11), 93(11), 91(27), 82(18), 81(21), 79(10), 78(15), 77(69), 67(17), 55(11), 51(19), 50(15), 43(89)

**RMN ¹H (RMN2D)**

Ha: 1.55 (s, 3H)

Hb, Hc: 1.62-1.75 (m, 4H)

Hd, He, Hf: 1.81-2.01 (m, 5H)

Hf: 2.50 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H)Hg: 3.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H)3.55 (d, *J* = 7 Hz, 1H)

Hh: 7.18 - 7.39 (m, 3H)

7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H)**RMN ¹³C**

C1: 18.5

C2: 21.9

C3: 22.4

C4: 25.4

C5: 38.2

C6: 44.7

C7: 51.7

C8: 73.9

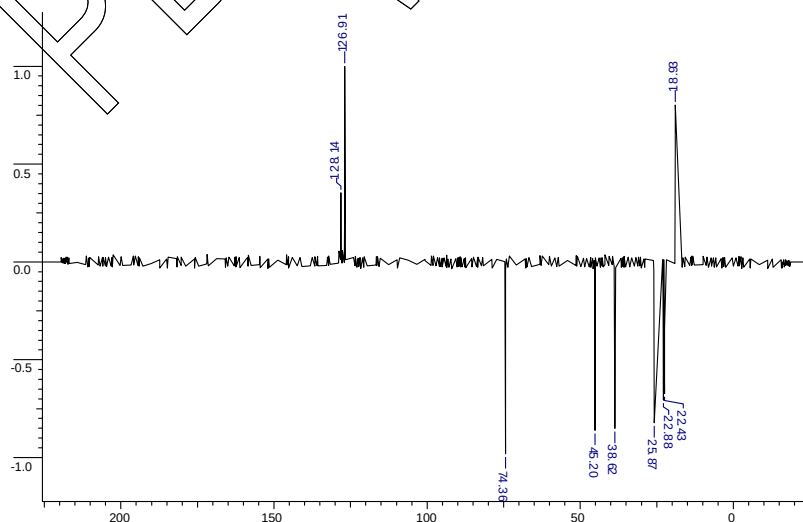
C9: 83.2

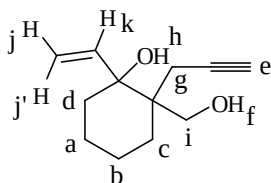
C10: 107.5

C11, C12: 126.4 (3C)

C13: 127.7 (2C)

C14: 144.9

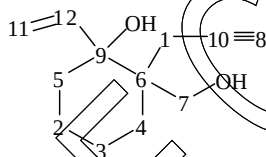
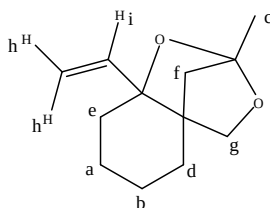


57 2-(hydroxyméthyl)-2-(prop-2-ynyl)-1-vinylcyclohexanol**MM** : $C_{12}H_{18}O_2$ = 194**Rf** = 0.51 (éluant : E/EP : 1/1)**Rdt** = 65%**IR**(cm^{-1}) : 3434,3 279,2940**RMN ^1H**

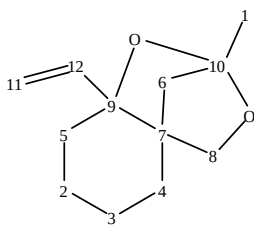
Ha,Hb, Hc,Hd: 1.05-1.20(m,1H)
 1.35-1.50(m, 3H)
 1.50-1.70(m, 4H)
 He: 1.96(t, $J=2.65$ Hz,1H)
 Hf: 2.32-2.45(l, 1H)
 Hg: 2.53(dd, $J=2.65/17.37$ Hz, 1H)
 2.90(dd, $J=2.61/17.56$ Hz, 1H)
 Hh: 3.22(s, 1H)
 Hi: 3.53(dd, $J=2.45/10.70$ Hz,1H)
 3.65(dd, $J=4.91/10.82$ Hz,1H)
 Hj: 5.18(dd, $J=1.51/10.87$ Hz,1H)
 Hj': 5.46(dd, $J=1.51/17.02$ Hz,1H)
 Hk: 6.43(dd, $J=10.95/16.74$ Hz,1H)

