

N° d'ordre : 2870

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ BORDEAUX I

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

par **Philippe JAMES**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPÉCIALITÉ : **CHIMIE ORGANIQUE**

**FONCTIONNALISATION ORGANOMÉTALLIQUE ET RADICALAIRE
DE 3-SILYLHEPTA-1,6-DIÈNES ET DÉRIVÉS.
APPLICATION À LA SYNTHÈSE DE SYSTÈMES POLYCYCLIQUES**

Soutenue le : 22 octobre 2004

Après avis de :

MM. FIGADÈRE Bruno BERTRAND Michèle	Directeur de recherche au CNRS Professeur	Rapporteurs
-----------------------------------------------	----------------------------------------------	--------------------

Devant la commission d'examen formée de :

MM. LANDAIS Yannick FIGADÈRE Bruno BERTRAND Michèle MALACRIA Max DESVERGNE Jean-Pierre VERLHAC Jean-Baptiste CASTET Frédéric	Professeur Directeur de recherche au CNRS Professeur Professeur Directeur de recherche au CNRS Professeur Maître de conférence	Directeur de thèse Rapporteur Rapporteur Examineur Examineur Examineur Invité
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Remerciements -

C'est en premier lieu au Professeur Yannick Landais que je voudrais adresser mes remerciements, tout d'abord pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, mais aussi pour sa compétence et sa disponibilité de tous les instants.

Je voudrais aussi, dans le cadre de ce travail, associer mes remerciements au Laboratoire de Physico-Chimie Moléculaire et particulièrement à Philippe d'Antuono et au Docteur Frédéric Castet, pour nous avoir permis d'obtenir l'éclairage théorique complémentaire à nos observations expérimentales.

Je tiens aussi à remercier le Professeur Michèle Bertrand et le Docteur Bruno Figadère pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit et pour l'attention qu'ils ont porté à ce travail. Je remercie aussi le Professeur Max Malacria, le Professeur Jean-Baptiste Verlhac et le Docteur Jean-Pierre Desvergues pour avoir accepté de faire partie du jury et pour l'intérêt qu'ils ont témoigné.

Bien sûr, je n'oublie pas de remercier les membres du laboratoire, principalement du "groupe synthèse", qui ont toujours contribué à la bonne humeur quotidienne :

« Agnès », la sportive, maître dans l'art du couplage de Stille, rien ne lui échappe. Courage Agnès, tu vas le toucher ton chômage un jour ! « Anne », trois années communes dans "le petit labo", sérieuse et organisée, bonne chance pour la suite ! « Cidou », le blagueur, qui a bien contribué à détendre l'atmosphère ! « Eric », toujours sympa et de bonne humeur ! « Fifine », 6288, gentille, souriante, la technicienne préférée du labo quoi ! « Fred », "ben ouais !", ne perd pas ton accent suisse ! Merci aussi pour ta disponibilité et ta générosité. « Isa », vive le bon vin de Bordeaux ! Vient les catéchines benzylées et les colonnes qui durent toute la journée ! « Lolo », avec qui il est toujours intéressant de discuter. Un vrai passionné. Mais aussi quelqu'un avec qui passer un bon moment tout simplement. Vivent les radicaux β -silylés ! « Mumu », un grand merci pour tous les petits services ! « Pascalou », un "supra" souvent infiltré pour les pots dans le groupe synthèse ! Salut à toi le Corse ! « Raphy », la crème du labo, le roi du Birch, jamais stressé et toujours de bonne humeur. Ton rire va me manquer ! « Titi », le responsable des commandes, le phénomène du labo, inarrêtable, avec un don non soupçonné pour la chanson !

Enfin, je tiens beaucoup à remercier ma famille et mes parents, qui m'ont toujours soutenu dans mes efforts et encouragé pendant mes études, et aussi chez qui il fait toujours bon rentrer pour se ressourcer et se détendre.

Und auch vielen Dank zu dir Susen ! Seit du da bist, Liebling, geht sicher alles besser !

SOMMAIRE

CHAPITRE I. LE SILICIUM ET LES ALLYLSILANES – RÉACTIVITÉ ET UTILISATION EN SYNTHÈSE ORGANIQUE	3
I. 1. Effets stériques et électroniques	4
I. 1. 1. Propriétés intrinsèques	4
I. 1. 2. Effets α , β et γ	5
I. 1. 3. Hypervalence	7
I. 2. Oxydation de la liaison carbone-silicium	8
I. 2. 1. Oxydation de Tamao	8
I. 2. 2. Oxydation de Fleming	9
I. 3. Les allylsilanes	10
I. 3. 1. Réactivité avec les électrophiles. Stéréocontrôle	10
I. 3. 2. Alkylation	13
I. 3. 3. Réactivité des β -silylénolates	15
I. 4. Utilisation du silicium en chimie radicalaire	17
I. 4. 1. Radicaux β -silylés	17
I. 4. 2. Effets polaires	19
I. 4. 3. Stéréocontrôle	22
I. 4. 3. 1. Règle « Anti »	22
I. 4. 3. 2. Modèle de la contrainte allylique	22
I. 4. 3. 3. Modèle de Felkin-Anh	25
I. 5. Conclusion	27

CHAPITRE II. FONCTIONNALISATION DES 3-SILYLHEPTA-1,6-DIÈNES ET DÉRIVÉS PAR VOIE ORGANOMÉTALLIQUE **29**

II. 1. Les zirconocènes	30
II. 1. 1. Présentation	30
II. 1. 2. Couplage avec les diènes. Stéréosélectivité et réversibilité	32
II. 1. 3. Catalyse au zirconium	35
II. 1. 4. Cyclisation de diènes possédant un groupe partant alkoxy	36
II. 1. 5. Un exemple de couplage avec les zirconocènes utilisant les allylsilanes	38
II. 1. 6. Conclusion	39
II. 2. Préparation des 3-silylhepta-1,6-diènes et dérivés	40
II. 3. Cycloméallation des 3-silylhepta-1,6-diènes et dérivés avec les zirconocènes	46
II. 3. 1. Résultats expérimentaux	46
II. 3. 1. 1. Cyclisation des substrats β -silylés 84 et 85	46
II. 3. 1. 2. Cyclisation des substrats γ -silylés 86 et 87	50
II. 3. 1. 3. Cyclisation du 3-silylhepta-1,6-diène 89	51
II. 3. 2. Discussion	52
II. 4. Accès aux vinylcyclopentanes polysubstitués	53
II. 4. 1. Allylation intramoléculaire du 3-silylhepta-1,6-diène 88 possédant un groupe partant méthoxy avec les zirconocènes	53
II. 4. 2. Réaction zinca-ène pallado catalysée	57
II. 4. 2. 1. Présentation	57
II. 4. 2. 2. Application aux 3-silylhepta-1,6-diènes avec groupe partant	58
II. 4. 2. 3. Comparaison entre l'allylation intramoléculaire réalisée avec les zirconocènes et la réaction zinca-ène catalysée au palladium	60
II. 5. Conclusion	61

CHAPITRE III. REMARQUABLE EFFET SUR LE STÉRÉOCONTRÔLE D'UN GROUPEMENT SILYLÉ ALLYLIQUE DANS LES PROCESSUS RADICALAIRES 5-EXO-TRIG **63**

III. 1. Cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig **64**

III. 1. 1. Principes généraux 64

III. 1. 1. 1. Régiosélectivité 64

III. 1. 1. 2. Stéréosélectivité 68

III. 1. 1. 3. Modèles de prédiction: les calculs conformationnels de Beckwith et Houk 69

III. 1. 1. 4. Les facteurs influençant la vitesse de réaction et le régiocontrôle 71

III. 1. 2. Utilisation des sulfones allyliques dans les réactions 5-*exo*-trig 74

III. 1. 2. 1. Réaction d'allylation radicalaire 74

III. 1. 2. 2. Autres séquences d'addition/cyclisation/ β -élimination 77

III. 2. Effet du silicium sur le stéréocontrôle dans les cyclisations radicalaires 5-*exo*-trig. Étude comparative **80**

III. 2. 1. Cyclisation radicalaire des dérivés de type 3-silylhepta-1,6-diènes comportant une sulfone allylique 80

III. 2. 1. 1. Préparation des sulfones allyliques 80

III. 2. 1. 2. Cyclisation 5-*exo*-trig des 3-silylhepta-1,6-diènes comportant une sulfone allylique 82

III. 2. 2. Étude comparative de la cyclisation 5-*exo*-trig de divers systèmes allyliques 85

III. 2. 2. 1. Cyclisation de la sulfone **160** avec un groupement allylique R = H 86

III. 2. 2. 2. Cyclisation de la sulfone **190** avec un groupement allylique R = Me 86

III. 2. 2. 3. Cyclisation de la sulfone **195** avec un groupement allylique R = OH 88

III. 2. 2. 4. Cyclisation de la sulfone **198** avec un groupement allylique R = CO₂CF₃ 90

III. 2. 2. 5. Cyclisation de la sulfone **200** avec un groupement allylique R = OTBDMS 91

III. 2. 3. Rationalisation des résultats - Modèles d'états de transition de Beckwith-Houk 93

III. 3. Calculs de mécanique quantique **96**

III. 3. 1. Étude de systèmes modèles 97

III. 3. 1. 1. Effet d'hyperconjugaison d'un radical β -silylé 97

III. 3. 1. 2. Effet d'hyperconjugaison d'un radical en β d'un groupement méthyle 100

III. 3. 1. 3. Conclusion sur les méthodes de calculs 101

III. 3. 2. Modélisation de la cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig de la sulfone allylique **182** 102

III. 3. 2. 1. Étude du modèle simplifié **203** 102

III. 3. 2. 1. Étude des états de transition 104

III. 3. 3. Modélisation de la cyclisation radicalaire 5- <i>exo</i> -trig avec les substituants allyliques R = OH, Me	108
III. 3. 2. 1. États de transition avec R =OH	109
III. 3. 2. 1. États de transition avec R =Me	111
III. 3. 4. Conclusion sur les calculs de mécanique quantique	114
III. 4. Conclusion	116

CHAPITRE IV. ADDITION DE RADICAUX SULFONYLES $RSO_2 \cdot$ ET THIYLES $RS \cdot$ SUR LES 3-SILYLHEPTA-1,6-DIÈNES ET DÉRIVÉS **117**

IV. 1. Sélénosulfonylation des hepta-1,6-diènes	118
IV. 1. 1. Addition/cyclisation de radicaux sulfonyles sur des diènes -1,6. Cas des systèmes maloniques	118
IV. 1. 2. Effets polaires, stabilisation du radical après addition et vitesse de cyclisation 5- <i>exo</i> -trig: les facteurs du régiocontrôle	120
IV. 2. Sélénosulfonylation des 3-silylhepta-1,6-diènes	122
IV. 2. 1. Diènes comportant deux oléfines terminales	122
IV. 2. 1. 1. Discussion	122
IV. 2. 1. 2 Résultats	122
IV. 2. 1. 3. Non-réversibilité de la cyclisation. Rationalisation du régio- et stéréocontrôle	126
IV. 2. 2. Systèmes comportant une oléfine disubstituée	130
IV. 2. 2. 1. Préparation	130
IV. 2. 2. 2. Résultats	131
IV. 2. 3. Autres systèmes	133
IV. 3. Préparation de bicycles soufrés à partir des 3-silylhepta-1,6-diènes	134
IV. 3. 1. Cascade radicalaire: addition/cyclisation 5- <i>exo</i> -trig/substitution homolytique intramoléculaire	134
IV. 3. 2. Application aux 3-silylhepta-1,6-diènes et dérivés	136
IV. 4. Conclusion	139

**CHAPITRE V. FONCTIONNALISATION DES SILYLCYCLOPENTANES – VERS UNE
APPROCHE DES CYCLES ABC DE L'ACIDE HEXACYCLINIQUE** **141**

V. 1. L'Acide hexacyclinique et le FR182877 **142**

V. 1. 1. Introduction 142

V. 1. 2. Biosynthèses du FR182877 143

V. 2. Approche synthétique des cycles ABC de l'acide hexacyclinique **144**

V. 2. 1. Rétrosynthèse 144

V. 2. 2. Étude modèle 146

V. 2. 3. Synthèse du système tricyclique **302** 147

V. 2. 3. 1. Aldolisation avec les β -silylénolates 147

V. 2. 3. 2. Cyclisation radicalaire des précurseurs **311a** et **311b** 150

V. 2. 3. 3. Alkylation de la sulfone **304** et bicyclisation de Pauson-Khand 153

V. 3. Conclusion **155**

PARTIE EXPÉRIMENTALE **157**

ANNEXE **229**

Attribution structurale des silylcyclopentanes fonctionnalisés par sélénosulfonylation 230

Spectres RMN proton des principaux produits 236

Différentes classes de produits naturels comme les isoprostanes, les iridoïdes, les guaïanolides ou l'acide hexacyclinique (Figure 1), comportent dans leur structure un motif cyclopentole, qui peut être hautement fonctionnalisé et même fusionné avec d'autres systèmes cycliques. Bien que de nombreuses approches aient été développées par le passé, l'élaboration de nouvelles voies de synthèse permettant le contrôle des différents centres stéréogéniques est toujours d'actualité et reste un défi à relever.

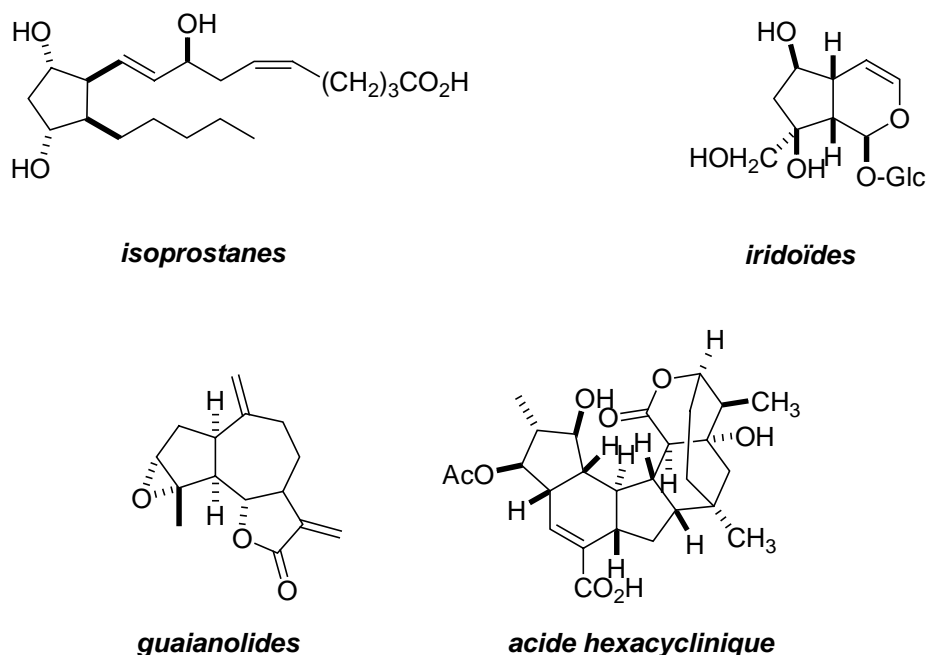


Figure 1. Quelques produits naturels possédant des structures cyclopentoles

Dans ce contexte, nous nous proposons d'étudier la cyclisation de diènes de type **1** (Schéma 1), possédant une fonction allylsilane, en utilisant des processus organométalliques et radicalaires. Comme les silylcyclopentanes **2** sont potentiellement des équivalents synthétiques des cyclopentoles **3** par simple oxydation de la liaison carbone-silicium, la cyclisation de nouveaux diènes de type **1**, contenant une fonction allylsilane, constitue un accès rapide au squelette cyclopentole. Nous pouvons anticiper que le transfert d'information chirale à partir du centre stéréogénique qui porte l'atome de silicium serait possible, de manière à contrôler à la fois la stéréochimie entre C₁ et C₂ (stéréocontrôle -1,2) et entre C₂ et C₃ (stéréocontrôle -1,5). Le groupement silylé jouerait donc un double rôle: celui de vecteur chiral durant le processus de cyclisation et celui de groupement hydroxyle masqué.

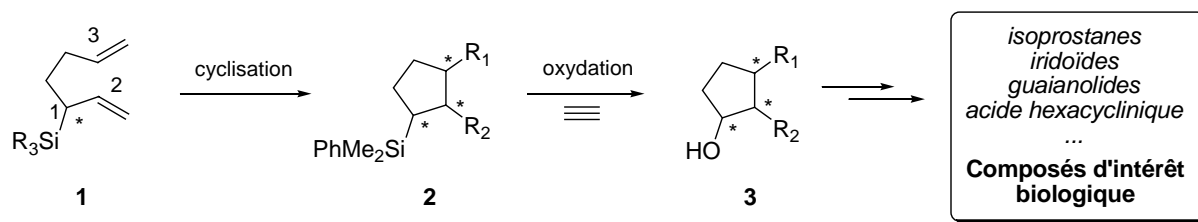


Schéma 1. Synthèses de cyclopentoles fonctionnalisés à partir des 3-silylhepta-1,6-diènes

Après avoir rappelé les aspects essentiels de la chimie du silicium, et particulièrement celle des allylsilanes, nous décrivons dans un premier temps nos études sur les processus de cyclisation des diènes de type **1** par voie organométallique, basées sur la chimie des zirconocènes et celle du palladium. Puis, nous nous intéresserons à la fonctionnalisation radicalaire de ces diènes, notamment par cyclisation radicalaire de sulfones allyliques insaturées, ainsi qu'à d'autres méthodes utilisant des systèmes radicalaires en cascade. Enfin, quelques exemples de fonctionnalisation de ces silylcyclopentanes seront développés en vue dans la construction de systèmes polycycliques.

- CHAPITRE I -

Le silicium et les allylsilanes

-

Réactivité et utilisation
en synthèse organique

I. 1. EFFETS STÉRIQUES ET ÉLECTRONIQUES

I. 1. 1. Propriétés intrinsèques

La bonne connaissance des propriétés intrinsèques de l'atome de silicium, des effets stériques et électroniques qu'il induit, est indispensable pour comprendre et envisager l'utilisation de cet élément en synthèse organique. Aussi, est-il important de décrire tout d'abord quelques aspects fondamentaux de la chimie du silicium.¹

L'atome de silicium est situé dans la même colonne que celle de l'atome de carbone dans la classification périodique des éléments, la ligne en dessous (le carbone est alors un élément de comparaison tout désigné) et est de configuration électronique $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^4 3d^0$.

Il est aussi plus volumineux, son rayon de covalence est de 1.17 Å tandis que celui du carbone est de 0.77 Å. Un groupement SiMe_3 sera donc plus volumineux que son analogue carboné tertio-butyle. L'encombrement stérique de SiMe_3 est cependant compensé par la longueur importante de la liaison C-Si: 1,89 Å vs 1,54 Å. Ceci se traduit par la différence de la valeur A entre les deux groupements (Schéma 2).

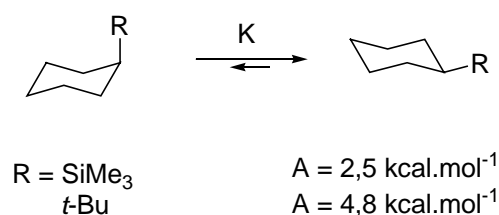


Schéma 2. Énergies d'activation de cyclohexanes monosubstitués avec R = SiMe_3 , t-Bu

Étant plus volumineux, son nombre de coordination est aussi plus élevé, ce qui explique sa capacité à pouvoir étendre sa coordination au-delà de quatre ligands (cf. § I. 1. 3.). Les liaisons formées avec le silicium sont plus longues avec d'autres atomes comme l'oxygène, le chlore ou l'azote (Figure 2). Paradoxalement, elles sont aussi plus fortes, ce qui traduit le caractère partiellement ionique des liaisons avec le silicium.

¹ Brook, M. A. – *Silicon in Organic Synthesis, Organometallic and Polymer Chemistry*, Wiley Interscience, New York, **2000**. Bassindale, A. R. ; Taylor, P. G. – *The chemistry of Organic Silicon Compounds*, Vol. 2, Patai, S.; Rappoport, Z.; John Wiley & Sons Ltd, Londres, **1989**, 893.

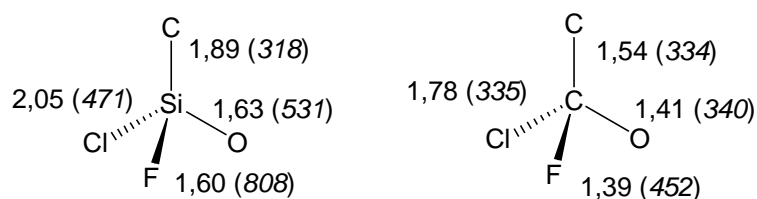


Figure 2. Comparaison des longueurs (Å) et des énergies (kJ.mol^{-1}) des liaisons Si-X et C-X

D'après les valeurs de Pauling, le silicium est moins électronégatif que le carbone, et encore moins que l'hydrogène: C: 2.5, Si: 1.8, H: 2.1. Ceci a comme conséquence la polarisation particulière des liaisons, marquant le caractère métallique du silicium. Aussi, la liaison C-Si est polarisée dans le sens C^-Si^+ (la liaison C-H, C^-H^+ , et Si-H, Si^+H^-). C'est pourquoi les attaques nucléophiles ont principalement lieu sur le silicium, car le centre silylé peut être considéré comme un acide de Lewis faible.² La force des liaisons créées constitue aussi un facteur important dans certaines réactions (formation des liaisons Si-F par exemple).

La réactivité des composés organosilylés dépend également d'effets électroniques qui peuvent être divisés en quatre catégories: les effets inductifs dus à la polarisation de la liaison C-Si, les effets de champ décrivant la réponse d'un système π vis-à-vis du moment dipolaire du groupe SiR_3 (dépendant donc des groupements R situés sur le silicium), le recouvrement $(p-d)\pi$ et enfin l'hyperconjugaison.

Ces différents effets stériques et électroniques sont à l'origine des propriétés σ -donneur et π -accepteur du silicium, qui peut stabiliser aussi bien des charges positives que des charges négatives. L'influence du silicium sur la stabilisation des charges ou la perturbation des systèmes π s'exprime à travers trois effets: α , β , et γ .

I. 1. 2. Effets α , β et γ

Le caractère π -accepteur du silicium peut être rationalisé de deux manières. D'une part, par recouvrement des orbitales d vacantes du silicium avec une orbitale p d'un carbanion ou d'un hétéroatome, $(d-p)\pi$. D'autre part, par hyperconjugaison (deux orbitales adjacentes relativement proches en énergie ayant une symétrie appropriée peuvent subir une perturbation telle que l'énergie de l'une est abaissée et celle de l'autre est augmentée) entre l'orbitale $\sigma^*_{\text{C-Si}}$ et une orbitale p (Figure 3).

² Fleming, I. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, 10, 83.

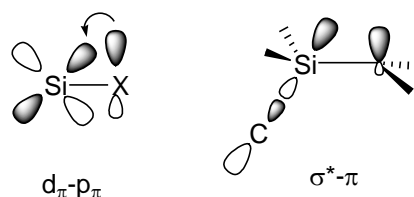


Figure 3. Effet α

D'après des calculs *ab initio*, il semblerait que le modèle par hyperconjugaison soit préférable car les orbitales d sont peu impliquées dans ce type de stabilisation, estimée à 125-130 kJ.mol⁻¹. Toutefois, le fait qu'il n'y ait pas de conformations privilégiées nécessaires à ce recouvrement ne peut s'expliquer qu'à partir du recouvrement (p-d) π en raison de la symétrie des orbitales 3d du silicium. Cet effet α du silicium permet d'interpréter la stabilité relative des carbanions, la basicité réduite des silylamines R₃SiNR₂ et l'acidité accrue des silanols R₃SiOH (en comparaison avec celle des alcools).

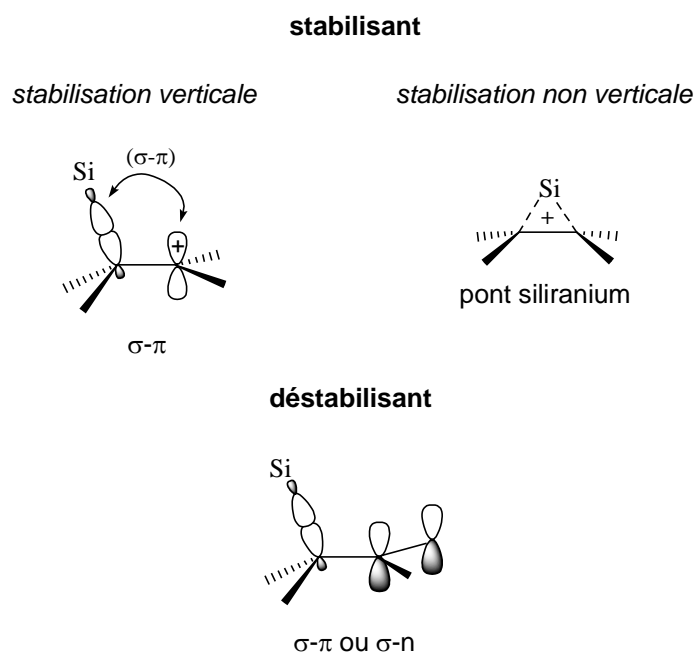


Figure 4. Effet β

Le recouvrement de type $\sigma-p$, entre la liaison C-Si riche en électrons et l'orbitale p vacante, ou caractère σ -donneur, contribue à la relative stabilité des carbocations en β du silicium, de l'ordre de 120-125 kJ.mol⁻¹.³ Cette stabilisation comporte cependant une restriction géométrique puisque les orbitales σ et p doivent être coplanaires (Figure 4). L'effet β a longtemps été représenté de deux manières: par une stabilisation dite verticale, illustrant le

³ Panek, J. S., Silicon Stabilization, *Comprehensive Organic Chemistry*, Trost, B.; Fleming, I., Vol. 1, **1989**, 579. Lambert, J. B. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 2677. Jarvie, A. W. P. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* **1970**, 6, 153. White, J. M. *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 1227.

phénomène d'hyperconjugaison σ -p et par une stabilisation non verticale, représentée par un pont siliranium. Cependant, cette dernière représentation a été abandonnée, sur la base des travaux de Lambert, établissant sans ambiguïté que l'effet β du silicium implique uniquement l'intermédiaire ouvert, non ponté. Cet effet β a permis d'expliquer la stabilisation des carbocations en β du silicium, les migrations [1,2] des groupements silylés ou encore la régiosélectivité de la protodésilylation des allylsilanes.⁴

Un effet γ a aussi été mis en évidence par une accélération lors de la solvolysse des brosylates possédant un silicium en position γ .⁵ Cette accélération provient de la stabilisation de l'intermédiaire carbocationique par recouvrement de l'orbitale sp^3 du carbone lié au silicium et de l'orbitale p vacante. Cette stabilisation, d'environ $29 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, est une conséquence de la polarisation de la liaison Si^+C^- . Cette stabilisation n'a lieu elle aussi que dans certaines conformations. Le carbocation γ -silylé est stabilisé dans une conformation en W, via une interaction dite percaudale. Cette interaction peut être traduite par les formes limites de l'approche par hyperconjugaison (Figure 5).

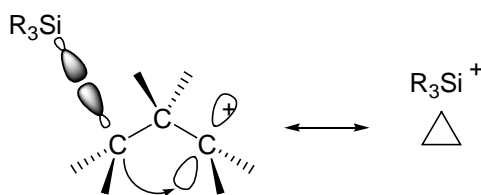


Figure 5. Effet γ

Il est important de mentionner que si les facteurs électroniques jouent un rôle important dans les réactions avec les organosilanes, ils ne doivent pas être surestimés. En ce sens que les effets stériques et électroniques vont souvent dans le même sens, et qu'il est difficile de connaître la contribution de chacun. Le fait que ces deux effets s'additionnent contribue certainement au haut degré de sélectivité fréquemment observé dans les réactions avec les organosilanes.

I. 1. 3. Hypervalence

Contrairement au carbone, le silicium peut étendre sa coordination au-delà de quatre substituants, notamment lorsqu'il est mis en présence de ligands nucléophiles, généralement anioniques. Il a ainsi été isolé ou détecté des dérivés penta-, hexa-, voire heptacoordinés du silicium. Dans ces complexes, la charge globale négative est répartie sur l'ensemble des

⁴ Fleming, I.; Langley, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1981**, 1421.

⁵ Shiner, Jr. V. J.; Ensinger, M. W.; Rutkowske, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 804.

ligands, accentuant le charge partielle positive portée par le silicium central. Cela confère ainsi une réactivité exacerbée aux dérivés pentacoordinés par rapport aux dérivés tétracoordinés, les rendant plus réactifs encore vis-à-vis des nucléophiles.

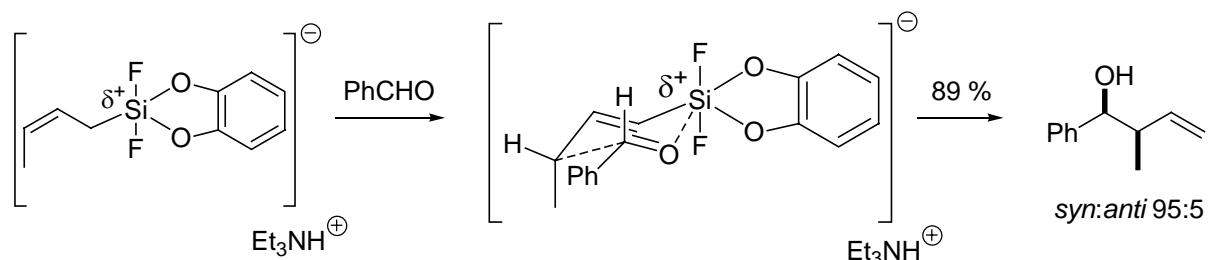


Schéma 3. Alkylation entre un allylsilane et aldéhyde via un intermédiaire hexacoordiné du silicium

De tels intermédiaires sont rencontrés par exemple au cours des réactions d'allylation ou apparentées, entre un allylsilane et un aldéhyde (Schéma 3). Le dérivé silylé allylique est activé par la présence d'un ligand nucléophile électronégatif (F) et un site de coordination est occupé par l'oxygène de l'aldéhyde. Dans l'état de transition à six chaînons de forme chaise, le silicium est hexacoordiné et les deux ligands fluorés occupent les positions apicales. Ces réactions conduisent à de bons niveaux de stéréocontrôle.

I. 2. OXYDATION DE LA LIAISON CARBONE-SILICIUM

La chimie du silicium a connu un essor considérable depuis les premiers travaux menés par Tamao, Kumada⁶ et Fleming⁷ sur l'oxydation des liaisons carbone-silicium. Utilisé tout d'abord comme outil de stéréocontrôle lors d'un processus réactionnel, le groupement silylé peut ensuite être oxydé pour générer une fonction alcool, *avec rétention de configuration*.⁸

I. 2. 1. Oxydation de Tamao

L'oxydation décrite par Tamao et Kumada s'applique à une grande variété de substrats silylés du type SiR_3X , avec $\text{X} = \text{Cl}, \text{F}, \text{H}, \text{OR}$ ou NR_2 . Elle s'effectue dans les conditions standard suivantes: H_2O_2 (ou *m*-CPBA), KHCO_3 , KF (ou KHF_2) dans le DMF (Schéma 4). La première étape consiste en une activation du silicium par l'intermédiaire du solvant ou du fluorure de potassium qui forme de manière réversible un intermédiaire pentacoordiné. Le

⁶ Tamao, K.; Ishida, N.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2120. Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694. Tamao, K.; Ishida, N. *Organomet. Chem.* **1984**, *269*, C37.

⁷ Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29-31. Fleming, I.; Sanderson, P. E. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4229. Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 317.

⁸ Jones, G. R.; Landais, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599. Fleming, I. *Chemtracts :Org. Chem.* **1996**, *9*, 1. Tamao, K. *Adv. Silicon Chem.* **1996**, *3*, 1.

silicium alors plus électrophile favorise l'attaque nucléophile de l'oxydant H₂O₂ menant à une espèce hexacoordinée. C'est l'étape cinétiquement déterminante de la réaction.

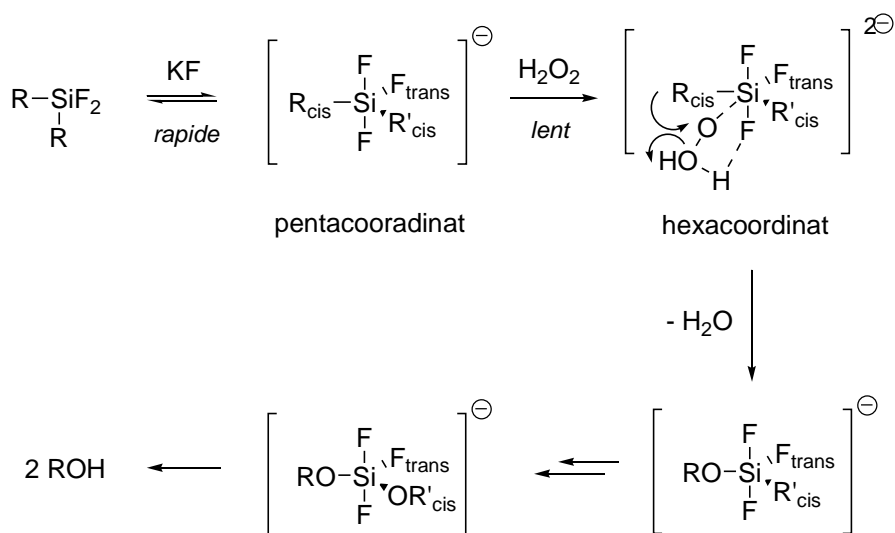


Schéma 4. Mécanisme de l'oxydation de Tamao

Lors d'études sur les effets stériques et électroniques des différents groupement liés au silicium, Tamao a suggéré que l'attaque de l'oxydant en position *trans* par rapport au fluorure électronégatif est énergétiquement favorisée. Le groupement en position *cis* par rapport au peroxyde migre alors préférentiellement, expliquant ainsi la rétention de configuration du centre carboné comme étant le résultat d'une attaque « face-frontale ». Finalement, la nouvelle liaison silicium-oxygène du pentacoordinat est hydrolysée par l'eau dans le milieu réactionnel pour libérer l'alcool formé.

I. 2. 2. Oxydation de Fleming

L'oxydation décrite par Fleming s'applique à des substrats du type Ph-SiR₃ et s'effectue selon deux étapes élémentaires: une protodésilylation, suivie d'une oxydation (Schéma 5). La première étape consiste en une attaque électrophile aromatique qui mène après substitution *ipso* à une espèce arène-électrophile et un composé R₃SiX. La seconde étape d'oxydation de l'halogénosilane par le peracide (AcOOH ou H₂O₂) conduit à un siloxane qui donne après hydrolyse l'alcool désiré.

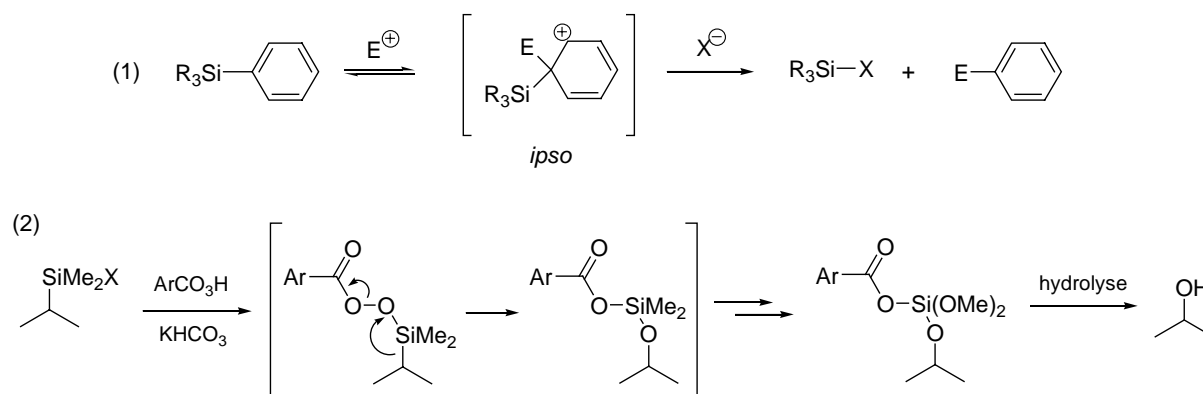


Schéma 5. Étapes élémentaires de l'oxydation de Fleming

Il existe plusieurs méthodes d'oxydation décrites par Fleming. Les premières ont été effectuées en une séquence de deux étapes distinctes: une protodésilylation utilisant HBF_4 ($X = \text{F}$), suivie d'une oxydation par l'acide peracétique. Mais par la suite, des séquences « one-pot » ont été réalisées en utilisant les électrophiles Hg^{2+} et Br^+ . Le mécanisme proposé par Fleming est centré autour de l'observation que la réaction d'oxydation requiert la présence d'une base. Celle-ci favorise l'attaque du peracide sur le silicium avec la perte concomitante du groupe nucléofuge (halogénure ou acétate) pour donner l'espèce tétracoordinée, qui subit une migration via un mécanisme analogue à celui de la réaction de Baeyer-Villiger et à l'oxydation des organoboranes.

I. 3. LES ALLYLSILANES⁹

I. 3. 1. Réactivité avec les électrophiles. Stéréocontrôle

Les allylsilanes (**4**) constituent des équivalents synthétiques variés, qui dépendent de la nature du processus dans lequel ils sont impliqués (Schéma 6). Dans les processus électrophiles, le site d'attaque de l'électrophile C_γ ou C_3 est contrôlé par le fait que le cation résultant en C_2 (position β) est stabilisé par hyperconjugaison (Figure 4). Des équivalents synthétiques **Ib** peuvent être considérés pour les réactions d'addition et les réactions SE' , où la régiosélectivité est bien établie.¹⁰ Un dipôle peut être localisé entre C_1 et C_3 (**Ic**), résultant d'une migration 1,2- du silicium, comme observé par exemple dans les réactions d'annellation [3+2] en présence d'un acide Lewis entre un allylsilane et un dérivé carbonyle.¹¹

⁹ Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 15, 3173.

¹⁰ Fleming, I.; Dunoguès, R.; Smithers, R. *Org. React.* **1989**, 37, 57. Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2063. Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1293. Fleming, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3363.

¹¹ Knöler, H. J.; Foitzik, N.; Goesmann, H.; Graf, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1081.

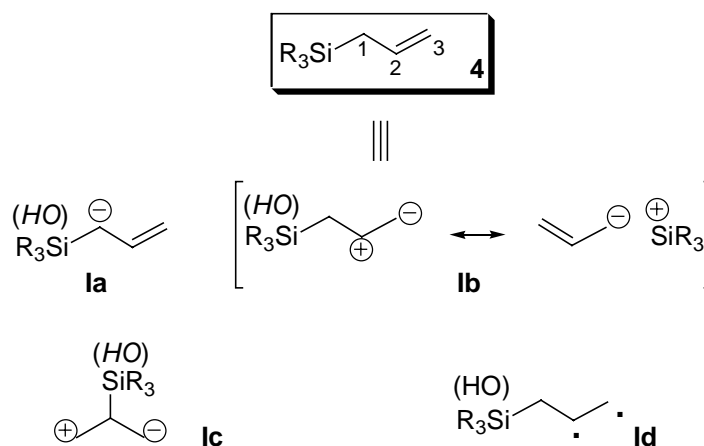


Schéma 6. Allysilanes – Équivalents synthétiques

Les allylsilanes ont aussi été récemment utilisés en tant qu'équivalents diradicalaires tels que **Id**. Différentes combinaisons des équivalents synthétiques ci-dessous sont aussi permises, illustrant la diversité de fonctionnalisation que l'on peut envisager, en utilisant comme synthon de départ le simple allylsilane **4**. Il faut ajouter que le groupe silylé est un groupe hydroxyle masqué (après oxydation de la liaison C-Si, cf. § I. 2.) et que les allylsilanes peuvent aussi être envisagés en tant qu'équivalents oxygénés (OH) des intermédiaires silylés.

Les allylsilanes réagissent avec les électrophiles via une réaction d'addition ou de substitution par l'intermédiaire d'un carbocation β-silylé. Ils réagissent avec une grande variété d'électrophiles et de manière hautement diastéréosélective *anti* (Schéma 7). Cela est rationalisé par une attaque antipériplanaire de l'électrophile sur l'allylsilane acyclique qui est majoritairement dans une conformation telle que **IIa**, où le plus petit substituant (H) éclipse la double liaison (position « *inside* »), la liaison carbone-silicium est ainsi presque perpendiculaire à l'oléfine, permettant la stabilisation du carbocation en formation (stabilisation σ-π) (Figure 4).

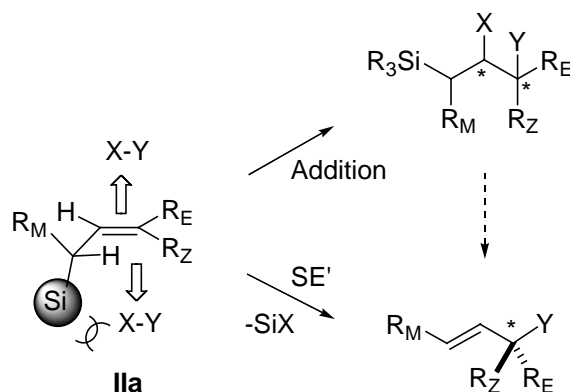


Schéma 7. Réactivité générale des allylsilanes envers les électrophiles

Il est intéressant de noter que l'état de transition **IIa** (Schéma 8) ressemble fortement à celle de l'allylsilane à l'état fondamental. Des calculs ont montré que les interactions à l'état fondamental entre la liaison σ_{C-Si} et l'oléfine augmentait l'énergie de la HOMO de l'allylsilane, rendant celle-ci plus réactive vis-à-vis des réactifs électrophiles.¹² Les calculs des potentiels électrostatiques, correspondant aux deux faces diastérotopiques, mènent aussi à la conclusion que la face opposée au silicium est plus réactive.¹³ Par conséquent, il apparaît que les effets stériques et électroniques s'additionnent dans le cas des allylsilanes chiraux, les deux effets contribuant l'un et l'autre au haut degré de stéréocontrôle généralement observé dans les réactions avec les électrophiles. Dans quelle proportion le stéréocontrôle est-il affecté par ces deux différents paramètres, cela reste encore un problème d'actualité, en dépit des études qui ont été effectuées dans ce domaine.¹⁴ La conformation **IIb**, possédant le groupe de taille moyenne R_M en position « *inside* », subit une forte contrainte allylique $A_{1,3}$ entre R_M et R_Z , ce qui explique pourquoi les allylsilanes (*Z*) conduisent à des diastérocontrôles plus élevés que les allylsilanes (*E*).¹⁵

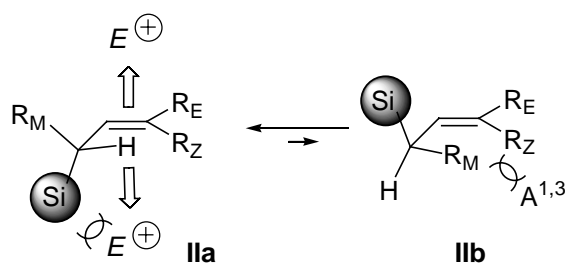


Schéma 8. Modèle acyloxy ou modèle de la contrainte allylique

Dans les systèmes cycliques (Figure 6), les conformations sont « bloquées », permettant ainsi une différenciation stérique suffisante pour mener à un diastérocontrôle *anti* élevé, quelle que soit la nature du groupement silylé. Les systèmes cyclohexadiényles et cyclopentadiényles tels que **III** sont ainsi connus pour donner quasi exclusivement des diastérosélectivités *anti*.¹⁶ Plus récemment, notre laboratoire a étudié l'époxydation et la dihydroxylation d'allylsilanes cycliques dans lequel le silicium est inclus dans le cycle (modèle **IV**, Figure 6). Dans le cas de ces substrats, la liaison carbone-silicium est pratiquement alignée avec le système π et n'a ainsi pas d'effet sur le stéréocontrôle. La

¹² Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Chamberlin, A. R.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 650.

¹³ Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7396.

¹⁴ Fleming, I.; Jones, G. R.; Kindon, N. D.; Landais, Y.; Leslie, C. P.; Morgan, I. T.; Peukert, S.; Sarkar, A. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1171.

¹⁵ Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063. Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293. Fleming, I.; Dunoguès, J.; Smithers, R. *Org. React.* **1989**, *37*, 57.

¹⁶ Landais, Y. *Chimia*, **1998**, *52*, 104. Angelaud, R.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5202. Angelaud, R.; Landais, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8841. Angelaud, R.; Babot, O.; Charvat, T.; Landais, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9613. Abd Rahman, N.; Landais, Y. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1369. Landais, Y.; Zekri, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6547. Landais, Y.; Zekri, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4037.

diastéréosélection est seulement gouvernée par la taille et la nature du groupement de la chaîne R sur le centre stéréogénique en C₂.¹⁷

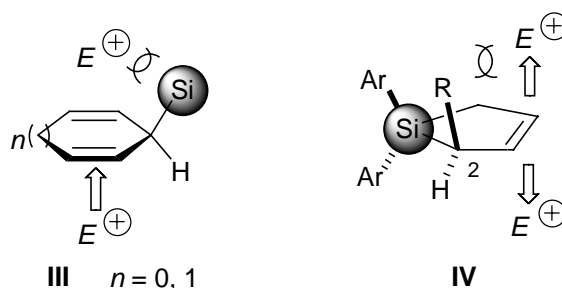


Figure 6. Modèles cycliques

Enfin, un haut degré de stérocontrôle peut aussi être obtenu en utilisant un système chélaté, par l'intermédiaire d'un hétéroatome.¹⁸ La coordination de l'électrophile (E^+) par un groupe chélatant (OH, NHR) présent sur le fragment oléfinique permet une meilleure différenciation diastéréofaciale via une conformation de type **Va** et **Vb** (Figure 7). Notamment, de hauts niveaux de stérocontrôle ont été obtenus lors de l'époxydation et de la cyclopropanation d'allylsilanes.¹⁹

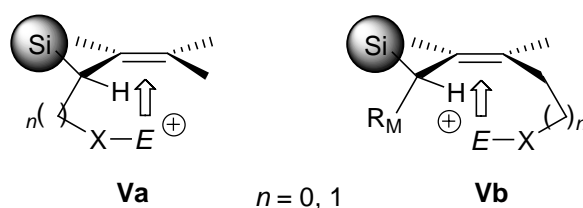


Figure 7. Modèles chélatés

I. 3. 2. Alkylation

L'effet α est illustré dans la chimie des allylsilanes par la déprotonation aisée de la position allylique en α du silicium (équivalent synthétique **Ia**, Schéma 6). Les carbanions peuvent ainsi être générés par déprotonation en utilisant une base forte, de type *n*-BuLi ou *sec*-BuLi, en présence ou non de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), agent fortement

¹⁷ Landais, Y.; Mahieux, C.; Schenk, K.; Surange, S. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2779. Landais, Y.; Surange, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 581.

¹⁸ Pour une revue complète sur les réactions dirigées par le substrat, Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.

¹⁹ Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 401. Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1209. Mohr, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7221. Allais, F.; Angelaud, R.; Camuzat-Dedenis, B.; Julienne, K.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1069. Angelaud, R.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8845. Andrey, O.; Camuzat-Dedenis, B.; Chabaud, L.; Julienne, K.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L.; Renaud, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8543.

chélatant du lithium, qui exalte ainsi la réactivité de la base. La présence de groupements phényles sur le silicium facilite aussi la déprotonation grâce à un recouvrement supplémentaire, qui délocalise la charge en α du silicium dans la liaison σ^*_{C-Si} (effet α) ainsi qu'à travers le noyau aromatique (Figure 8).

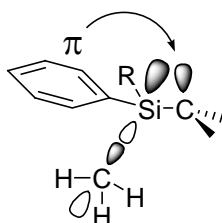


Figure 8. Stabilisation supplémentaire des anions allylsilyles par le noyau aromatique

Les réactions de ces anions ambidents avec les électrophiles ont été bien décrites.²⁰ Dans le cas des halogénures d'alkyles, les régioisomères α et γ (**5** et **6**) sont formés dans des proportions inégales, le rapport entre les produits variant avec la taille et la nature des substituants portés par le silicium et la nature du réactif halogéné. (Schéma 9). Des résultats similaires ont été observés avec les époxydes (composés **9** et **10**). Cependant, la formation de l'adduit γ peut être favorisée par l'utilisation de cuprates.²¹

De meilleurs résultats sont obtenus lors du couplage de ces anions avec les aldéhydes, après transmétallation du lithien avec $Ti(O-iPr)_4$.²² Les β -hydroxysilanes **11** sont ainsi préparés avec de bons rendements avec un haut degré de stéréosélectivité via un état de transition de type chaise **12** (Schéma 9). L'utilisation de complexes de titane optiquement actifs²³ ou de dérivés organoboranes²⁴ permettent aussi d'effectuer la réaction en série énantiosélective. Cette dernière approche a connu un regain d'intérêt récemment car elle constitue une méthode efficace pour la construction d'allylsilanes chiraux.