RMN ^{13}C

C1:18.0
 C2:20.0
 C3:22.2
 C4:27.3
 C5:35.3
 C6:43.6
 C7:67.5
 C8:70.5
 C9:76.7
 C10:82.0
 C11:113.3
 C12: 140.8

**58 8-Méthyl-6-vinyl-7,9-dioxa-tricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undécane****MM** : $C_{12}H_{18}O_2$ = 194**Rf** = 0.66 (éluant : E/EP : 1/1)**Rdt** = 81%**IR**(cm^{-1}): 3420.7,2933.3, 2851.3,2348.7,1717.9, 1630.8,1446.2, 1394.9, 1312.8**RMN ^1H**

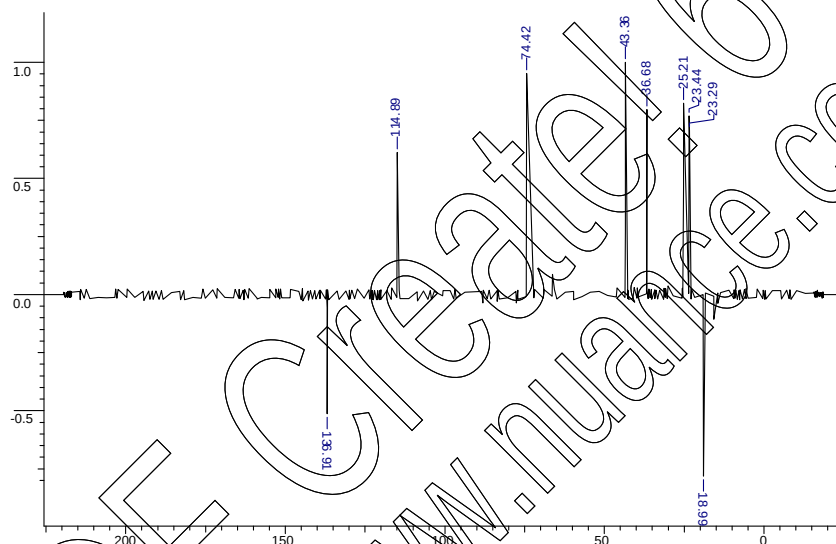
Ha,Hb: 1.35-1.45(m, 4H)
 Hc:1.55 (s,3H)
 Hd,He, Hf:1.65 -1.82(m, 5H)
 Hf:2.32 (d, $J=9.44$ Hz,1H)
 Hg:3.41 (d, $J=6.8$ Hz,1H)
 3.85(d, $J=6.8$ Hz,1H)
 Hh:5.21 (d, $J=10.78$ Hz,1H)



5.65(d, $J = 17$ Hz, 1H)
 Hi: 6.13 (dd, $J = 10.8/17$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C

C1: 18.6
 C2: 22.8
 C3: 23.0
 C4: 24.8
 C5: 36.3
 C6: 42.9
 C7: 50.4
 C8: 74.0
 C9: 83.1
 C10: 108.6
 C11: 114.5
 C12: 136.5



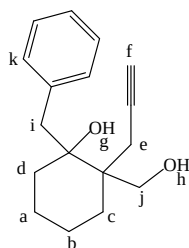
59 1-benzyl-2-(hydroxymethyl)-2-(prop-2-ynyl)cyclohexanol

MM : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2 = 258$

Rf = 0.22 (éluant : E/EP : 1/2)

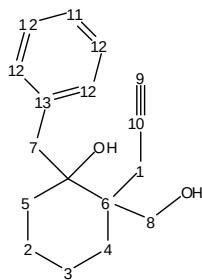
Rdt = 80%

MS(EI, 70) m/z (%): 258(M^+ , 1), 214(17), 199(20), 183(11), 167(100), 149(38), 137(11), 125(28), 107(11), 105(19), 97(12), 91(28), 107(11), 105(19), 97(12), 91(28), 85(55), 84(11), 83(36), 81(13), 79(13), 77(15), 67(34), 65(21), 57(11), 55(14), 43(39), 41(12)



RMN ^1H

Ha, Hb, Hc: 1.35 - 1.61(m, 5H)
 Hc, Hd, He: 1.22 - 1.30(m, 3H)
 Hd, He: 1.70(m, 1H)
 Hf: 1.97(t, $J = 2.64$ Hz, 1H)
 Hd, He: 2.54(d, $J = 2.20/17.34$ Hz, 1H)
 Hg: 2.84(s, 1H)
 Hh: 2.96(l, 1H)