²⁰ Carbanions- α -silylés: Chan, T. H.; Wang, D. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1279. Schlosser, M.; Franzini, L. *Synthesis* **1998**, 707. Brinkman, E. A.; Berger, S.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8304. von Ragué Schleyer, P.; Clark, T.; Kos, A. J.; Spitznagel, G. W.; Rohde, C.; Arad, D.; Houk, K. N.; Rondan, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6475.

²¹ Schaumann, E.; Kirsching, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4281. Nowak, A.; Schaumann, E. *Synthesis* **1998**, 899.

²² Reetz, M. T.; Wenderoth, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5259. Ikeda, Y.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 657.

²³ De Fays, L.; Adam, J.-M.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7197.

²⁴ Heo, J.-N.; Micalizio, G. C.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1693. Heo, J.-N.; Holson, E. B.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1697.

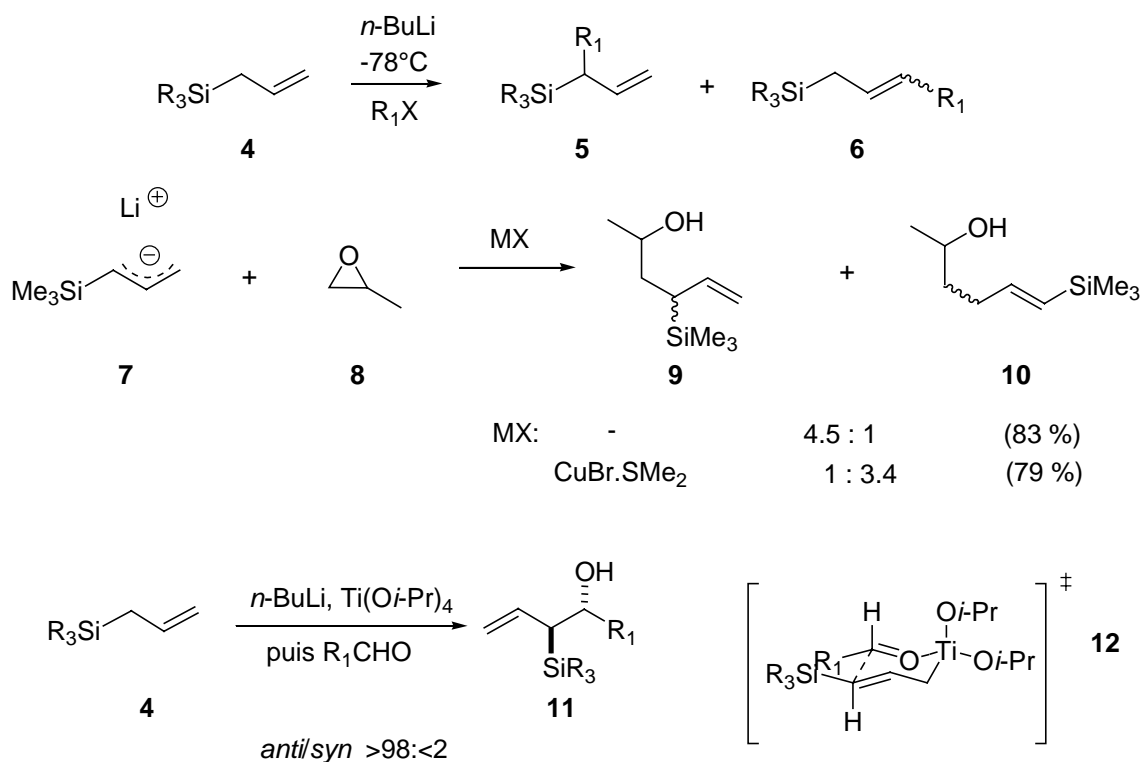


Schéma 9. Alkylation des allylsilanes

I. 3. 3. Réactivité des β -silylénolates

Les dérivés carbonylés β -silylés **15** sont rapidement accessibles par silylcupuration du dérivé α,β -insaturé correspondant **13** (Schéma 10).²⁵ L'énolate intermédiaire **14** (qui est formellement un allylsilane) réagit de façon très stéréosélective avec les électrophiles tels que le proton, les halogénures d'alkyle, ou encore les aldéhydes pour donner le produit d'alkylation **15**. L'état de transition impliqué est identique à celui représenté précédemment (**IIa**, Schéma 8).

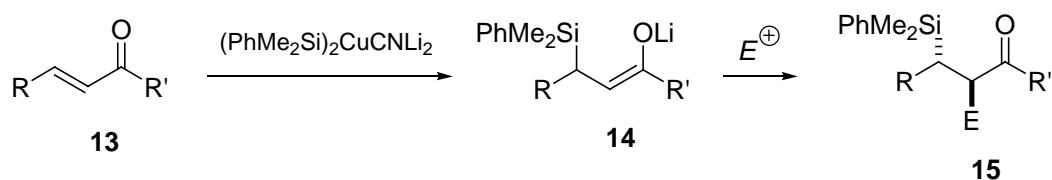


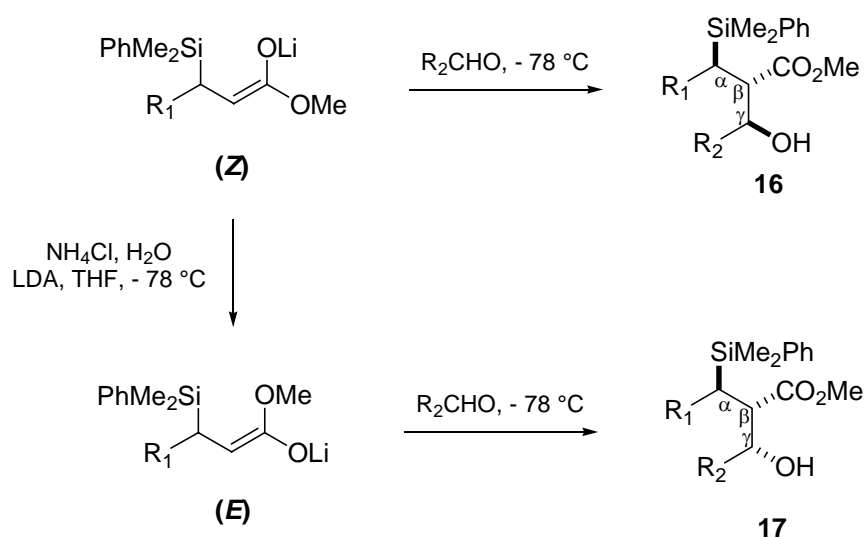
Schéma 10. Préparation des dérivés carbonylés β -silylés.

Réactivité stéréocontrôlée de l'énolate correspondant

²⁵ Fleming, I.; Hill, J. H. M.; Parker, D.; Waterson, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 6, 318.

Dans le cas des aldéhydes, on obtient très stéréosélectivement le produit d'aldolisation.²⁶ Il convient de noter que l'on peut facilement convertir l'énolate de géométrie (*Z*) en énolate de géométrie opposée (*E*), par une séquence de protonation-déprotonation par un traitement NH_4Cl aq., LDA. On crée ainsi, en une étape, trois centres asymétriques de manière contrôlée (Schéma 11).

On notera que, pour des raisons de simplification, nous attribuerons une stéréochimie relative de type *trans-trans* dans le cas du composé **16**, car les structures des diènes silylés seront souvent représentées de manière « pré-cyclisée » pour faciliter la compréhension et la lecture (usuellement, la stéréochimie relative *trans* ou *cis* de deux groupements en β l'un de l'autre est attribuée lorsque la chaîne la plus longue est représentée de façon linéaire en « zig-zag »).



à partir de l'énolate (*Z*), $\text{R}_1 = \text{Ph}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$, r.d. *anti:syn* ($\text{C}_\beta\text{-C}_\gamma$) 93:7

à partir de l'énolate (*E*), $\text{R}_1 = \text{Ph}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$, r.d. *anti:syn* ($\text{C}_\beta\text{-C}_\gamma$) 3:97

Schéma 11. Aldolisation hautement stéréosélective des énolates β -silylés

La configuration relative des trois centres stéréogéniques est contrôlée principalement par deux éléments. La configuration relative entre C_α et C_β s'explique selon le modèle de l'état de transition **IIa** (Schéma 8), qui impose une stéréochimie *anti* par rapport au groupement silylé. Celle entre les centres C_β et C_γ dépend de la géométrie de l'énolate. En effet, la réaction d'aldolisation entre un énolate et un aldéhyde procède via un état de transition cyclique à six chaînons de type Zimmermann-Traxler (Schéma 12).

²⁶ Fleming, I.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1198.

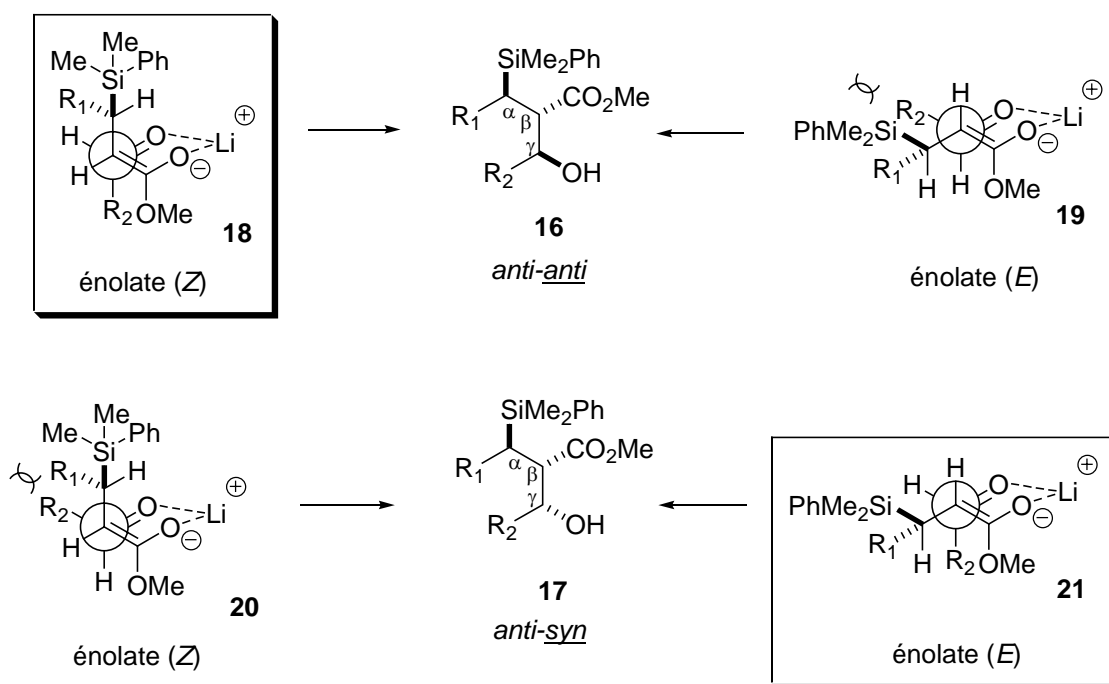


Schéma 12. États de transition pour l'aldolisation des énolates β -silylés

Cet état de transition implique la complexation des oxygènes de l'aldéhyde et de l'énolate par le lithium dans une conformation de type chaise. Les interactions stériques les plus importantes s'exercent entre le volumineux groupement silylé chiral et le substituant R_2 de l'aldéhyde.²⁷ On voit ainsi que les conformations **20** pour l'énolate (*Z*) et **19** pour l'énolate (*E*) sont défavorisées (Schéma 12). L'aldol **16** est ainsi formé par attaque de l'énolate (*Z*) sur la face *Re* de l'aldéhyde via l'état de transition **18**. L'aldol **17** est quant à lui formé par attaque de l'énolate (*E*) également sur la face *Re* de l'aldéhyde via l'état de transition **21**. Dans tous les cas de figure, l'aldéhyde approche en *anti* par rapport au silicium (sélectivité totale).

I. 4. UTILISATION DU SILICIUM EN CHIMIE RADICALEIRE

I. 4. 1. Radicaux β -silylés

De la même manière que le silicium stabilise les charges en positions α et β , il peut aussi stabiliser les radicaux, mais avec cependant un ordre de grandeur différent.²⁸ Bien que la

²⁷ Dans le modèle proposé par Zimmermann-Traxler mettant en jeu un énolate « simple » (sans substituant β -silylé), et un aldéhyde, les conformations privilégiées sont celles qui placent les substituants en positions équatoriales, l'interaction 1,3-diaxiale étant cette fois prépondérante.

²⁸ Radicaux α -silylés: Wilt, J. W.; Belmonte, F. G.; Zieske, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5665. Davidson, I. M. T.; Barton, T. J.; Hughes, K. J.; Ijadi-Masghsoodi, S.; Revis, A.; Paul, G. C. *Organometallics* **1987**, *6*, 644.

valeur ne soit pas connue avec exactitude, la stabilisation d'un radical en α du silicium est estimée entre 0.4 et 2.6 kcal/mol. Pour un radical en position β du silicium, la stabilisation se situe entre 2.6 et 4.5 kcal/mol. Elle s'effectue par des recouvrements de type $(p-d)\pi$ et/ou par hyperconjugaison $\sigma_{C-Si}-p$ (Figure 9).

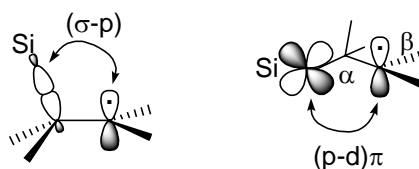


Figure 9. Stabilisation des radicaux en β du silicium

L'addition d'une espèce radicalaire sur un allylsilane permet non seulement de créer une liaison carbone-carbone dans des conditions douces, mais aussi d'effectuer des transformations intéressantes à partir de l'intermédiaire radicalaire stabilisé en β du silicium (**22**, Schéma 13).²⁹ Ce radical peut évoluer de différentes manières selon les conditions opératoires et la nature du groupement silylé. Une réaction d'addition **23** ou bien d'allylation **24** peut avoir lieu, comme lors d'un processus ionique. Dans le cas de silanes de type $(Me_3Si)_3Si$, une β -fragmentation est observée,³⁰ ce qui n'est pas le cas avec des substituants alkyles ou aryles. Enfin, le radical **22** peut aussi être oxydé dans le milieu pour donner un carbocation stabilisé **25** qui perd ensuite le groupement silylé pour donner le produit d'allylation **24**.³¹

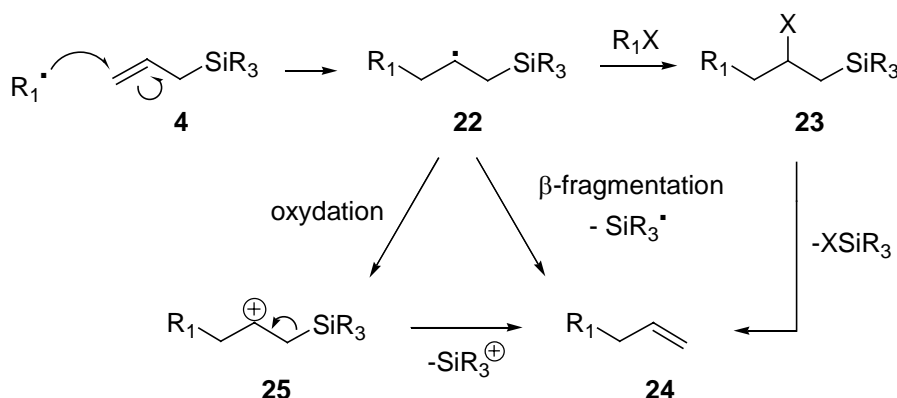


Schéma 13. Différentes évolutions des radicaux β -silylés

²⁹ Radicaux β -silylés: Kawamura, T.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 648. Griller, D; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6715. Jackson, R. A.; Ingold, K. U.; Griller, D.; Nazran, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 208. Auner, N.; Walsh, R.; Westrup, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 207.

³⁰ Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Ballestri, M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6387.

³¹ Organ, M. G. ; Raines, A. J.; Flowers, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2363. Hwu, J. R.; Chen, C. N.; Shsiao, S.-S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 856.

I. 4. 2. Effets polaires

Bien que l'hydrosilylation des allylsilanes avec HSiCl_3 dans des conditions radicalaires ait été rapportée par Topchiev en 1957,³² la première étude sur la réactivité des allylsilanes avec des espèces radicalaires n'a été réalisée qu'en 1969 par Sakurai et coll.³³ Ils ont alors montré que l'addition de BrCCl_3 sur des vinylsilanes, des allylsilanes et d'autres oléfines donnait les produits d'addition attendus avec de très bons rendements. Cette étude révèle aussi qu'une réactivité maximale est atteinte avec les allylsilanes, qui réagissent huit fois plus rapidement que les vinylsilanes et les autres oléfines homologues silylées (Schéma 14).

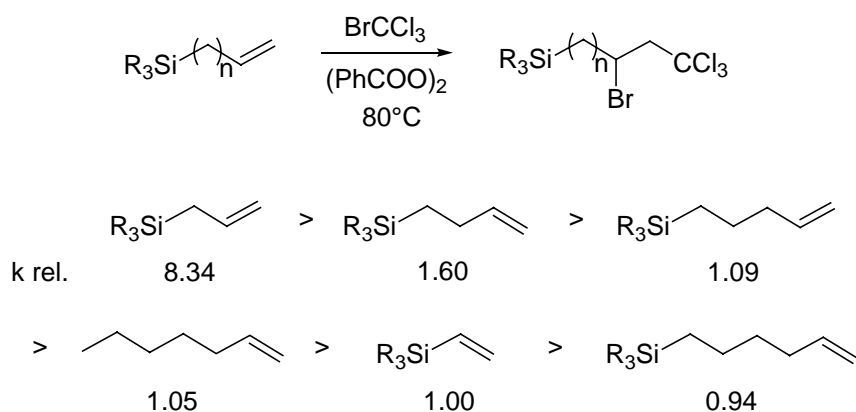


Schéma 14. Réactivité exacerbée des allylsilanes envers le radical électrophile trichlorométhyle

Une telle exaltation de la réactivité envers le radical trichlorométhyle avait été attribuée à l'époque à l'hyperconjugaison $(p-d)_\pi$ et à des effets inductifs. Il est très probable que le caractère électrophile du radical considéré soit aussi un facteur non négligeable, attendu que les oléfines riches en électrons réagissent plus rapidement avec les radicaux électrophiles, et que les oléfines pauvres en électrons réagissent plus lentement avec ces radicaux. Par ailleurs, la faible réactivité des vinylsilanes par rapport aux allylsilanes peut être attribuée à des problèmes d'origine stérique.³⁴

³² Topchiev, A. V.; Nametkin, N. S.; Chernysheva, T. I.; Drgaryan, *Chem. Abstr.* **1957**, 51, 4979.

³³ Sakurai, H.; Hosomi, A.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1764.

³⁴ Seyferth, D.; Dertouzos, H. *J. Organomet. Chem.* **1968**, 11, 263.

Une étude similaire a été réalisée avec le radical électrophile méthanesulfonyle $\text{CH}_3\text{SO}_2\cdot$ **26**, généré par irradiation UV ($\lambda < 300$ nm) d'une solution de bromure de méthanesulfonyle $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Br}$ **27** dans l'acétonitrile.³⁵ Le problème général lié à l'étude des radicaux sulfonyles (ou thionyles) est la réversibilité de l'étape d'addition, qui est due à une vitesse de β -fragmentation importante. Ce problème est contourné en utilisant l'excellent donneur d'atome de brome **27**, qui rend cette étape irréversible après piégeage rapide du radical β -sulfonyle (Schéma 15).

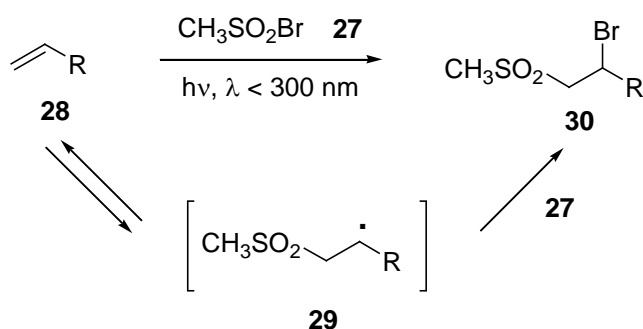


Schéma 15. Addition photochimique du bromure de méthanesulfonyle

Les auteurs ont mesuré les vitesses relatives, $k_{\text{rel}}^{\text{A/B}}$ (le milieu réactionnel comporte une oléfine de référence A, en général l'hexène, et l'oléfine étudiée B en concentration égale) pour l'addition du radical **26** sur différentes oléfines et différents alcénylsilanes à 0 °C (Figure 10). Il apparaît que les oléfines substituées ainsi que les alcénylsilanes sont plus réactifs que les autres types d'alcènes vis-à-vis du radical électrophile $\text{CH}_3\text{SO}_2\cdot$ **26**. Le fait que le 2-méthylhex-1-ène soit encore plus réactif que l'allylsilane s'explique soit par une vitesse de β -fragmentation plus lente (différence de stabilisation entre un radical secondaire et un radical β -silylé), soit par un piégeage plus rapide par **27**. *Il est aussi intéressant de remarquer que l'allyltriméthylsilane est presque cinq fois plus réactif que son analogue avec le groupement t-butyle.* Dans le cas du cyclopentadiène vs silacyclopentène (allylsilane cyclique), on n'observe pas d'effet amplificateur, ce qui s'explique par le fait qu'un alignement de la liaison carbone-silicium et le système π n'est pas possible en raison des contraintes imposées par le cycle à cinq chaînons. Enfin, le cas du thiométhyléther montre une réactivité faible envers le radical électrophile **26**, car la double liaison est appauvrie en électron (HOMO basse).

³⁵ Gozdz, A. S; Maslak, P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2179.

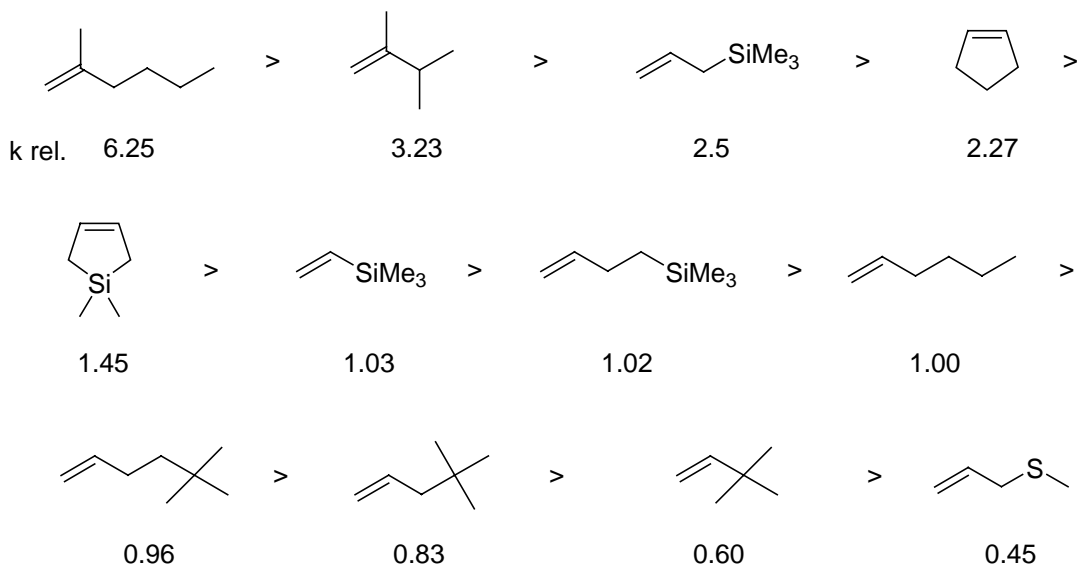


Figure 10. Vitesse relative de différentes oléfines et alcénylsilanes envers le radical méthanesulfonyle

La réaction d'allylation radicalaire suivante montre bien l'influence de la nature des radicaux et des oléfines mis en jeu (Schéma 16). Ainsi, l'addition du radical électrophile généré par abstraction de l'atome de brome de **31** sur l'allylsilane **32** s'effectue avec un bon rendement. L'espèce radicalaire intermédiaire est un radical β -silylé (**22**, Schéma 13), qui fragmente par la suite pour donner le produit d'allylation **33** (**24**, Schéma 13) et un radical stabilisé $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}^\cdot$ qui peut alors abstraire un halogène et propager la chaîne radicalaire. C'est le même processus qui est impliqué pour la formation du produit d'allylation **36**, mais avec une réactivité opposée, qui consiste en l'addition d'un radical nucléophile sur une oléfine moins riche en électron. L'allylation avec de tels allylsilanes est donc sensible aux effets polaires. Ainsi, une réactivité complémentaire entre le substrat et le réactif allylsilane est un pré-requis pour obtenir de bons rendements d'allylation.

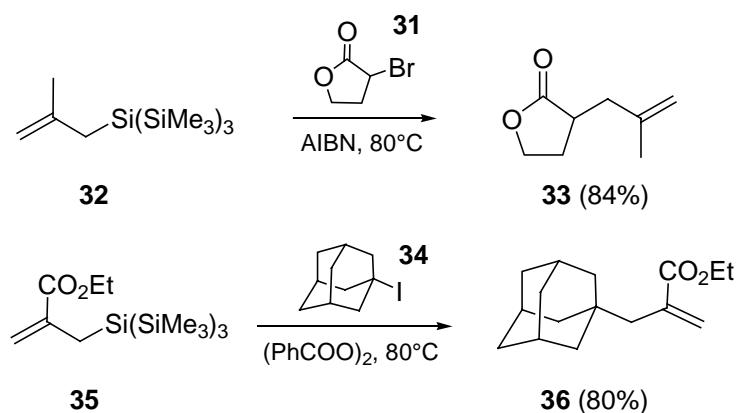


Schéma 16. Illustration des effets polaires

I. 4. 3. Stéréocontrôle

I. 4. 3. 1. Règle « Anti »

Lorsque le même substrat **35** est mis en présence d'un dérivé acétylénique terminal dans des conditions radicalaires, le radical $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}^\cdot$ généré s'additionne sur le carbone terminal de la triple liaison et l'allylation s'effectue alors par un radical intermédiaire **40**, du côté opposé au volumineux groupement silylé avec de très bonnes stéréosélectivités (Schéma 17).

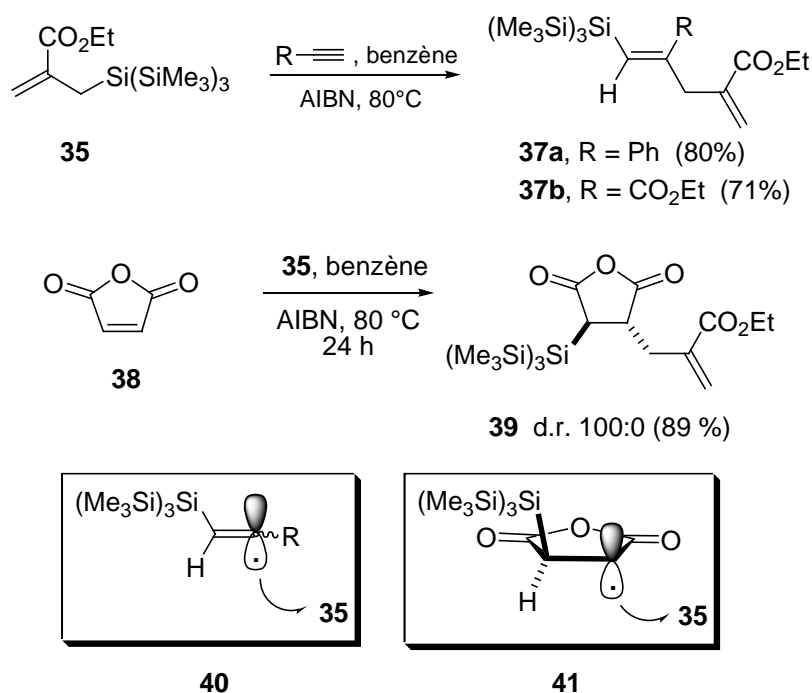


Schéma 17. Attaque *anti* des radicaux β -tristiméthylsilylés

Ce processus peut aussi s'appliquer à des oléfines cycliques telles que **38** (Schéma 17), où l'allylsilylation donne accès au produit *trans* avec d'excellents niveaux de diastérocontrôle. La formation des produits majoritaires **37** et **39**, en série acyclique et cyclique respectivement, est rationalisée par les états de transition **40** et **41**, dans lesquels **35** approche en *anti* du volumineux groupement silylé.³⁶

I. 4. 3. 2. Modèle de la contrainte allylique

Les premières études systématiques concernant les réactions stéréocontrôlées impliquant des radicaux β -silylés ont été effectuées par Hart et coll.³⁷ Ils ont montré que la deutération et

³⁶ Miura, K.; Saito, H.; Nakagawa, T.; Hondo, T.; Tateiwa, J.-I.; Sonoda, M.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5740.

³⁷ Hart, D. J.; Krishnamurthy, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4457.

l'allylation de précurseurs radicalaires de type **42** conduisait majoritairement aux produits d'allylation et deutérié *anti* **43a-b** avec un niveau de stéréocontrôle raisonnable (Schéma 18). Afin de rationaliser les résultats, ils ont proposé le modèle d'état de transition **44**, basé sur la contrainte allylique $A_{1,3}$ (cf. modèle **IIa**, schéma 8).³⁸

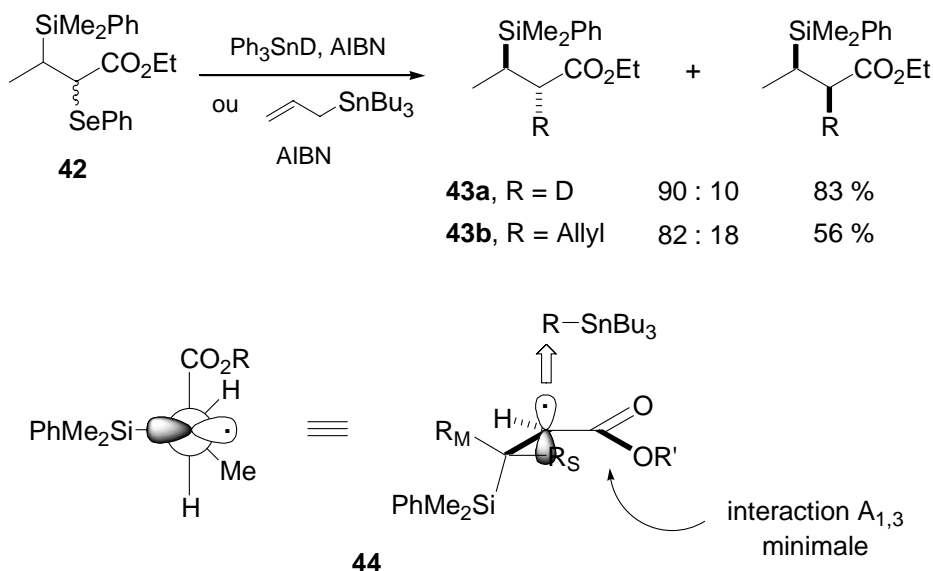


Schéma 18. Modèle de la contrainte allylique

De tels radicaux intermédiaires sont assimilés à des systèmes radicalaires allyliques, dû à une conjugaison du radical avec la fonction ester. Un radical adjacent à un groupement carbonyle se comporte alors comme un système radicalaire hétéroallylique (radical énolate), qui subit une contrainte $A_{1,3}$.³⁹ En supposant que le plus petit substituant R_S (*i.e.* H) est en position « *inside* » pour minimiser la contrainte $A_{1,3}$, le réactif doit approcher en *anti* relativement au substituant R_L (*i.e.* SiR_3) afin de minimiser la contrainte allylique à l'état de transition.⁴⁰

Un processus semblable, contrôlé par la contrainte allylique a été rapporté plus récemment par Hosomi et coll.⁴¹ L'allylsilane **35**⁴² s'additionne sur les esters α - β -insaturés tels que **45** et les alcynes (cf. schéma 17) pour donner les produits d'allylation avec de bons rendements (Schéma 19).

³⁸ Porter, N. A.; Giese, B.; Curran, D. P. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296.

³⁹ Bulliard, M.; Zeitz, H.-G.; Giese, B. *Synlett* **1991**, 423. Giese, B.; Bulliard, M.; Zeitz, H.-G. *Synlett* **1991**, 425.

⁴⁰ Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162.

⁴¹ Miura, K.; Saito, H.; Nakagawa, T.; Hondo, T.; Tateiwa, J.-I.; Sonoda, M.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5740.

⁴² Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Ballestri, M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett* **1996**, *37*, 6387.

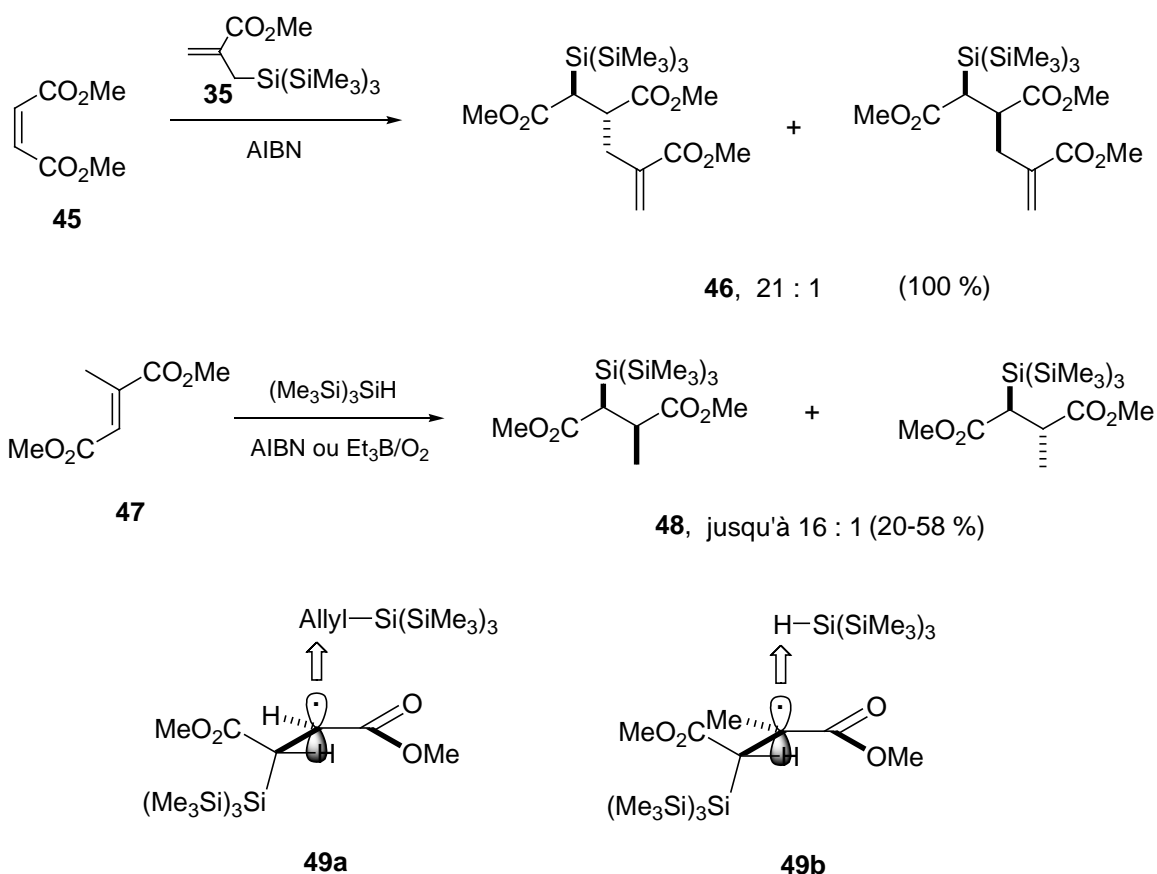


Schéma 19. Modèle de la contrainte allylique

Avec les oléfines, cette réaction procède via l'addition du radical tris(triméthylsilyl) $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}\cdot$ sur l'oléfine pour générer un radical β -silylé qui a une durée de vie suffisante pour s'additionner intramoléculairement sur **45** pour donner le produit d'addition **46** et régénérer le radical $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}\cdot$. La formation du diastéréoisomère majoritaire *anti* **46** est rationalisé par un état de transition **49a**, proche du modèle précédent **44**. Giese et Chatgililoglu ont observé une tendance similaire pour l'hydrosilylation d'oléfine qui s'effectue avec de bons voire excellents niveaux de stéréocontrôle, menant ainsi au produit **48** *syn* via un état de transition **49b**.⁴³

La présence d'une fonction ester adjacente au centre radicalaire introduit une forte contrainte allylique favorisant la conformation dans laquelle le plus petit substituant est pratiquement dans le même plan que celui de l'ester, le groupement volumineux étant orthogonal à la liaison π , minimisant ainsi les interactions $A_{1,3}$. Une situation différente est observée dans les réactions impliquant l'acrylonitrile, où le substituant linéaire remplace l'ester CO_2R . Aucune conformation ne subit de contrainte allylique dans ce cas et l'attaque s'effectue ainsi des deux

⁴³ Kopping, B.; Chatgililoglu, C.; Zehnder, M.; Giese, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3994.

côtés du radical, conduisant à deux états de transition de semblables énergies et aucune stéréosélectivité n'est observée.⁴⁴

I. 4. 3. 3. *Modèle de Felkin-Anh*

Le modèle de la contrainte allylique mentionné précédemment a été appliqué aux radicaux substitués par une fonction ester mais aussi amide, cétone, amine et phényle. La situation est différente lorsqu'il y a peu ou pas de stabilisation du radical. Dans ce cas, le sens de la diastérosélectivité est inversé et la sélectivité peut être rationalisée par un modèle de type Felkin-Anh.⁴⁵

Porter a décrit une réaction de transfert d'atome à partir d'allylsilanes chiraux **50**, démontrant qu'un excellent degré de stéréocontrôle -1,2 peut être atteint avec un rapport diastéroisomérique supérieur à 94:6 en faveur de l'isomère *syn* (Schéma 20).⁴⁶ Un modèle de type Felkin-Anh **54** a été proposé pour expliquer ce stéréocontrôle -1,2. Il est important de remarquer que dans le cas des radicaux peu stabilisés, ceux-ci sont plutôt pyramidalisés à l'état fondamental.⁴⁷

D'autre part, on peut constater que ce n'est pas la conformation de plus basse énergie, c'est-à-dire la plus peuplée, qui réagit (Principe de Curtin-Hammet). Les interactions les plus fortes se développent à l'état de transition lors de l'approche du réactif R₂-X et c'est une seconde conformation *décalée* de plus haute énergie qui est l'espèce réactive. La diastérosélectivité du processus a été démontrée en réalisant la β-élimination du β-séléno (ou halogéno)silane **52a-b**, qui mène stéréospécifiquement à l'oléfine **53** de configuration (*Z*). Supposant une stéréochimie *anti* pour cette élimination,⁴⁸ une configuration *syn* a donc été proposée pour **52a-b**. C'est la première étude sur le stéréocontrôle -1,2 issu de la fonctionnalisation radicalaire d'allylsilanes chiraux.

⁴⁴ Kopping, B.; Chatgililoglu, C.; Zehnder, M.; Giese, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3994.

⁴⁵ Giese, B. dans *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P.; Sibi, M. P. Eds; Wiley-VCH: Weinheim, 2001, Vol. 1, Chap 4, 381-399.

⁴⁶ Porter, N. A.; Wu, J. H.; Zhang, G.; Reed, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5773.

⁴⁷ Thoma, G.; Curran, D. P.; Geib, S. V.; Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8585.

⁴⁸ Masterson, D. S.; Porter, N. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4253.

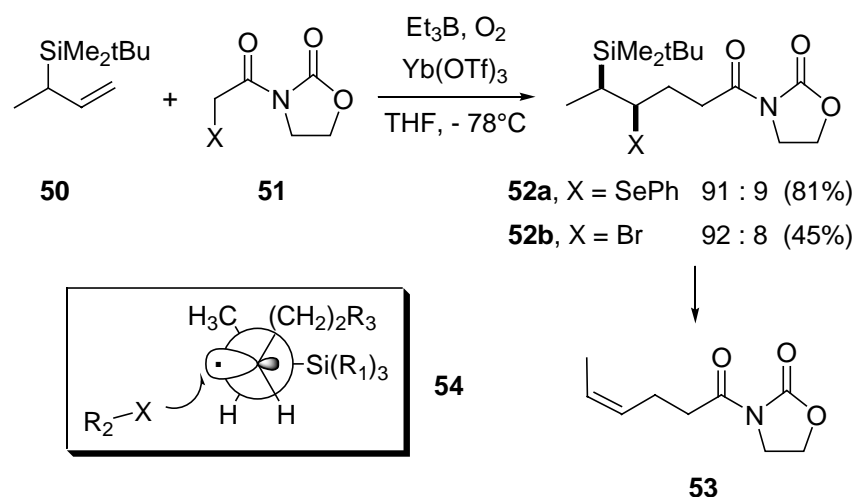


Schéma 20. Stéréocontrôle 1,2 *syn* en série acyclique

Plus récemment, notre laboratoire a décrit la première carboazidation stéréocontrôlée d'allylsilanes chiraux.⁴⁹ L'addition des xanthates **55** sur une série d'allylsilanes **56a-c** possédant un ou deux centres stéréogéniques (en positions α et β relativement au silicium), conduit à la formation d'un radical β -silylé intermédiaire qui est piégé par le sulfonyle azide (Schéma 21). Ceci mène à la formation des β -azidosilanes **57a-c** avec un niveau de diastérocontrôle raisonnable compris entre 7:3 et 9:1.

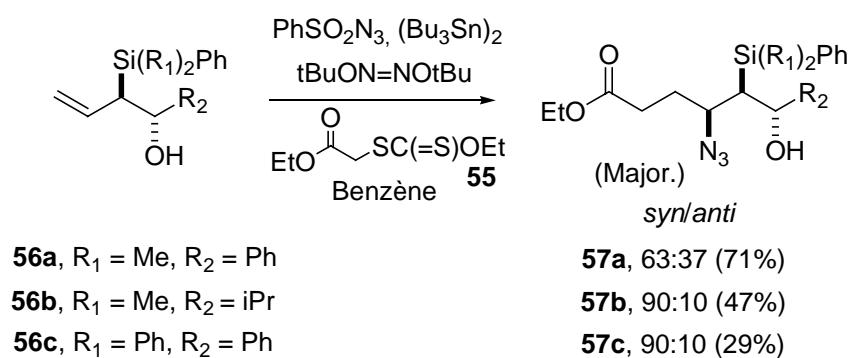


Schéma 21. Carboazidation stéréosélective d'allylsilanes chiraux

Comme mentionné précédemment, l'élimination réalisée sur l'isomère majoritaire par traitement avec une source de fluorures donne exclusivement les oléfines (*Z*). Nous avons aussi pu montrer que l'élimination des β -azidosilanes par les fluorures s'effectue de manière *anti*-stéréospécifique, et similairement à la réaction de transfert d'atome de Porter, la carboazidation donne donc majoritairement l'isomère *syn*.⁵⁰

⁴⁹ Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4257.

⁵⁰ Chabaud, L.; Landais, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6995.

Les résultats ont été rationalisés en invoquant un état de transition pyramidalisé à l'état de transition, dans une conformation quasi *décalée* **58**, permettant d'éviter les interactions gauches entre les groupements volumineux SiR_3 et $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (Schéma 22). Le sulfonyle azide approche alors en *anti* relativement au volumineux groupe silylé, du côté du plus petit groupe, H. Dans l'état de transition diastéréoisomérique **59**, une interaction stérique plus importante devrait exister entre le sulfonyle azide et le groupe de taille moyenne R_2 . Ceci est corroboré par le haut degré de stéréocontrôle observé lorsque R_2 est un isopropyle, comparativement au phényle. De plus, en conséquence de la nature électrophile du sulfonyle azide, une charge partielle positive se développe en position β du silicium. Celle-ci est ainsi stabilisée par la liaison C-Si riche et quasi-coplanaire de l'allylsilane.

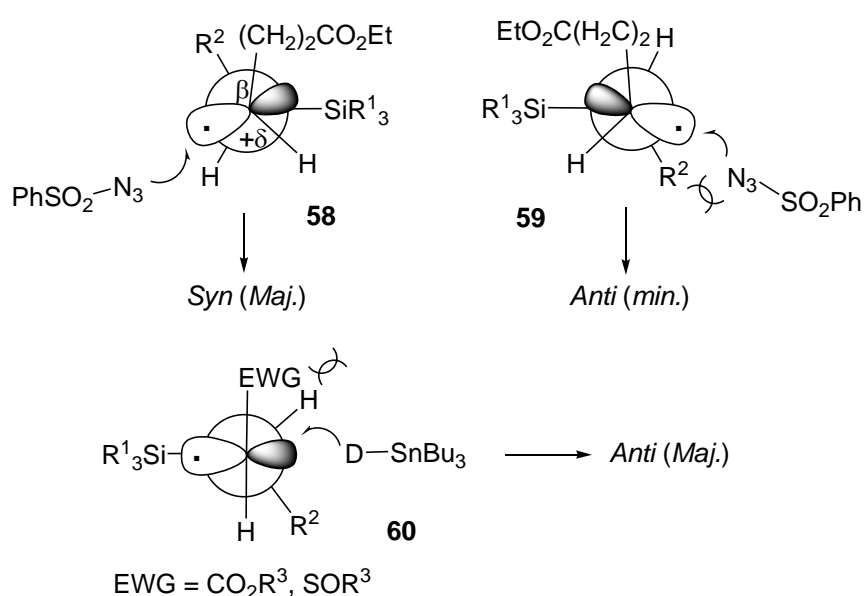


Schéma 22. Stéréochimie de l'azidation et de la deutération des radicaux β -silylés

Ces états de transition sont à comparer avec le modèle **60**, proposé pour la deutération et l'allylation des radicaux β -silylés « conjugués » avec une fonction ester ou un groupement sulfinyle. Le produit majoritaire à l'issue de la réaction est alors le produit *anti*.

I. 5. CONCLUSION

Nous avons montré dans les paragraphes précédents l'utilité du silicium en synthèse organique, principalement en tant qu'outil remarquable pour le stéréocontrôle. Le transfert d'information chirale entre le centre stéréogénique portant l'atome de silicium et un carbone adjacent s'effectue avec de hauts niveaux de stéréosélectivité, et ce, aussi bien au cours de processus ioniques que radicalaires.

Cependant, si la stéréoinduction -1,2 est bien connue et facilement prédictible à l'aide des différents modèles d'états de transition que nous avons décrits (modèle de la contrainte allylique, modèles cycliques, chélatés, modèle de Felkin-Anh), aucune étude n'a pour l'instant été réalisée sur la stéréoinduction -1,5 lors d'un processus de cyclisation. Ceci constitue un des objectifs que nous nous sommes fixé dans ce travail (Schéma 23).

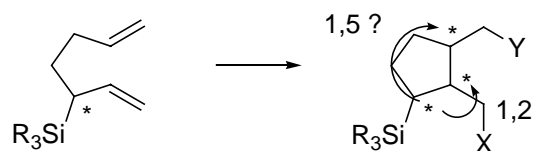


Schéma 23. Stéréoinduction -1,2 et -1,5 ?

- CHAPITRE II -

Fonctionnalisation des 3-silylhepta-1,6-diènes
et dérivés par voie organométallique

II. 1. LES ZIRCONOCÈNES

II. 1. 1. Présentation

Les dérivés organiques du zirconium existent principalement à l'état d'oxydation +(II) et +(IV), et la plupart de ceux utilisés de nos jours en synthèse organique comportent le motif Cp_2Zr (Cp: ligand cyclopentadiényle).⁵¹ Les zirconocènes, espèces à faible valence (14 électrons), sont particulièrement attrayants de part leur vaste champ d'application en synthèse. Depuis la découverte par Negishi⁵² d'une méthode de synthèse fiable permettant de générer l'espèce « Cp_2Zr », leur utilisation en synthèse s'est ensuite beaucoup développée. En effet, celui-ci peut être commodément généré en solution *in situ* à partir du réactif commercial Cp_2ZrCl_2 (réactif stable à l'air, contrairement au réactif de Schwartz Cp_2ZrHCl utilisé pour l'hydrozirconation) par réduction avec deux équivalents de *n*-BuLi (Schéma 24). L'espèce Cp_2ZrBu_2 formée après addition de *n*-BuLi libère après β -H élimination⁵³ un équivalent de butane, formant ainsi le complexe zirconocène-butène, noté « Cp_2Zr ».