Hi: 3.03 (s, 2H)
Hj: 3.76-3.81 (l, 2H)
Hk: 7.22-7.29 (m, 5H)

RMN ¹³C

C1: 14.2
C2, C3: 20.4, 21.9
C4: 29.8
C5: 41.6
C6: 54.1
C7: 61.1
C8: 70.6
C9: 74.5
C10: 80.7
C11: 126.4
C12: 127.9 (2C), 130.5, 130.8
C13: 136.5

60 8-Méthyl-6-benzyl-7,9-dioxa-tricyclo[6.2.1.01,6]undécane

MM : C₁₇H₂₂O₂ = 258

Rf = 0.51 (éluant : E/EP : 1/2)

Rdt = 90%

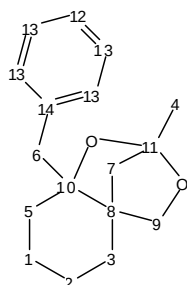
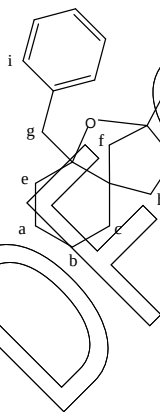
MS(EI, 70) m/z (%): 259 (M⁺+1, 1), 168(13), 167(100), 125(28), 91(30), 85(34), 83(28), 91(30), 85(34), 83(28), 79(10), 67(17), 65(13), 43(31)

RMN ¹H

Ha, Hb: 1.24-1.30 (m, 2H)
Ha, Hb, Hc: 1.45-1.52 (m, 3H)
Hd: 1.54 (s, 3H)
Hc, He, Hf, Hg, Hh: 1.55-1.60 (m, 2H)
1.67-1.80 (m, 2H)
He, Hc: 2.31 (d, J = 9.44 Hz, 1H)
Hf, Hg, Hh: 2.85 (d, J = 13.79 Hz, 1H)
3.20 (d, J = 13.60 Hz, 1H)
3.52 (d, J = 7.55 Hz, 1H)
He, Hc: 4.13 (d, J = 7.56 Hz, 1H)
Hi: 7.15-7.32 (m, 5H)

RMN ¹³C

C1: 18.8
C2, C3, C4: 22.8, 23.0, 24.8
C5: 31.8
C6: 37.8
C7: 43.4
C8: 51.5
C9: 73.2
C10: 82.3
C11: 108.6
C12: 126.1
C13: 128.1(2C), 130.3(2C)
C14: 138.5



Résumé

La synthèse des carbobicycles du type [n.m.0] avec n=3,4,5, a été envisagée selon une stratégie basée sur la réactivité des β -céto-esters cycliques (en C5, C6 et C7). L'étape clé de cette approche fait intervenir une cyclisation par métathèse -RCM- du type α -ène-ène et α -ène-yne, effectuée en présence du catalyseur de Grubbs.

Les substrats de métathèse sont obtenus en deux étapes : une première alkylation des β -céto-esters cycliques par les bromures allyliques/propargyliques suivie d'une deuxième alkylation réalisée avec les bromures vinyliques/allyliques/homoallyliques. La cyclisation par métathèse des dérivés 1,2-dialkylés en C5, C6 et C7- obtenus, conduit à des structures carbobicycliques du type [4.3.0], [5.3.0], [4.4.0], [5.4.0] et [5.5.0].

Dess structures du type bicyclo -2,3-dihydrofuranes ont été obtenues lors de l'application de la réaction de métathèse aux dérivés 1,2-dialkyles cycliques comportant un enchaînement propargylique. L'obtention de ces oxabicycles par cyclo-isomérisation n'est pas signalée dans la littérature dans les conditions réactionnelles de métathèse. Des acétals tricycliques ont également été obtenus par cette voie à partir des diols correspondants.

Cette nouvelle approche, faisant intervenir des réactifs commerciaux ou facilement accessibles dans des réactions simples, permet d'obtenir avec de bons rendements des structures carbobicycliques, oxabicycliques et dioxatricycliques fonctionnalisées présentes dans nombreux produits naturels bioactifs et possédant un haut potentiel synthétique.

Mots clés : β -céto-esters cycliques, métathèse, catalyseur de Grubbs, RCM, carbobicycles [n.m.0], oxacyclo-isomérisation, 2,3-dihydrofuranes bicycliques, acétals tricycliques.