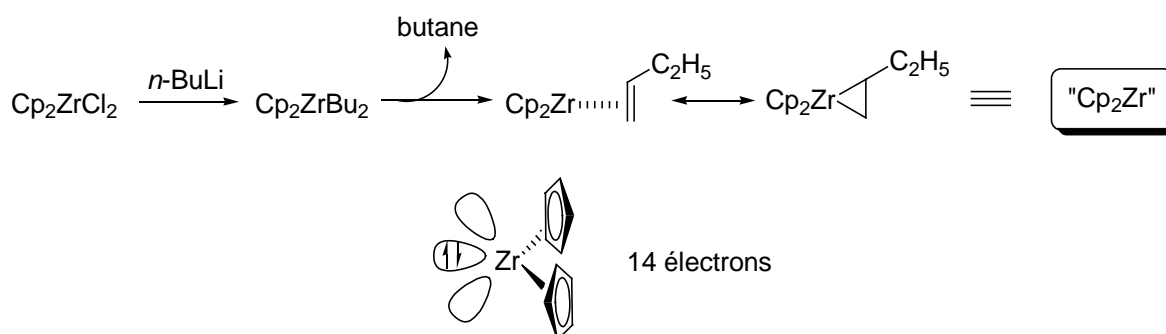


Schéma 24. Génération du zirconocène « Cp_2Zr » *in situ*

Ce complexe à 14 électrons est idéal d'un point de vue orbitalaire pour effectuer des réactions de cyclisation, car il comporte deux orbitales vacantes et une orbitale non liante, qui permettent la complexation efficace de deux systèmes π (Schéma 25). Nous n'aborderons pas le cas des systèmes π indépendants (réactions de couplages bimoléculaires), acétyléniques ou oléfiniques, qui soulèvent des problèmes de régiosélectivité supplémentaires. Lors de la cyclisation des énynes par exemple, la formation du métallacycle peut s'effectuer par la complexation π de l'alcyne ou de l'alcène grâce à la disponibilité d'une première orbitale vacante et d'une orbitale non liante (donation, rétrodonation). La carbométallation qui s'en suit est facilitée par la présence de la seconde orbitale vacante.

⁵¹ Negishi, E.-I.; Takahashi, T. *Synthesis* **1988**, 1.

⁵² Negishi, E.-I.; Cederbaum, F.E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2829.

⁵³ Negishi, E.-I.; Nguyen, T.; Maye, J. P.; Choueiry, D.; Suzuki, N.; Takahashi T. *Chem. Lett.* **1992**, 2367.

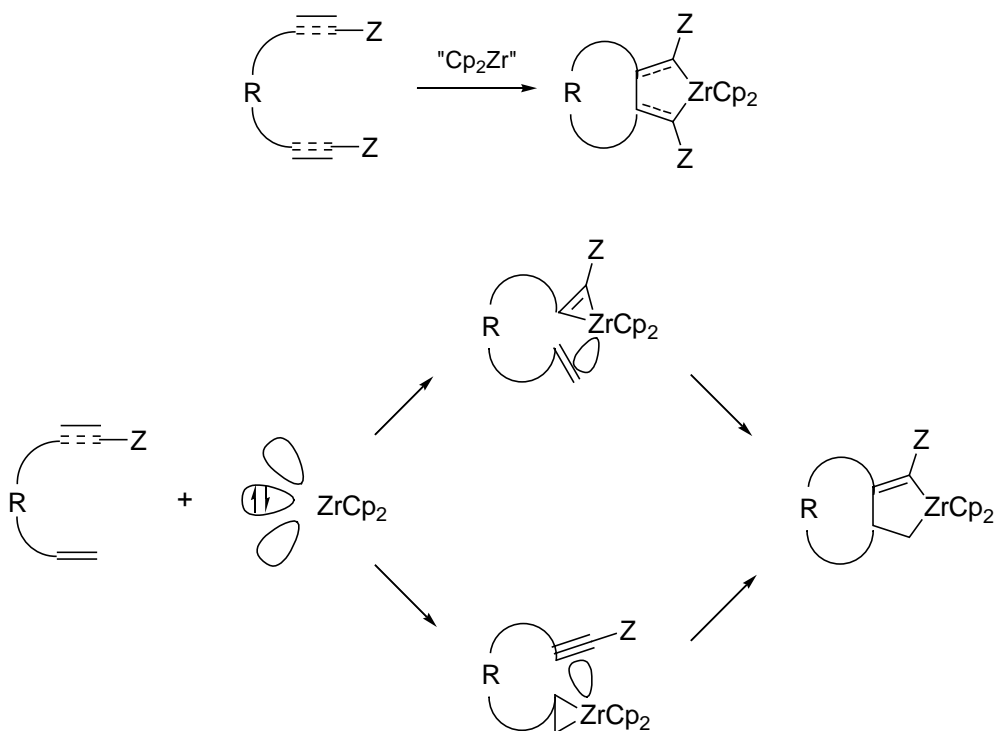


Schéma 25. Formation du métallacycle

Les réactions de couplage⁵⁴ à partir de diènes (*vide infra*), de diynes⁵⁵ et d'énynes⁵⁶ ont constitué les premières applications en synthèse de ces zirconocènes. Les énynes permettent ainsi un accès facile en une étape à la préparation de cyclopentanones **61** (Schéma 26).

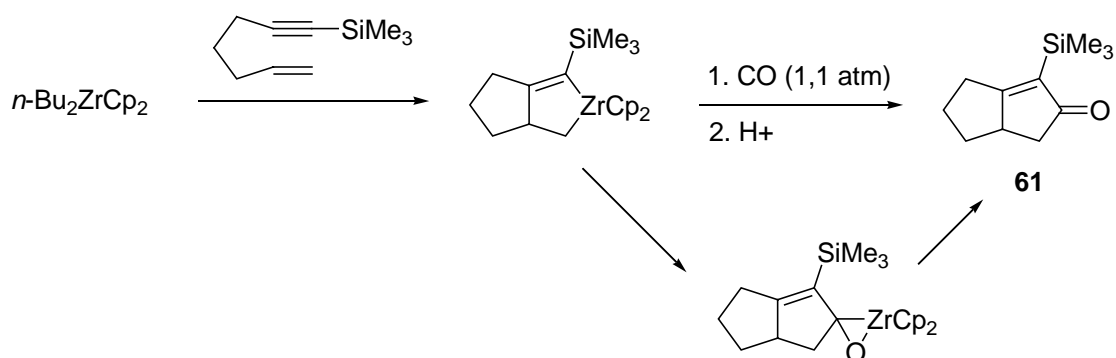


Schéma 26. Synthèse de cyclopentanones par couplage d'ényne intramoléculaire

⁵⁴ Gell, K. I.; Schwartz, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2687.

⁵⁵ Nugent, W.A.; Thorn, D. L.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2788. Negishi, E.-I.; Holmes, S. J.; Tour J.M.; Miller, J. A.; Cederbaum, F. E.; Swanson, D. R.; Takahashi T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3336.

⁵⁶ Negishi, E.-I.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2568. Negishi, E.-I. *Comprehensive Organic Chemistry*, *5*, 1163.

II. 1. 2. Couplage avec les diènes. Stéréosélectivité et réversibilité

Parmi les groupes pionniers, Negishi, Takahashi et également Nugent, Taber, Dixon, ont décrit indépendamment leurs travaux sur la réactivité de ces espèces en présence de diènes. Les premières études (Schéma 27) ont révélées que la cyclisation des diènes 1,6-**62** et 1,7-**64** donnaient respectivement et de façon stéréosélective les *trans*-zirconabicyclo[3.3.0]octanes **63** et les *cis*-zirconabicyclo[4.3.0]nonanes **65**.⁵⁷ Le métallacycle intermédiaire peut ensuite être converti en produits de protonolyse (HCl), d'halogénolyse (Br₂ ou I₂) et de carbonylation (CO puis I₂).

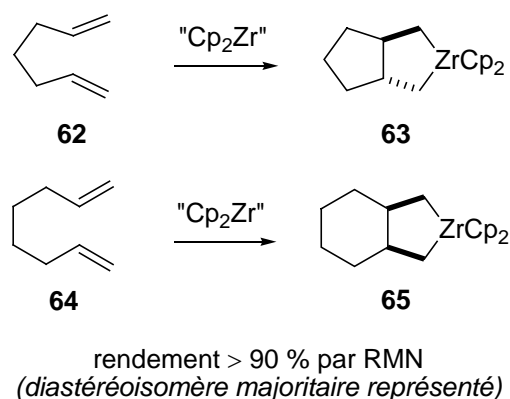


Schéma 27. Influence du substrat sur le stéréocontrôle

Par la suite, Nugent⁵⁸ a montré que les ligands jouent un rôle crucial dans le cours stéréochimique de la réaction. Lorsque la cycloméallation du 1,6-heptadiène **62** est réalisée à partir du zirconocène « Cp₂Zr », le 1,2-bis-(dibromométhyl)cyclopentane **66** obtenu après halogénolyse par piégeage avec le dibrome comporte 97 % de produit *trans*. De manière surprenante, lorsque le même diène **62** est mis en présence de « Cp*ZrCl » (Cp*: ligand pentaméthylcyclopentadiényle), généré à partir d'un équivalent de Cp*ZrCl₃ et de deux équivalents d'amalgame de sodium à 0,5 % à - 20 °C, on obtient après bromation 99 % de produit *cis* **68** (Schéma 28). Les structures des zirconabicycles intermédiaires majoritaires **63a** et **67b** ont pu être confirmées par rayons X.

⁵⁷ Rousset, C. J.; Swanson, D. R.; Lamaty, F.; Negishi, E.-I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5105.

⁵⁸ Nugent, W. A.; Taber, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6435.

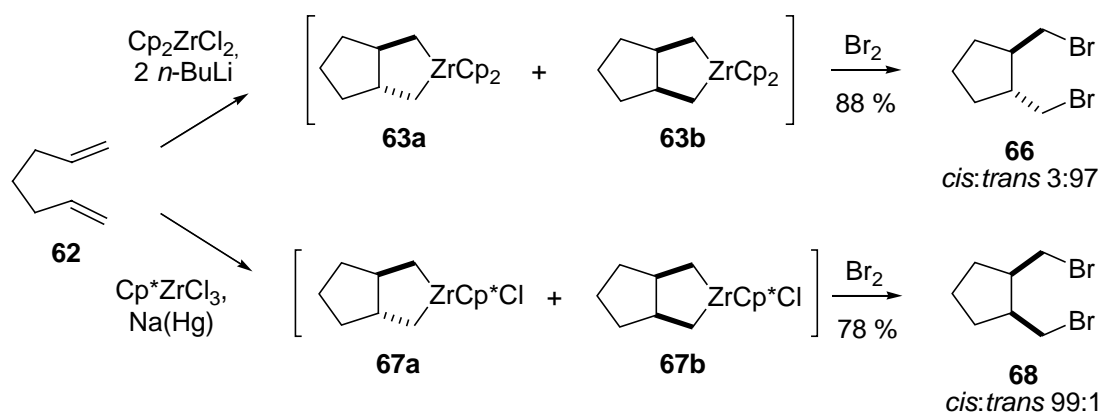


Schéma 28. Influence des ligands sur le stéréocontrôle

De même, la température influence les proportions entre les zirconacycles formés (Schéma 29). Ainsi, le 1,7-octadiène **64** conduit majoritairement au produit *cis* **70** (*cis:trans* 75:25) après 22 h à température ambiante (conditions A, comme d'ailleurs observé par Negishi, Schéma 27). À l'opposé, lorsque la température est portée à 75 °C pendant 4 heures (conditions B), on forme presque exclusivement le produit *trans* **71** (*cis:trans* 1:99).

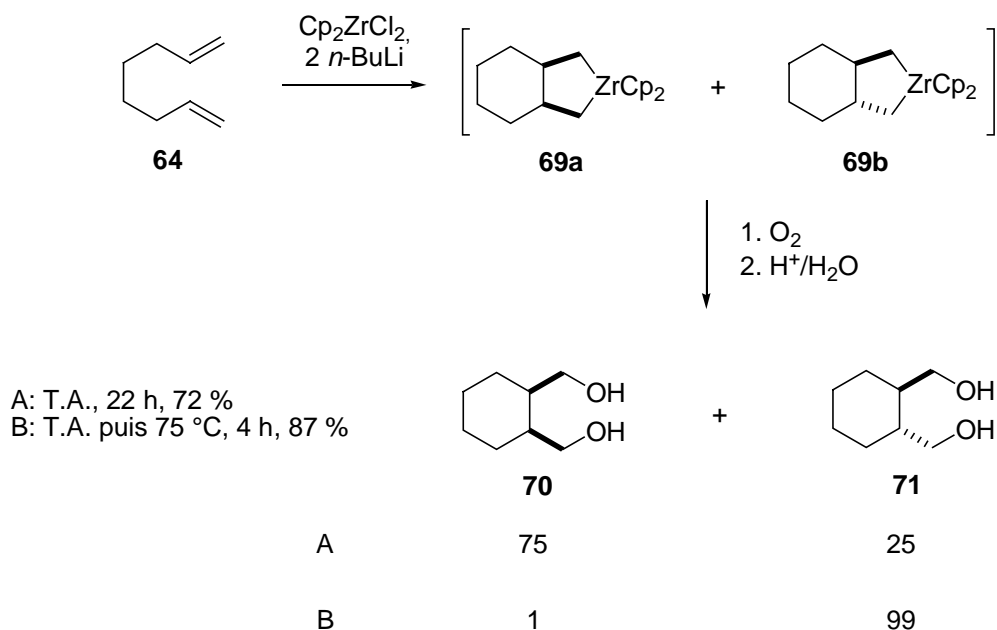


Schéma 29. Influence de la température sur le stéréocontrôle

Ainsi, selon les cas, on peut obtenir de façon très préférentielle le produit *cis* ou le produit *trans* selon que l'on est sous contrôle cinétique ou thermodynamique. Nugent et al.⁵⁹ ont réalisé une étude théorique du processus afin de prédire la distribution des intermédiaires

⁵⁹ Taber, D. F.; Louey, J. P.; Wang, Y.; Nugent, W. A.; Dixon, D. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9457.

zirconacycles issus de l'expérience. Trois types de calculs théoriques, mécanique moléculaire (MM)⁶⁰, ZINDO^{61,62} et Density Functional Theory (DFT)^{63,64,65,66} ont alors été engagés en comparaison avec les valeurs obtenues d'après les composés intermédiaires **63a** et **67b** cristallisés, tout en supposant que la différence d'énergie entre les zirconabicycles *cis* et *trans* intermédiaires est relativement faible.

Les calculs montrent que les zirconacycles intermédiaires **63a** et **69b** *trans* sont plus stables que leurs analogues *cis* **63b** et **69a**. Ainsi, le produit *cis* **70** apparaît comme étant le produit cinétique. Il est suffisamment stable pour survivre à température ambiante et à température plus élevée, celui-ci s'équilibre en produit plus stable pour donner le produit **71** *trans*. Cependant, la prédiction par les calculs donne le produit *trans*-Cp*-**67a** plus stable que le *cis*-Cp*-**67b**. Il a été suggéré que la réaction utilisant le complexe Cp*ZrCl₃ était sous contrôle cinétique. Il ressort donc principalement de ces résultats que les zirconabicycles *trans* sont plus stables que leurs analogues *cis*.

La réversibilité des réactions de zirconation a été illustrée par Taber et coll.⁶⁷ lors de la synthèse de l'Elemol(+). On obtient ainsi respectivement le diol **73** ou bien le diastéréoisomère **74** (Schéma 30) en fonction de la température, la stabilité plus importante du diastéréoisomère *trans* ayant été prédite par des calculs de mécanique quantique (ZINDO).

⁶⁰ Burket, U.; Allinger, N.L. *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177, American Chemical Society : Washington, DC, 1982.

⁶¹ Zerner, M.C.; Loew, G.W.; Kirchner, R.F.; Mueller-Westerhoff, U.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 589.

⁶² Anderson, W.P.; Cundari, T.R.; Drago, R.S.; Zerner, M.C. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1.

⁶³ Parr, R.G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, **1989**. Salahub, D.R. *In Ab Initio Methods in Quantum Chemistry-II*; Lawley, K.P., Ed.; J. Wiley & Sons: New York, **1987**, p 447. Wimmer, E.; Freeman, A.J.; Fu, C.-L.; Cao, P.-L.; Chou, S.-H.; Delley, B. *Supercomputer Research in Chemistry and Chemical Engineering*; Jensen, K.F., Truhlar, D.G., Eds.; ACS Symp. Ser., No. 353; American Chemical Society: Washington, DC, **1987**, p 49. Jones, R.O. ; Gunnarsson, O. *Rev. Mod. Phys.* **1989**, *61*, 689. Zeigler, T. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 651.

⁶⁴ Sosa, C.; Andzelm, J.; Elkin, B.C.; Wimmer, E.; Dobbs, K.D.; Dixon, D. A. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 6630. Dixon, D.A. ; Andzelm, J. ; Fitzgerald, G.; Wimmer, E.; Delley, B. *Science and Engineering on Supercomputers*; Pitcher, E. J., Ed.; Computational Science Publications: Southampton, England, **1990**; p 285. Dixon, D.A.; Andzelm, J. ; Fitzgerald, G.; Wimmer, E.; Jasien, P. *Density Functional Methods in Chemistry*; Labanowski, J.; Andzelm, J; Eds.; Springer-Verlag: New-York, **1991**, p 33. Dixon, D.A. ; Andzelm, J. ; Fitzgerald, G. Wimmer, E.; Jasien, P. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 9197.

⁶⁵ Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098. Becke, A. D. *The Challenge of d and f electrons: Theory and computation*; Salahub, D. R., Zerner, M.C., Eds.; ACS Symp. Ser. No. 394; American Chemical Society: Washington, DC, **1989**, p 166. Becke, A. D. *Int. J. Quantum Chem. Quantum Chem. Symp.* **1989**, *23*, 599.

⁶⁶ Perdew, J. P. *Phys. Rev. A* **1986**, *33*, 8822.

⁶⁷ Taber, D. F.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6639.

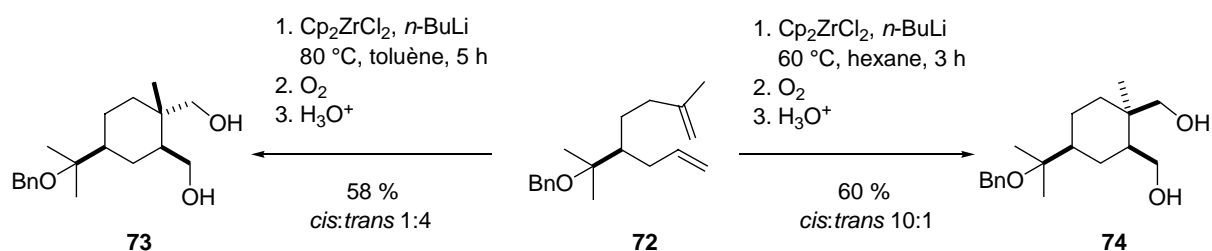


Schéma 30. Contrôle cinétique vs contrôle thermodynamique

On peut noter, dans cet exemple, d'une part la faible barrière d'énergie qui sépare la formation du produit thermodynamique du produit cinétique: *cis:trans* 10:1 à 60 °C et *cis:trans* 1:4 à 80 °C, et d'autre part la température remarquablement élevée, 60 °C, nécessaire pour obtenir le produit cinétique.

II. 1. 3. Catalyse au zirconium

Une version catalytique de ces processus a été développée par Waymouth⁶⁸ et Hoveyda⁶⁹ via la transmétallation du zirconacyclopentane par les alkyls magnésiums. Ainsi, de la même façon que le *n*-BuLi réduit le dichlorozirconocène, les réactifs de Grignard tels que *n*-BuMgCl ou (*n*-Bu)₂Mg réduisent également le zirconium (+II) et permettent d'effectuer la réaction avec une quantité catalytique de zirconium (Schéma 31).

Les premiers résultats ont montré que la diastéréosélectivité des réactions catalysées est parfois différente de celle des réactions non catalysées. Les ratios obtenus à partir du 1,7-octadiène **64** sont relativement proches: 82:18 *cis:trans* (75:25, cf. Schéma 29), tandis qu'ils diffèrent plus largement pour le 1,6-heptadiène **62**: 36:64 *cis:trans* alors que l'on obtenait un rapport de 3:97 *cis:trans* avec le *n*-BuLi (Schéma 28).

⁶⁸ Knight, K. S.; Waymouth, R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6268. Knight, K. S.; Wang, D.; Waymouth, R.M.; Ziller, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1845.

⁶⁹ Hoveyda, A. H.; Xu Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5079. Hoveyda, A. H.; James, P. M.; Hour, A. F.; Xu Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6692. Hour, A. F.; Didiuk, M. T.; Xu Z.; Horan, N. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6614.

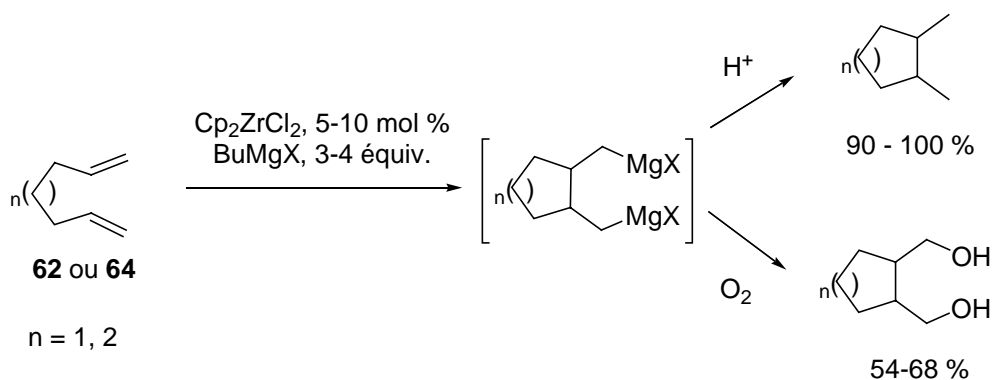


Schéma 31. Cyclomagnésation d'oléfine

L'étape clé du processus est la transmétallation du zirconocène par le réactif de Grignard qui permet de régénérer l'espèce active Cp_2ZrBu_2 (Schéma 32). La vitesse, le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction pour les dimagnésiens obtenus sont sensibles aux conditions réactionnelles⁷⁰ (température, solvant, concentration). Les deux produits, bis- et mono-magnésiens **76** et **77** sont formés et il n'est pas exclu qu'il existe d'autres espèces en équilibre comme les magnésacycles correspondants ainsi que des espèces oligo- et polymériques. La sélectivité de la réaction par rapport aux espèces mono- et bis-magnésiens peut être interprétée en terme de réactions compétitives de l'intermédiaire bimétallique Zr-Mg **75**.

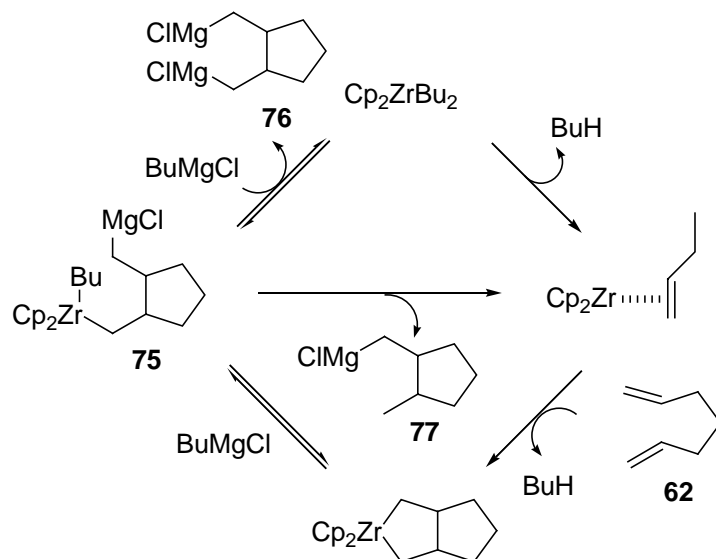


Schéma 32. Cyclomagnésation d'oléfine: processus catalytique

II. 1. 4. Cyclisation de diènes possédant un groupe partant alkoxy

Un autre type de réaction catalysée avec les zirconocènes a aussi été développé, basé sur l'utilisation de substrats possédant un groupe partant allylique de type méthoxy ou

⁷⁰ Wischmeyer, U.; Knight, K. S.; Waymouth, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7735.

phénoxy (OMe, OPh) sur l'un des deux systèmes oléfiniques.^{71,72} Cette réaction est intéressante car elle permet l'accès à des vinylcyclopentanes, aisément fonctionnalisables par la suite. Comme précédemment, l'étape clé du processus catalytique implique la transmétallation du zirconacyclopentane par des alkyls magnésiens. À l'étape de cyclisation intramoléculaire du diène, s'ajoute ici un réarrangement alkoxy. Les vinylcyclopentanes obtenus sont majoritairement *trans* (Schéma 33). Le produit de la réaction catalytique **80** ne contient pas de groupe fonctionnel alkylmagnésium (pas d'incorporation de deutérium après traitement avec D₂O), ce qui contraste avec les résultats obtenus à partir des systèmes diéniques (Schéma 32).

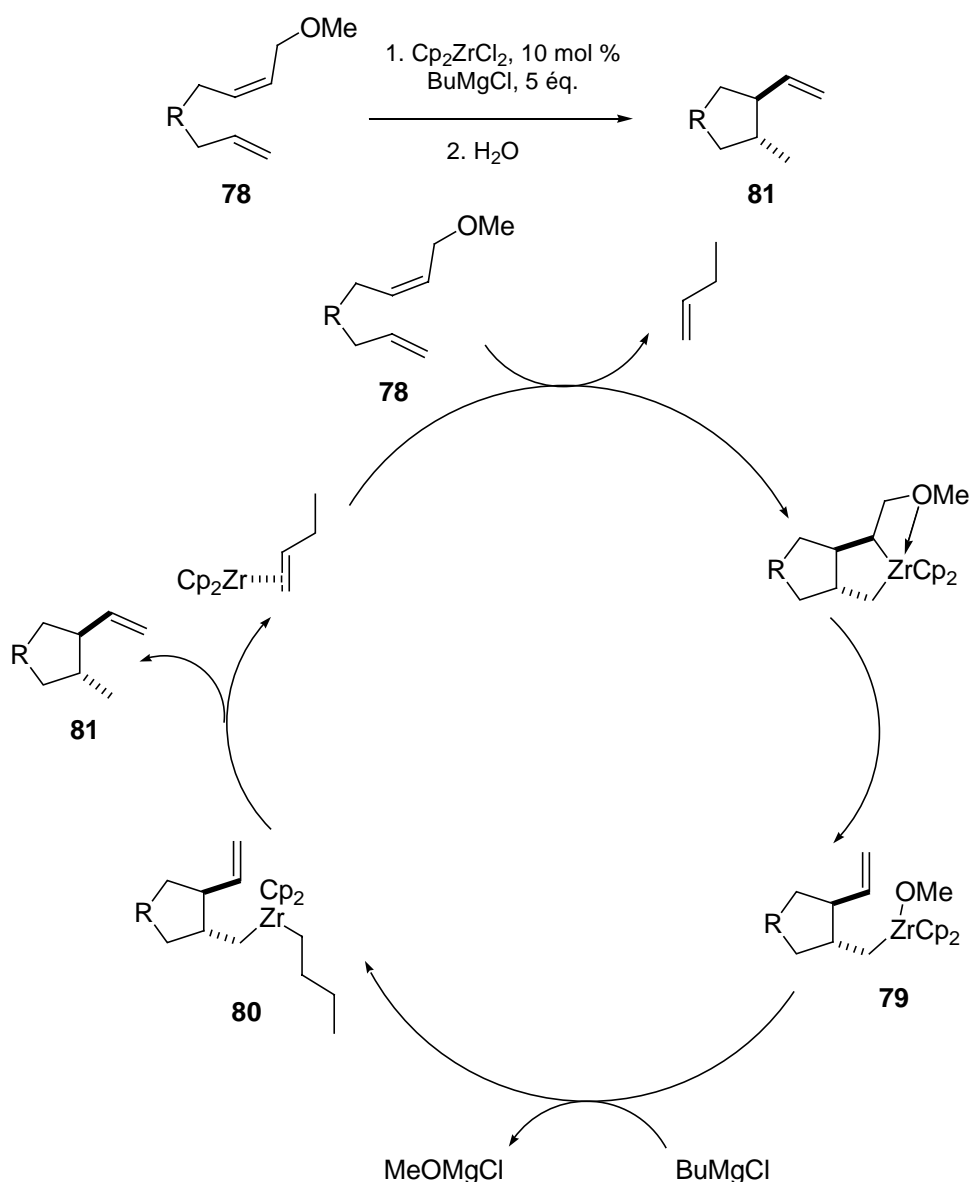


Schéma 33. Réaction d'allylation intramoléculaire catalysée au zirconium

⁷¹ Knight, K. S.; Waymouth, R.M. *Organometallics* **1994**, *13*, 2575.

⁷² Takahashi, T.; Kondakov, D. Y.; Suzuki, N. *Organometallics* **1994**, *13*, 3411.

La formation du métallacyclopentane est rapidement suivie d'une β -élimination de l'alkoxyde pour donner le zirconocène alkyle alkoxyde **79**. La réaction de **79** avec un équivalent de chlorure de butylmagnésium conduit à l'intermédiaire dialkylzirconium **80** qui donne le produit de cyclisation **81** et régénère en même temps l'espèce catalytique « Cp₂Zr ». Un mécanisme alternatif, impliquant la complexation du zirconocène par l'éther allylique, suivi d'une β -élimination et d'un processus métallo-ène, est considéré comme moins probable mais n'a pas été rejeté.

Les diastéréosélectivités sont assez faibles lorsqu'on utilise des systèmes non substitués comme le 1,6-heptadiène. Elles sont par contre bonnes (*cis:trans* 5:95) avec des dérivés de type R = fluorényle.

II. 1. 5. Un exemple de couplage avec les zirconocènes utilisant les allylsilanes

Souvent décrites en série malonique ou diallylamine, ces réactions de couplage avec des oléfines riches en électrons comme les allylsilanes n'ont pas encore été étudiées à notre connaissance, à l'exception d'un unique et très récent exemple décrit par Whitby sur la synthèse totale du (\pm)-acétoxyodontoschiménol⁷³ (Schéma 34). Il faut noter que ces travaux ont été publiés alors que nous avons déjà mené les études qui sont rapportées dans ce chapitre.

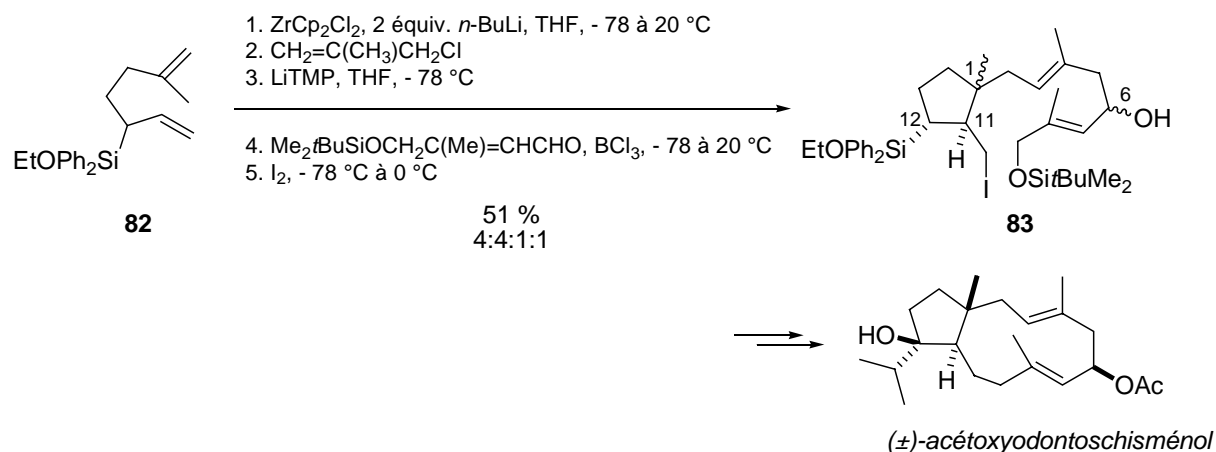


Schéma 34. Étape clé dans la formation du silylcyclopentane utilisant un allylsilane

L'étape clé de cyclisation est réalisée à partir du diène **82** comportant une fonction allylsilane. Ce diène est ensuite mis en jeu de façon remarquable dans une réaction tandem à trois composants (Schéma 35).

⁷³ Baldwin, I. R.; Whitby, R. J. *Chem. Commun.* **2003**, 2786.

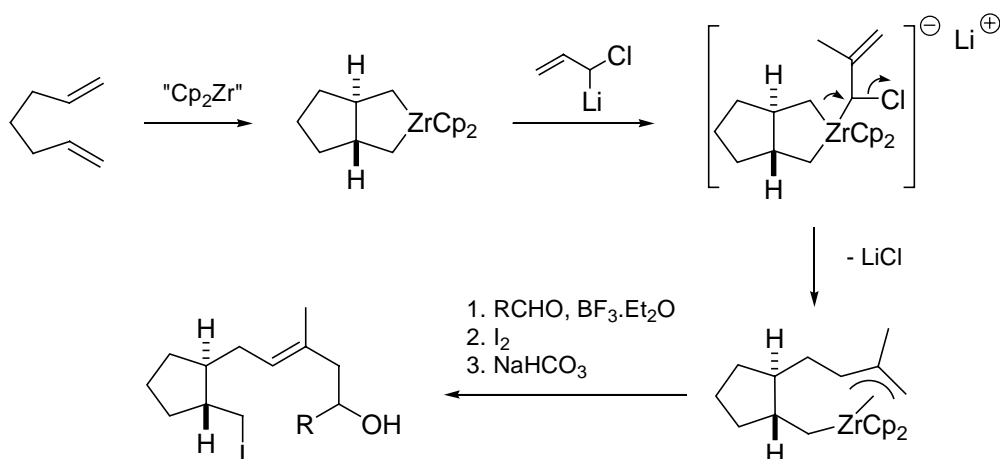


Schéma 35. Réaction tandem à trois composants

Le produit **83** est obtenu sous forme de quatre diastéréoisomères dans un mélange 4:4:1:1 avec un rendement global (**82** à **83**) de 51 %. Les deux centres asymétriques C₁₂ et C₁₁ sont totalement contrôlés et de configuration relative *trans* (le groupe porteur de l'atome d'iode est logiquement du côté opposé au volumineux groupement silylé). La configuration relative entre les carbones C₁ et C₁₁ est majoritairement *trans*, dans un rapport 4:1. Le centre en C₆ est formé quant à lui de manière non stéréocontrôlée (mélange 1:1).

II. 1. 6. Conclusion

La chimie des zirconocènes a connu un réel engouement entre les années 1985 et 1995. La majorité des travaux traitent de la réactivité des zirconocènes avec les diènes, diynes et énynes,⁷⁴ du stéréocontrôle, comme présenté ci-dessus, mais aussi de la fonctionnalisation de la liaison carbone-zirconium par piégeage avec différents électrophiles⁷⁵ ou par transmétallation (notamment par le cuivre),⁷⁶ de la synthèse d'hétérocycles,⁷⁷ et aussi de quelques réactions tandem.⁷⁸ Cependant, peu de travaux sur des ligands autres que cyclopentadiényles ont été menés,⁷⁹ et seules quelques applications en synthèse totale ont été

⁷⁴ Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2870. Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A.; Taber, D. F.; Fagan, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7128.

⁷⁵ Gordon, G. J.; Luker, T.; Tuckett M.W.; Whitby R. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2113. Knight, K. S.; Waymouth R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6268. Negishi, E.-I.; Choueiry, D.; Nguyen, T. B.; Swanson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 951. Fagan, P. J.; Nugent, W. A.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1880.

⁷⁶ Bird, A. J.; Taylor R.J.K.; Wei X. *Synlett* **1995**, 1237. Rousset, C. J.; Swanson, D. R.; Lamaty, F.; Negishi, E.-I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5105.

⁷⁷ Kemp, M. I.; Whitby R.J.; Coote, S. J. *Synthesis* **1997**, 557.

⁷⁸ Luker, T.; Whitby R.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9465. Baldwin, I. R.; Whitby, R. J. *Chem. Commun.* **2003**, 2786.

⁷⁹ Van Wagenen, B. C.; Livinghouse T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 27, 3495. Fisher, R. A.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1990**, *9*, 871.

réalisées.⁸⁰ Une chimie très proche a aussi été développée parallèlement par Sato avec les titanocènes.⁸¹

La chimie des zirconocènes apparaît ainsi très attrayante pour la formation stéréocontrôlée de cycles à 5 chaînons. L'espèce organométallique intermédiaire, le zirconacyclopentane dans notre cas, peut être utilisée de manière très variée, soit par piégeage avec un électrophile, soit par transmétallation. D'autre part, la possibilité d'effectuer cette réaction de manière catalytique constitue un avantage désormais indispensable en chimie organométallique. Enfin, des substrats comportant une fonction allylsilane n'ont pas été étudiés et constituent des modèles intéressants qui permettraient de mettre en évidence d'éventuels effets du groupement silylé, notamment sur le cours stéréochimique de la réaction.

II. 2. PRÉPARATION DES 3-SILYLHEPTA-1,6-DIÈNES ET DÉRIVÉS

Nous nous sommes intéressés à la formation de silylcyclopentanes à partir de diènes 1,6-comportant une fonction allylsilane et un groupement silylé $\text{SiR}_3 = \text{SiMe}_2\text{Ph}$. Le choix de ce groupement a été dicté par sa relative stabilité et son oxydation aisée en groupement hydroxyle (cf. § I. 2.).

Une gamme de substrats comportant différentes fonctions sur la chaîne carbonée a été envisagée afin d'illustrer au mieux la réactivité du système (Figure 11). Nous avons ainsi préparé des substrats substitués en positions β et γ (**84-87**), de même qu'un modèle possédant un groupe partant allylique (**88**) et un autre sans substituant (**89**).

⁸⁰ Campbell, A. D.; Raynham, T. M.; Taylor R. J. K. *Chem. Commun.* **1999**, 245. Okamoto, S.; Subburaj, K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11244. Luker, T.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9465. Baldwin, I. R.; Whitby, R. J. *Chem. Commun.* **2003**, 2786.

⁸¹ Hamada, T.; Suzuki, D.; Urabe H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7342. Sato, F.; Urabe H.; Okamoto, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835. Takayama, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8351. Urabe H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4261. Urabe H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1245. Knight, K. S.; Wang D.; Waymouth R. M.; Ziller J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1845.

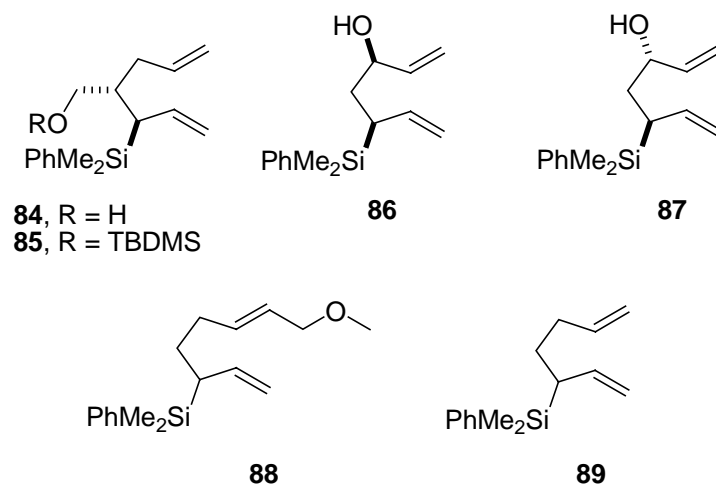


Figure 11. Précurseurs de type 3-silyl-hepta-1,6-diène et dérivés

Les deux diastéréoisomères **86** et **87** possédant une fonction alcool allylique sont obtenus par condensation de l'allyldiméthylphénylsilane sur l'oxyde d'éthylène à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Schéma 36).⁸² La déprotonation de l'allylsilane nécessite l'emploi du *sec*-BuLi en présence de TMEDA.⁸³ Après déprotonation avec le *sec*-BuLi, l'anion formé est ambident et l'alkylation peut avoir lieu sur les positions α et γ . L'alcool **91** est obtenu avec un bon régiocontrôle de 95:5 à basse température avec un rendement de 70 % (isolé). Il est important d'utiliser un seul équivalent d'oxyde d'éthylène afin d'éviter la formation de polyéthylèneglycols. L'aldéhyde **92** est ensuite obtenu par oxydation de Swern, puis traité par le bromure de vinylmagnésium à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour donner les diastéréoisomères **86** et **87** séparables dans un rapport 36:64. On observe dans certains cas la formation du produit de réduction **91** résultant d'un transfert mono-électronique du Grignard sur l'aldéhyde. Le rendement de la réaction est modeste, 49 %.

⁸² Corriu, R. J. P.; Masse, J.; Samate, D. J. *Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 71. Schaumann, E.; Kirsching, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 34, 4281.

⁸³ Nowak, A.; Schaumann, E. *Synthesis* **1998**, 899.

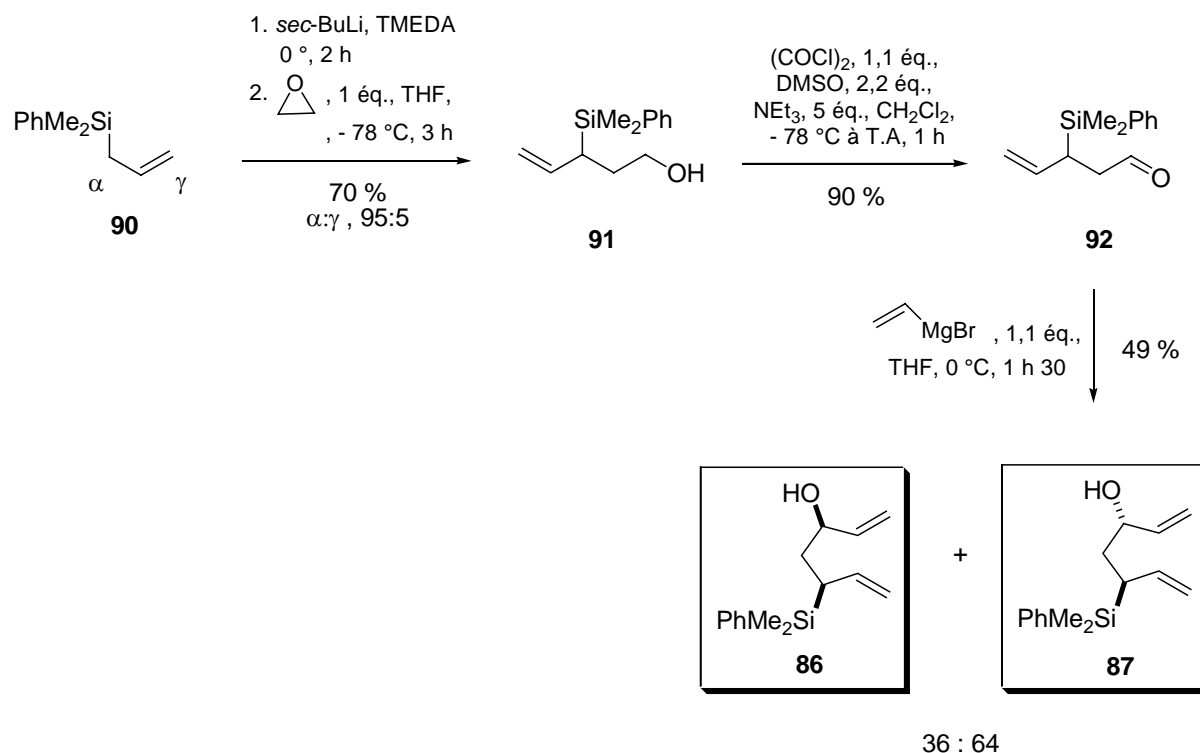


Schéma 36. Préparation des diènes **86** et **87**

L'allyldiméthylphénylsilane **90** est préparé à partir du chlorodiméthylphénylsilane **93**. Ce dernier est commercial mais cependant assez onéreux. Il est donc préparé au laboratoire sur une échelle de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de grammes par couplage entre le bromure de phénylmagnésium et le diméthylchlorosilane. Le chlorosilane est isolé après distillation sous pression réduite avec un rendement de 70 %. L'allylsilane correspondant est ensuite obtenu presque quantitativement en plaçant le chlorosilane dans les conditions de Barbier en présence de magnésium et de bromure d'allyle (Schéma 37).

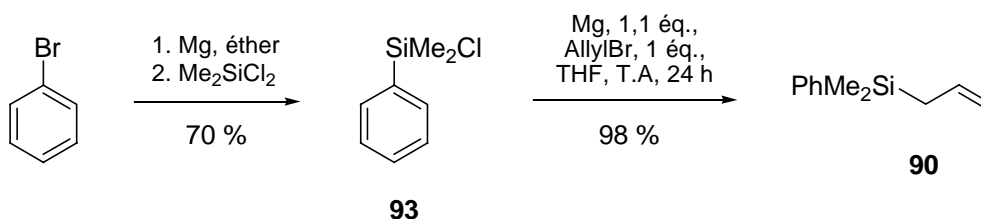


Schéma 37. Préparation de l'allyldiméthylphénylsilane

Une autre série de précurseurs **84** et **85** possédant un substituant en β du silicium a été préparée selon la voie décrite dans le schéma 39. La première étape est une hydrosilylation entre le diméthylphénylsilane et l'alcool propargylique, réalisée en présence d'un catalyseur

au platine développé par Lappert⁸⁴ (Figure 12). Avec des catalyseurs commerciaux courants, comme les catalyseurs de Speier (H_2PtCl_6) et de Karstedt $\text{Pt}_n(\text{H}_2\text{C}=\text{CHSiOSiCH}=\text{CH}_2)_m$, $n=2$, $m=3$, l'hydrosilylation donne en effet des résultats beaucoup moins satisfaisants en termes de rendement et de régiocontrôle.⁸⁵

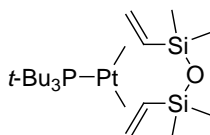


Figure 12. Catalyseur au platine développé par Lappert

Ce catalyseur est préparé à partir du catalyseur de Speier, du divinyltétraméthylsiloxane et de la tri-*tert*-butylphosphine, selon la procédure de Chandra et Lo⁸⁶ (Schéma 38). Nous avons réalisé sa synthèse à l'échelle du demi-gramme avec un rendement de 30 % (Litt : 67 %, sur 5 g)⁸⁷. Ce catalyseur est accessible par traitement du pré-catalyseur $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ par le *sym*-tétraméthyldivinylsiloxane à 55 °C pendant 18 heures. Après neutralisation par NaHCO_3 , la solution obtenue peut servir de réactif de départ à la synthèse de plusieurs autres catalyseurs. Sa composition n'est pas connue avec exactitude mais le platine a un degré d'oxydation égal à 0 et le complexe a une forme bis(η -vinyl) Pt(0), ou encore $[\text{Pt}(\text{CH}_2=\text{CHMe}_2\text{Si-O-SiMe}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2]$. Le catalyseur final, tricoordiné et toujours au degré d'oxydation 0, est ensuite obtenu par réaction rapide de la solution Pt (0) avec la tri-*tert*-butylphosphine à 65 °C pendant 5 minutes.

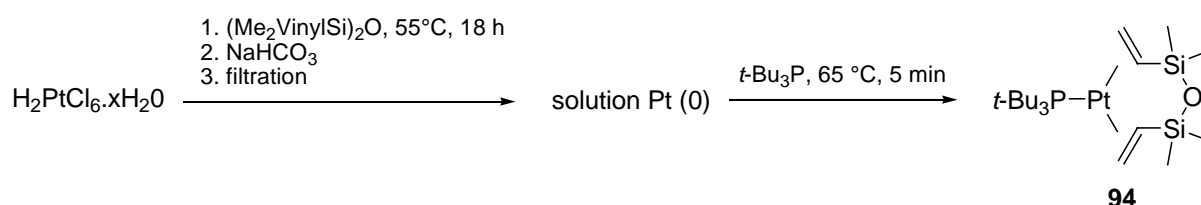


Schéma 38. Préparation du catalyseur de Lappert

Ce catalyseur est d'une très grande efficacité puisque le régiocontrôle est supérieur à $>95:<5$ (un seul régioisomère observé sur le brut en RMN ^1H) et la réaction est réalisable sur plusieurs dizaines de grammes, de manière reproductible. Le vinylsilane de configuration (*E*)

⁸⁴ Chandra, G.; Lo, P. Y.; Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F. *Organometallics* **1987**, *6*, 191. Différents autres catalyseurs au platine s'avèrent être aussi très efficaces, notamment sur des dérivés de l'alcool propargylique: Murphy, P. J.; Spencer, J. L.; Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1051.

⁸⁵ Kahle, K.; Murphy, P. J.; Scott, J.; Tamagni, R. *Chem. Commun., Perkin Trans 1* **1997**, 997; Su, Q.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2425.

⁸⁶ Chandra, G.; Lo, P. Y. K. Platinum-Phosphine-Vinylsiloxane complexes. United States Patent [4,593,084]. **1986**.

⁸⁷ Beresis, R. T.; Solomon, J. S.; Yang, M. G.; Jain, N. F.; Panek, J. S. *Org.Synth.* **1997**, *75*, 78.

est obtenu avec un rendement de 90 %. Sa préparation a été réalisée sur une échelle de plus de 30 g (en utilisant seulement 65 mg de catalyseur **94**, soit $6 \cdot 10^{-4}$ mol %).

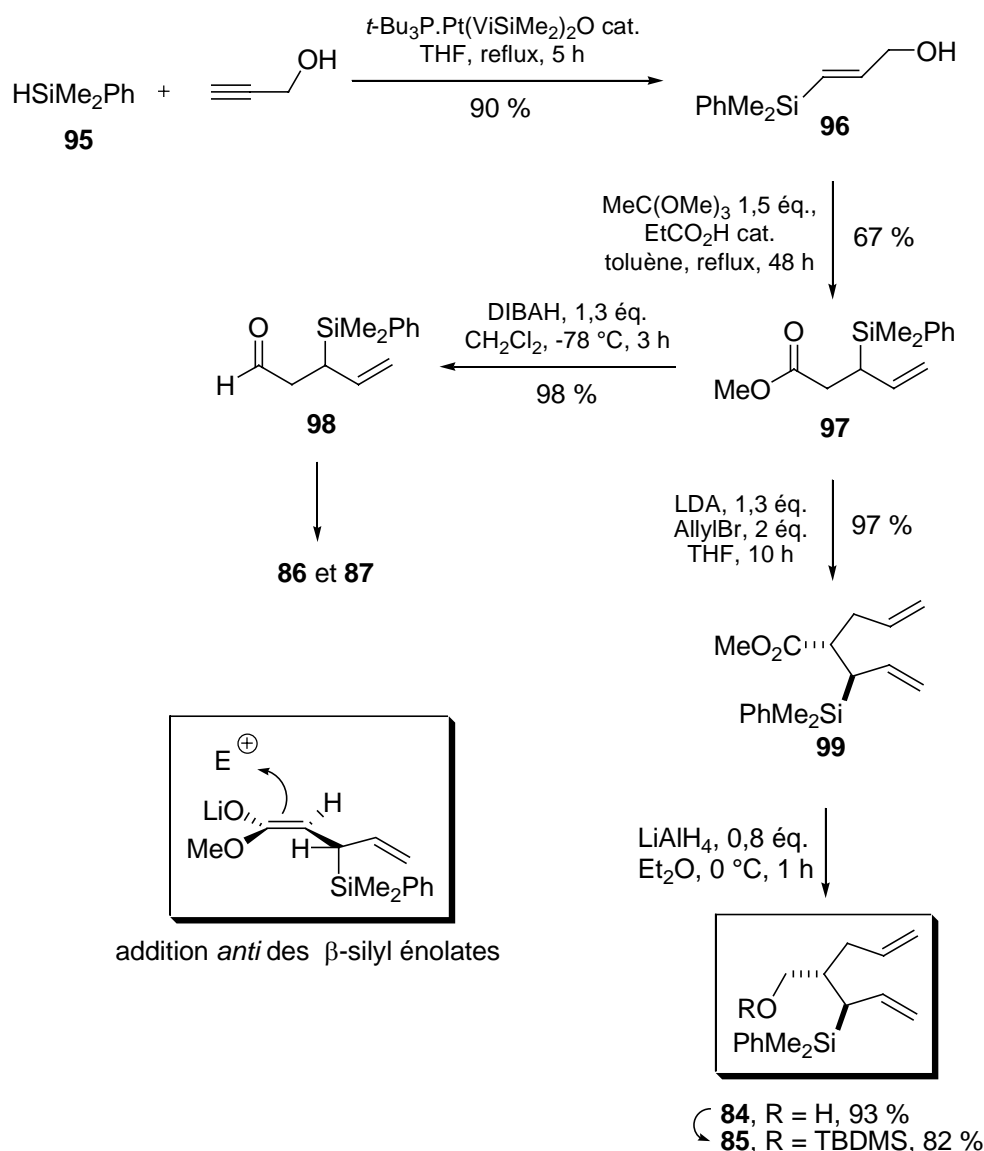


Schéma 39. Préparation des 3-silylhepta-1,6-diènes substitués en β

Le vinylsilane **96** est ensuite traité dans les conditions du réarrangement de Johnson-Claisen⁸⁸ (Schéma 40) lequel permet d'installer les fonctions allylsilane et ester de **97**. La réaction s'effectue au reflux du toluène et les sous-produits volatils sont distillés en cours de réaction. Le processus de reflux-distillation est répété jusqu'à consommation complète du composé de

⁸⁸ Russel, A. T.; Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2041 et 2045. Procter, G.; Russel, A. T.; Murphy, P. J.; Tan, T. S.; Mather, A. N. *Tetrahedron* **1988**, 44, 3953. Okamoto, T. Shimazaki, Y.; Kobayashi, Y.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2033; Kitano, Y.; Matsumoto, T.; Sato, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1323. Mikomi, K.; Maeda, T.; Kishi, N.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5151. Tomioka, H.; Suzuki, T.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3387. Beresis, R. T.; Solomon, J. S.; Yang, M. G.; Jain, N. F.; Panek, J. S. *Org. Synth.* **1997**, 75, 78.

départ. Panek et coll. ont utilisé un vinylsilane analogue résultant de l'hydrosilylation du but-3-yn-2-ol. Ce substrat semble être plus réactif que l'alcool **96** puisque le processus de reflux-distillation n'est pas nécessaire et l'allylsilane est obtenu après 48 h de reflux, à quantités équivalentes.

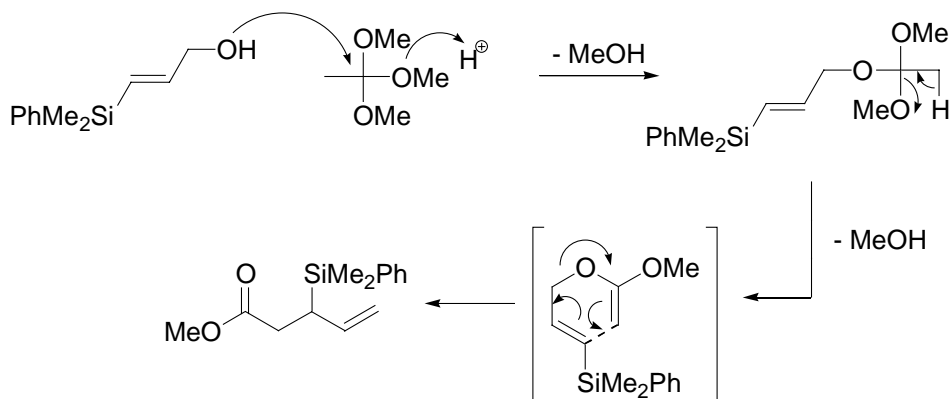


Schéma 40. Le réarrangement de Johnson-Claisen

La réduction de la fonction ester de **97** par le DIBAH (Schéma 39) donne accès à la série des diènes **86** et **87** préparé précédemment par une autre méthode (cf. Schéma 36). En présence de bromure d'allyle, l'énolate de l'ester **97** donne accès stéréosélectivement au diène **99** (cf. § I. 3. 3., Schéma 10, ainsi que état de transition **IIa**, Schéma 8), avec une stéréosélectivité supérieure à >95:<5. La réduction de **99** par LiAlH_4 conduit à l'alcool **84**, qui est ensuite protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle dans les conditions classiques. Enfin, le substrat possédant un groupe partant en position allylique **88** a été préparé comme décrit dans le schéma 41.

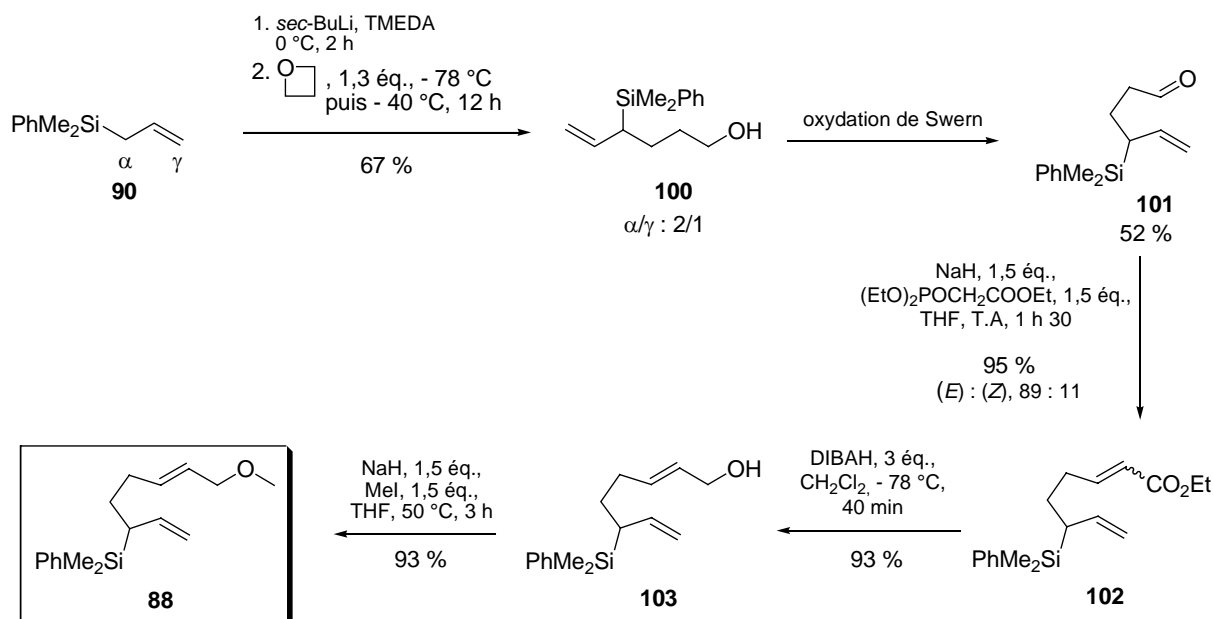


Schéma 41. Préparation du diène **88** avec un groupe partant méthoxyle

L'accès à l'alcool **100** constitue l'étape limitante. La réaction est effectuée à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour favoriser la formation du régioisomère α . À ce stade, les deux régioisomères, ne sont pas séparables et sont obtenus dans un mélange 2:1, avec un rendement de 67 %. L'alcool primaire est oxydé en aldéhyde selon les conditions de Swern pour donner **101** avec un rendement moyen de 52 % après séparation en raison du mélange α et γ .

L'éther méthylique **88** est ensuite obtenu en deux étapes. Dans un premier temps, la réaction de Wadsworth-Emmons entre **101** et le triéthylphosphonoacétate donne l'ester éthylique α,β -insaturé **102** dans un mélange (*E*)/(*Z*) : 89/11 (stéréoisomères non séparables à cette étape). La fonction ester est ensuite réduite par le DIBAH à basse température pour donner l'alcool allylique **103**, lequel est méthylié dans les conditions classiques et l'éther obtenu est isolé avec un rapport (*E*)/(*Z*) : $>95:<5$.

Un dernier synthon, comportant uniquement la fonction allylsilane est directement accessible via une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **101** et le bromure de triphénylphosphonium (Schéma 20). La réaction est rapide et on obtient le diène **89** avec un rendement de 93 %.

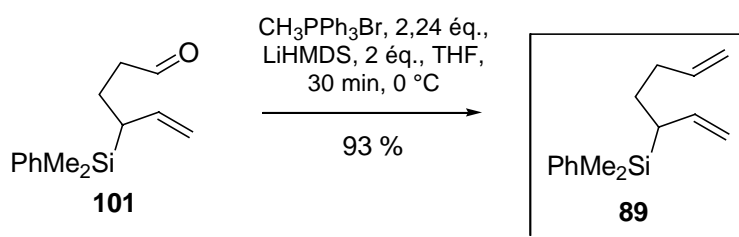


Schéma 42. Préparation du 3-silylhepta-1,6-diène

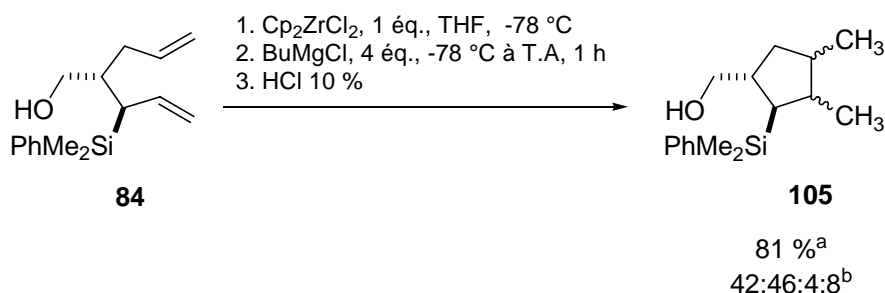
II. 3. CYCLOMÉTALLATION DES 3-SILYLHEPTA-1,6-DIÈNES ET DÉRIVÉS AVEC LES ZIRCONOCÈNES

II. 3. 1. Résultats expérimentaux

II. 3. 1. 1. Cyclisation des substrats β -silylés **84** et **85**

Nous avons soumis dans un premier temps le diène **84** au couplage avec le zirconocène « Cp_2Zr » (Schéma 21), généré à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ par réduction du complexe Cp_2ZrCl_2 en présence d'un excès de *n*-BuMgCl. La réaction de cyclisation avec le zirconocène peut en effet être réalisée en présence de fonctions alcools libres, à condition d'ajouter un équivalent

supplémentaire de base afin de préformer l'alcoolate. Dans la pratique, on utilise souvent lors de ces réactions avec les réactifs de Grignard un excédant de base (4 équivalents).



^a produit isolé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères

^b rapport déterminé par GC sur le mélange réactionnel brut

Schéma 43. Cyclisation du diène **84** à température ambiante

La cyclisation des diènes pouvant s'effectuer sous contrôle cinétique ou thermodynamique en fonction des conditions opératoires, nous avons étudié l'influence des différents paramètres suivants: la température, le temps de réaction et le solvant.

Ainsi, la réaction a été suivie par GC lors de la montée en température (dans les conditions opératoires décrites au schéma 43) de manière à observer la température pour laquelle la réaction a lieu, et si un diastéréoisomère se forme déjà majoritairement par rapport aux autres (Tableau 1).

Tableau 1. Étude de la diastéréosélectivité de la zirconation du diène **84** dans le THF.

Influence de la température

Entrée	T (°C)	t (h)	Conversion (%)	Rapport dias. ^a
1	- 40	-	0	0:0:0:0
2	- 20	-	27	48:0:0:52
3	0	-	48	42:0:12:46
4	20	-	50	50:18:8:24
5	25	1	100	42:46:4:8

Conditions: voir Schéma 43

^a rapports diastéréoisomériques indiqués dans l'ordre des temps de rétention mesurés par GC

On observe que la formation des silylcyclopentanes s'effectue dès - 20 °C (Entrée 2), mais il n'est pas possible d'isoler un produit cinétique car deux diastéréoisomères non séparables sont formés en même temps. Après 1 heure à température ambiante, la totalité du diène a été consommée et on obtient un mélange de quatre diastéréoisomères, dont deux très majoritaires

et deux minoritaires dans un rapport 42:46:4:8 (Entrée 5). Le produit désiré **105** est isolé avec 81 % de rendement sous forme de quatre diastéréoisomères, non séparables par chromatographie sur silice.

La réaction a ensuite été effectuée dans les mêmes conditions et le temps de réaction prolongé à 24 heures. On constate que le rapport entre les produits n'évolue plus (Tableau 2, Entrée 2). Au cours de la même expérience, on augmente la température à 45 °C et après 20 heures supplémentaires, le rapport entre les produits change en faveur d'un des diastéréoisomères (Entrée 3). Enfin, le milieu réactionnel est porté au reflux du THF pendant 12 heures supplémentaires et on observe la proportion du diastéréoisomère majoritaire augmentée, dans un rapport 10:86:1:3. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé et le mélange des diastéréoisomères est isolé après chromatographie avec un rendement de 32 %.

Tableau 2. Étude de la diastéréosélectivité de la zirconation du diène **84** dans le THF.
Influence de la température

Entrée	T (°C)	t (h)	Rapport dias.^a
1	25	1	42:46:4:8
2	25	24	42:46:4:8
3	45	44	27:70:1:2
4	69	56	10:86:1:3

Conditions: voir Schéma 43

^a rapports diastéréoisomériques indiqués dans l'ordre des temps de rétention mesurés par GC

Un essai a été effectué dans des conditions catalytiques (10 mol % de catalyseur) mais la conversion du composé de départ en produit cyclisé reste très faible après 24 heures.

La couleur du milieu réactionnel est en général un bon indice pour visualiser la bonne marche de la réaction. Le zirconacycle donne en effet à température ambiante une couleur caractéristique orangée, voire rouge, avec des nuances claires à foncé. Lorsque que le temps de réaction est prolongé, ou que l'on chauffe le milieu réactionnel, cette coloration vire au marron, parfois très foncé, et le milieu devient hétérogène, entraînant souvent beaucoup de dégradation.

La réaction a ensuite été effectuée en utilisant l'éther dans les mêmes conditions opératoires (Tableau 3). Après 1 heure, 98 % du diène est consommé (Entrée 2). Cependant, deux diastéréoisomères sont dans des proportions identiques. En prolongeant la durée de la réaction, on augmente progressivement la formation de l'un des produits et après 100 heures à

température ambiante, un équilibre est atteint pour lequel le rapport est de 17:78:0:5 (Entrée 5). On isole ces trois diastéréoisomères en mélange après chromatographie avec un rendement de 55 %. Il faut noter que la sélectivité n'est pas améliorée lorsque l'on réalise l'expérience à 80 °C dans le toluène pendant plusieurs heures.

Tableau 3. Étude de la diastéréosélectivité de la zirconation du diène **84** dans l'éther.
Influence du temps de réaction

Entrée	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	Conversion (%)	Rapport dias. ^a
1	0	-	0	0:0:0:0
2	27	1	98	48:44:2:6
3	27	14	100	39:54:2:5
4	27	62	100	19:76:0:5
5	27	100	100	17:78:0:5

Conditions: voir Schéma 43, solvant: éther

^a rapports diastéréoisomériques indiqués dans l'ordre des temps de rétention mesurés par GC

L'homologue du diène **84**, protégé par un groupement TBDMS (voir Schéma 13), a été soumis selon les mêmes conditions à la réaction de cyclisation en utilisant un excès de *n*-BuMgCl (3 équivalents) dans le THF. Comme pour le substrat **84** précédent, l'évolution des rapports entre les différents diastéréoisomères a été suivie par GC (Tableau 4).

Tableau 4. Étude de la diastéréosélectivité de la zirconation du diène **85** dans le THF
Influence de la température

Entrée	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	Conversion (%)	Rapport dias. ^a
1	25	-	50	21:24:0:5
2	25	2	100	42:46:3:9
3	69	4	100	68:26:6:0
4	69	24	100	48:52:0:0
5	69	40	100	47:43:4:6

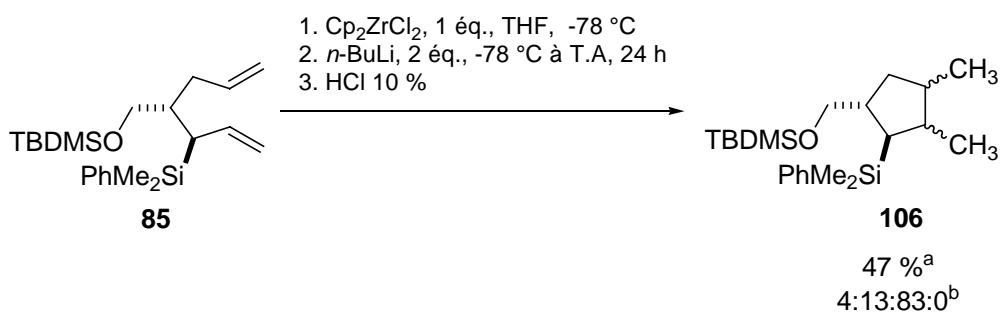
Conditions: voir Schéma 44, 3 éq. *n*-BuMgCl

^a rapports diastéréoisomériques indiqués dans l'ordre des temps de rétention mesurés par GC

Après 2 heures à 25 °C, la totalité du diène est consommée. Deux diastéréoisomères sont majoritaires et dans des proportions identiques (Tableau 4, Entrée 2). Les mêmes rapports étaient alors observés pour le diène **84** (Tableau 2, Entrées 1 et 2). Après 2 heures

supplémentaires au reflux, un des diastéréoisomères devient majoritaire (Tableau 4, Entrée 3) mais la proportion entre les produits s'équilibre à nouveau lorsqu'on prolonge le reflux (Entrée 4 et 5). Les différents diastéréoisomères sont isolés en mélange après purification par chromatographie avec un faible rendement de 22 %.

Nous avons alors réalisé la réaction dans le même solvant mais en employant cette fois le *n*-BuLi (Schéma 22). Après 24 heures, on obtient une meilleure stéréosélectivité, mesurée par GC avec un rapport de 4:13:83:0 entre les différents diastéréoisomères. De manière surprenante, ce n'est pas le même diastéréoisomère qui est formé majoritairement au cours de cette expérience (cf. Tableau 4). Les différents diastéréoisomères sont isolés en mélange après purification avec un rendement de 47 %.



^a produit isolé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères

^b rapport déterminé par GC sur le mélange réactionnel brut

Schéma 44. Cyclisation du diène **85** à température ambiante

II. 3. 1. 2. Cyclisation des substrats γ -silylés **86** et **87**

Les deux substrats **86** et **87** substitués en position γ du silicium ont été soumis aux conditions de cyclisation utilisant un excès de *n*-BuMgCl. Cependant, ces deux substrats engendrent beaucoup de dégradation lors de la réaction et il s'avère difficile de donner une sélectivité à partir du brut réactionnel entre les produits formés. Dans le cas du diène *cis* **86**, on isole après chromatographie deux diastéréoisomères dans un rapport 95:5 mais avec un faible rendement de 35 % (Schéma 23). Pour le diène *trans* **87**, un mélange de deux produits est isolé dans un rapport de 80:20 avec un rendement faible de 29 %.

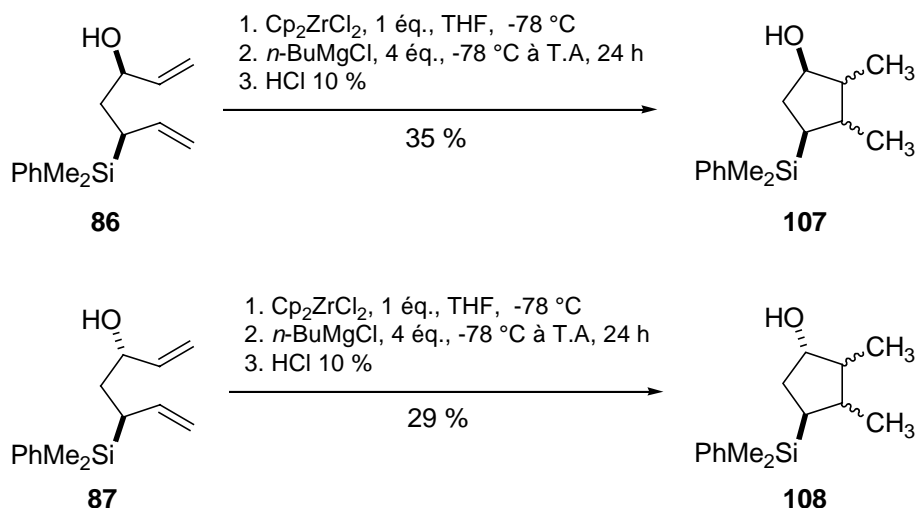


Schéma 45. Cyclisation des diènes **86** et **87**

Lorsque l'on effectue la réaction dans des conditions catalytiques (10 mol %), seule une faible quantité de diène est transformée. Nous n'avons pas réalisé d'expérience à plus haute température en raison de la dégradation déjà observée à température ambiante.

II. 3. 1. 3. Cyclisation du 3-silylhepta-1,6-diène **89**

Enfin, le substrat **89** comportant uniquement la fonction allylsilane conduit à température ambiante après une heure de réaction à deux diastéréoisomères majoritaires dans des proportions identiques (Schéma 24 et Tableau 5, Entrée 1). Lorsque l'on chauffe le milieu réactionnel, on observe la formation préférentielle d'un diastéréoisomère mais la sélectivité reste modeste (21:79, Entrées 3 et 4). D'autre part, comme nous l'avons déjà observé, le temps de réaction et la température font chuter très sensiblement le rendement. Le silylcyclopentane **109** est isolé sous forme de ses deux diastéréoisomères avec un faible rendement de 17 % après chromatographie.

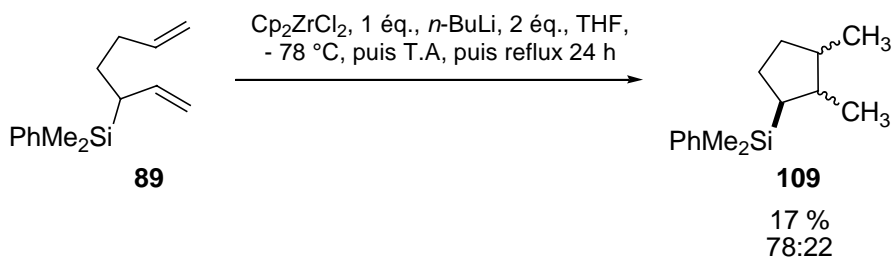


Schéma 46. Cyclisation du diène **89** au reflux du THF

Tableau 5. Étude de la diastéréosélectivité de la zirconation du diène **89** dans le THF.
Influence de la température

Entrée	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	Conversion (%)	Rapport dias. ^a
1	25	1	100	53:47
2	69	1	100	32:68
3	69	15	100	21:79
4	69	24	100	22:78

Conditions: voir Schéma 46

^a rapports diastéréoisomériques indiqués dans l'ordre des temps de rétention mesurés en GC

Lorsque l'on réalise l'expérience en maintenant la température ambiante (18 °C) pendant 2 heures, on peut isoler le silylcyclopentane **109** avec un meilleur rendement de 67 %, avec un rapport diastéréoisomérique de 64:36. Le produit majoritaire n'est donc pas celui que l'on observe au reflux du THF (21:78, Tableau 5, Entrée 3 et 4).

II. 3. 2. Discussion

Les résultats expérimentaux détaillés ci-dessus montrent qu'il est possible d'obtenir majoritairement le produit thermodynamique pour certains des composés étudiés. En effet, en chauffant le milieu réactionnel ou en prolongeant le temps de réaction, nous avons pu dans certains cas favoriser la formation d'un diastéréoisomère par rapport aux autres.

Dans le cas du diène **84** (cf. Schéma 43), nous avons ainsi pu former préférentiellement un des diastéréoisomères en chauffant au reflux du THF (10:86:1:3, cf. Tableau 2) ou bien en réalisant l'expérience dans l'éther pendant un temps prolongé de 100 h (17:78:0:5, cf. Tableau 3).

S'agissant de son homologue protégé par le groupement –TBDMS **85**, les résultats sont moins concluants, compte-tenu de l'évolution des rapports (cf. Tableau 4) et que l'on forme majoritairement un autre diastéréoisomère si l'on utilise le *n*-BuLi (cf. Schéma 22).

Pour les deux alcools **86** et **87**, les réactions ont seulement été menées à température ambiante sur une durée de 24 heures en raison de la dégradation qui s'observe déjà dans ces conditions. Il n'est donc pas possible de conclure si les produits isolés au cours de ces expériences sont les produits thermodynamiques ou non.

Enfin concernant le substrat **89**, possédant uniquement la fonction allylsilane, nous avons pu favoriser la formation d'un des produit en chauffant au reflux du THF (78:22, Schéma 24 et Tableau 5).

D'après les nombreux travaux rapportés dans la littérature et comme nous l'avons expliqué précédemment (cf. § II. 1. 2. et références citées), les produits thermodynamiques issus des réactions de cyclisation avec les zirconocènes pour les hepta-1,6-diènes possèdent une stéréochimie relative *trans*. Nous pouvons donc attribuer une structure probable de stéréochimie *trans* au niveau des carbones C₂ et C₃ pour les silylcyclopentanes **105** et **109**. D'autre part, le groupe silylé est volumineux et on peut supposer que la stéréochimie relative des carbones C₁ et C₂ sera elle aussi *trans*. Les structures des produits obtenus **105** et **109** après cyclisation dans les conditions thermodynamiques sont représentées dans le schéma suivant (Figure 13).

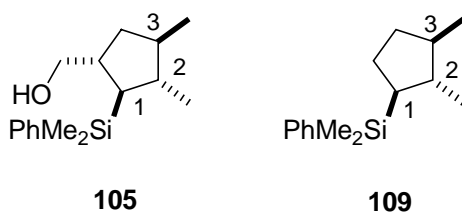


Figure 13. Structure probable des produits thermodynamiques **105** et **109** issus de la réaction de cyclisation avec les zirconocènes

Il est important de mentionner que l'identification des structures n'a pas été possible en utilisant la séquence RMN NOESY car les protons n'ont pas des déplacements chimiques suffisamment différenciés pour permettre l'analyse des corrélations.

II. 4. ACCÈS AUX VINYLSILYLCYCLOPENTANES POLY-SUBSTITUÉS

II. 4. 1. Allylation intramoléculaire du 3-silylhepta-1,6-diène **88** possédant un groupe partant méthoxyle avec les zirconocènes

Un dernier substrat (**88**), possédant un groupe partant allylique méthoxyle, a été envisagé pour compléter notre étude sur les cyclisations des diènes silylés avec les zirconocènes (Schéma 26). Ce type de substrat est intéressant car il permet d'accéder à des vinylsilylcyclopentanes (cf. § II. 1. 4.). Comme précédemment, nous avons étudié différentes conditions expérimentales de cyclisation, en faisant varier le solvant (éther ou THF), la nature du réactif

organométallique (*n*-BuMgCl ou *n*-BuLi) et aussi la quantité de zirconocène (1 ou 1,5 équivalent). Enfin, les réactions ont été suivies en GC au cours du temps pour visualiser l'avancement de la réaction ainsi que pour mesurer les rapports entre les différents diastéréoisomères formés.

Nous avons effectué quatre expériences (indiquées dans le Tableau 6, Exp 1-4). La première est réalisée en utilisant un rapport stœchiométrique de diène et de zirconocène dans le THF. On observe par GC la formation de trois produits majoritaires mais après 24 heures de réaction à température ambiante, la conversion du diène de départ **88** n'est toujours pas totale (65 %).

Afin d'augmenter sa conversion, on utilise dans une deuxième expérience effectuée dans les mêmes conditions expérimentales un excès de zirconocène (1,5 équivalents). Le diène est consommé au fur et à mesure. Après 24 heures de réaction, on ne constate plus d'évolution. Plus de 90 % du diène est consommé et le milieu réactionnel est hydrolysé. Trois produits majoritaires sont à nouveau formés.

Après chromatographie, nous avons isolé dans une première fraction deux vinylsilylcyclopentanes diastéréoisomères sous forme d'un mélange inséparable, avec un rendement de 30 %. L'analyse GC du mélange après purification nous a ainsi permis de déterminer les temps de rétention des deux produits cyclisés. Le troisième produit majoritaire n'a pas pu être isolé des deux autres et est obtenu en mélange avec les deux diastéréoisomères dans une seconde fraction mais il est très probable qu'il s'agisse d'un produit d'élimination non cyclisé **111** ou **112** comme représenté au Schéma 47. Takahashi avait lui aussi rapporté la formation de ces produits d'élimination de type **112** lors de ses travaux.⁸⁹

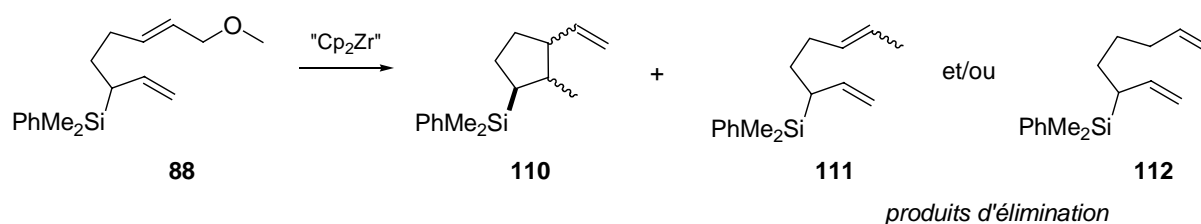


Schéma 47. Cyclisation du diène **88** avec groupe partant

⁸⁹ Takahashi T.; Kondakov, D. Y.; Suzuki, N. *Organometallics* **1994**, *13*, 3411.

Tableau 6. Étude de la diastéréosélectivité de la zirconation du diène avec groupe partant **88**

Entrée	Exp.	Conditions réactionnelles	t (h)	Conv. (%)	Élim. (%) 111 et/ou 112	Rapport dias. ^a 110a-d	Rdt (%)
1	1	Cp ₂ ZrCl ₂ , 1 éq.,	1	54	20	47:0:0:53	
2		<i>n</i> -BuMgCl, 2 éq.,	3	75	21	46:0:0:54	
3		THF	6	72	24	47:0:0:53	
4			24	56	9	46:0:0:54	
5			30	65	12	45:0:0:55	-
6	2	Cp ₂ ZrCl ₂ , 1,5 éq.,	1	85	24	44:0:5:51	
7		<i>n</i> -BuMgCl, 3 éq.,	3	96	15	43:0:6:50	
8		THF	6	94	16	47:0:0:53	
9			24	92	3	46:0:0:54	30
10	3	Cp ₂ ZrCl ₂ , 1,5 éq.,	1	79	17	40:0:18:42	
11		<i>n</i> -BuMgCl, 3 éq.,	3	93	7	42:0:21:37	
12		Et ₂ O	6	99	5	54:0:33:13	
13			24	94	8	66:0:9:25	17
14	4	Cp ₂ ZrCl ₂ , 1,5 éq.,	3	92	20	45:0:0:55	
15		<i>n</i> -BuLi, 3 éq., Et ₂ O	24	100	10	45:0:3:52	47

^a rapports diastéréoisomériques indiqués dans l'ordre des temps de rétention mesurés en GC

Lorsque l'éther est utilisé comme solvant, en présence d'un excès de zirconcène, on obtient encore trois produits majoritaires (Expérience 3). On observe une légère sélectivité en faveur de l'un des diastéréoisomères, cependant au détriment du rendement (17 %).

Enfin, on utilise dans une quatrième expérience le *n*-BuLi (3 éq.) en tant qu'agent de réduction du complexe Cp₂ZrCl₂ (1,5 éq.). Après 24 heures, la totalité du diène est cette-fois consommée. Le milieu réactionnel contient une proportion presque égale en vinylcyclopentanes diastéréoisomères majoritaires 45:0:3:52, ainsi que 10 % de produits résultants d'une élimination. Les vinylcyclopentanes sont isolés après chromatographie avec un rendement de 47 %.

Les résultats obtenus permettent de tirer quelques enseignements. La conversion du produit de départ nécessite effectivement une quantité de zirconium égale à 1,5 équivalents de manière à obtenir une conversion suffisante en vinylcyclopentane. La réaction conduit à la formation de

trois produits majoritaires. Deux des produits correspondent à deux des diastéréoisomères susceptibles de se former. Ils ont été caractérisés par RMN ^1H en mélange, car ils ne sont pas séparables par chromatographie, d'autant qu'ils sont formés dans des proportions presque identiques. Quant au troisième produit, il peut correspondre à la formation d'un produit d'élimination d'après la RMN bien qu'il n'ait pas pu être isolé.

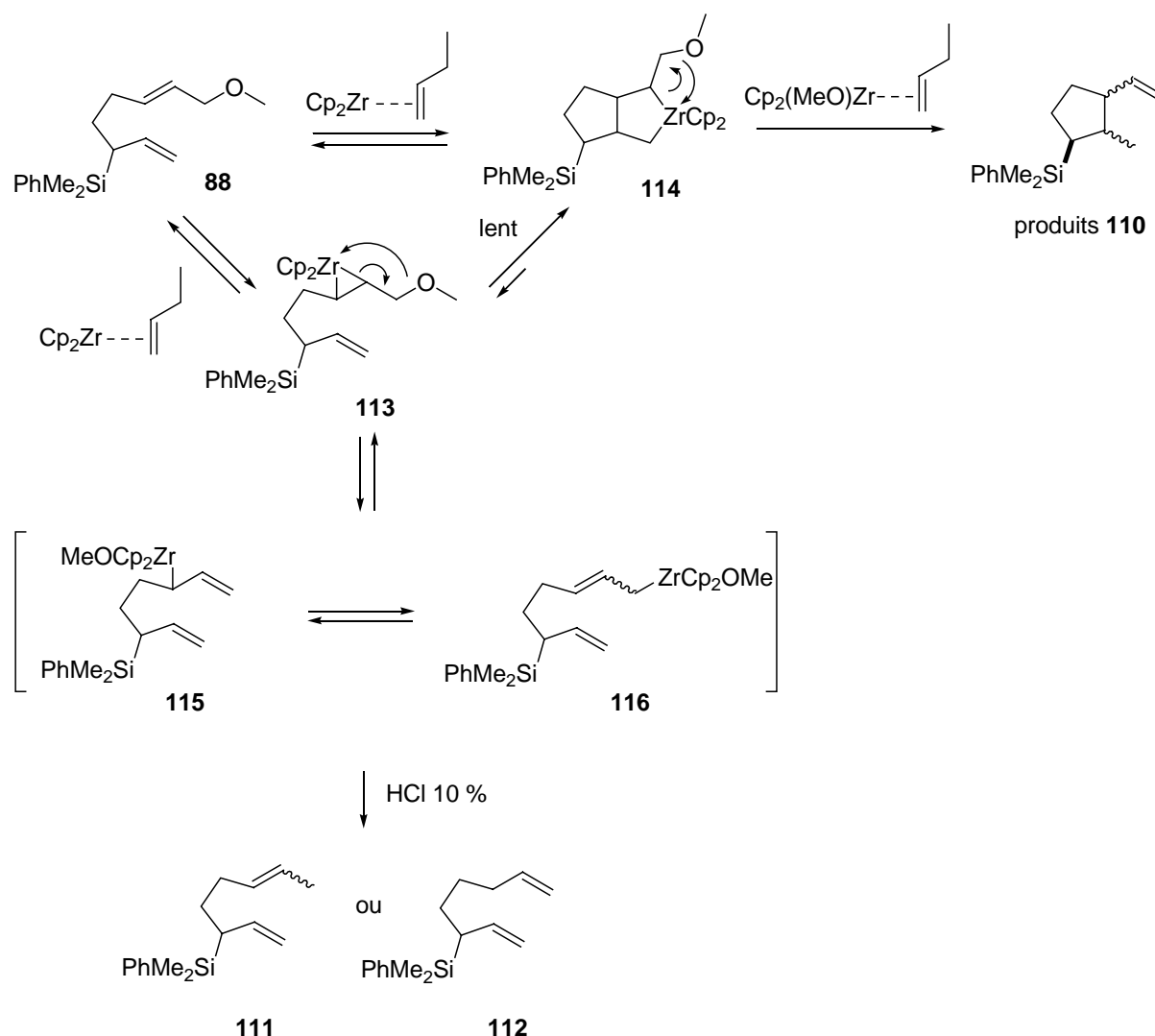


Schéma 48. Proposition de formation des produits **110**, **111** et **112**

Les équilibres en jeu peuvent être représentés comme au schéma 48. Ainsi, lorsque l'on hydrolyse le milieu réactionnel après une heure de réaction, on obtient une proportion importante de produits non cyclisés (diène de départ **88** et produits **111** et/ou **112**). Si on laisse la réaction se poursuivre, la proportion en produits cyclisés augmente et après 24 heures, plus de 90 % du diène a été converti en vinylcyclopentane.

La quantité décroissante des produits d'élimination non cyclisés formés au cours du temps pourrait provenir du fait qu'une partie du zirconocène se complexe avec l'oléfine qui possède le groupe partant allylique puis subit une β -élimination pour former une espèce allylzirconium en équilibre entre deux formes **115** et **116** (Schéma 48). Celle-ci conduit alors après hydrolyse aux produits de type **111** et **112**. Ces derniers disparaissant au cours du temps, on peut donc supposer une interconversion lente du complexe **113** en complexe **114**.

II. 4. 2. Réaction zinca-ène pallado catalysée

II. 4. 2. 1. *Présentation*

Une autre méthode d'accès aux vinylcyclopentanes a été développée par Oppolzer⁹⁰ sur la base d'une réaction zinca-ène catalysée au palladium. Elle s'effectue aussi à partir de diènes - 1,6 comportant un groupe partant allylique, et le produit majoritaire issu de la cyclisation est de configuration *cis* (Schéma 49).

Au cours du processus, le palladium (0), utilisé de manière catalytique, est au degré d'oxydation (+II) lors de la formation du π -allyl palladium. Il est ensuite transmétallé par le diéthylzinc pour constituer l'espèce allylzinc qui effectue la réaction ène. Le diéthylzinc est utilisé en excès afin de neutraliser l'acide formé (HY) lors de la β -élimination du proton du ligand éthyle porté par le palladium. Ce processus libère ainsi de l'éthylène et de l'éthane, régénérant le catalyseur Pd (0).

Cette réaction procède également sans zinc, mais seulement à 100-110 °C dans l'acide acétique. Le diéthyl zinc permet ici de réaliser la réaction dans des conditions plus douces, au reflux de l'éther à 35 °C. Les substrats qui ont été utilisés sont principalement des malonates ou des diallylamines, substrats de choix pour l'étude des réactions de cyclisation de manière générale. Les différents groupes partant sont des acétates, des carbonates ou des halogénures.

D'autre part, il est intéressant de remarquer qu'on aboutit en fin de cycle à une espèce diorganozincique qui peut être directement piégée par un électrophile ou bien transmétallée et piégée, permettant d'élargir la gamme des réactifs électrophiles et de réaliser ainsi plusieurs transformations dans le même réacteur.

⁹⁰ Oppolzer, W.; Keller, T. H.; Zurita, M. B.; Stone, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 43, 5883. Oppolzer, W. Metallo-ene Reactions. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, *5*, 1-2, 29. Oppolzer, W.; Bedoya-Zurita, M.; Switzer, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 49, 6433. Oppolzer, W.; Ruiz-Montes, J. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 1266-1274. Oppolzer, W.; Schröder, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 43, 7939.

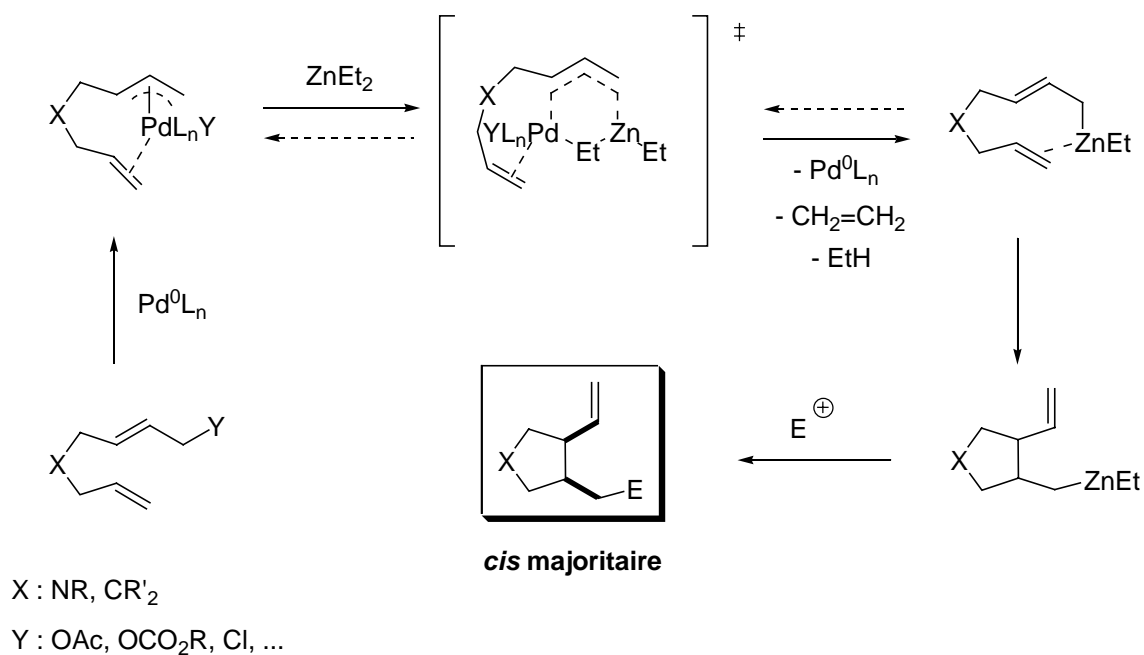


Schéma 49. Réaction zinca-ène catalysée au palladium

II. 4. 2. 2. Application aux 3-silylhepta-1,6-diènes avec groupe partant

Par analogie aux travaux d'Oppolzer, nous avons préparé deux substrats silylés, mono- et di-substitués comportant un acétate ou un bromure en position allylique (Schéma 50).

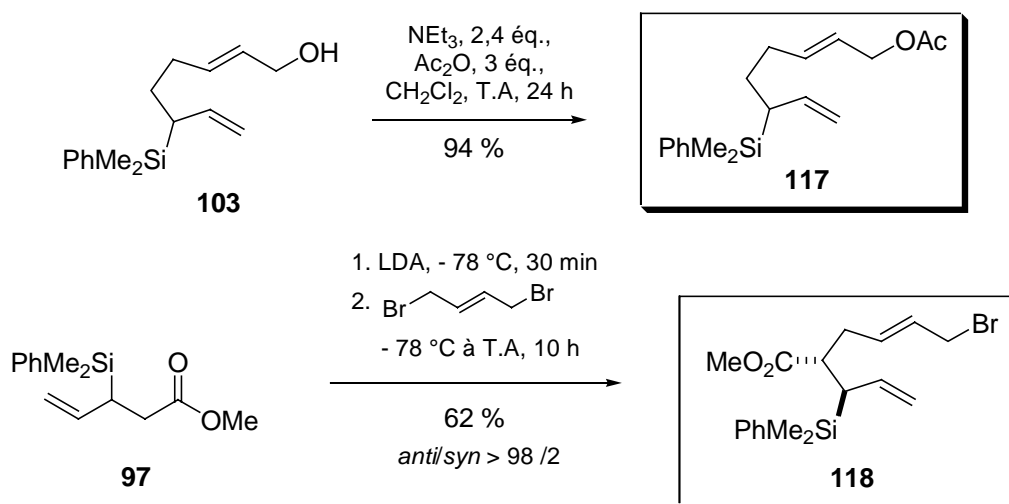
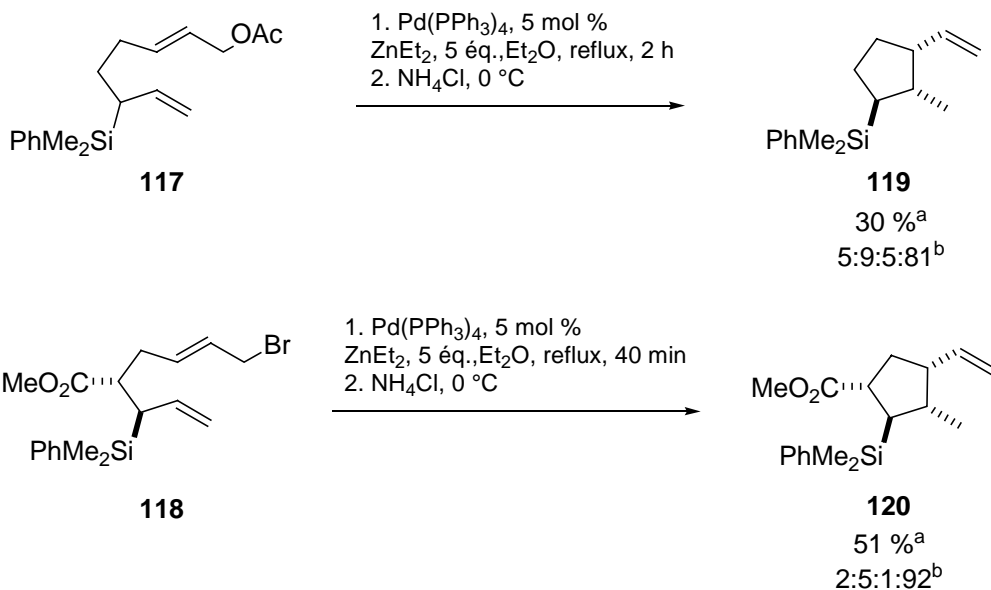


Schéma 50. Préparation des précurseurs **117** et **118**

Puis nous avons soumis les deux substrats à la réaction de cyclisation. Les résultats sont rassemblés dans le schéma suivant (Schéma 51).



^a produit pur isolé après chromatographie

^b rapport déterminé par GC sur le mélange réactionnel brut

Schéma 51. Réaction zinca-ène pallado-catalysée des précurseurs **118** et **119**

Les rapports diastéréoisomériques indiqués ont été mesurés par GC sur le brut réactionnel. Malgré des sélectivités raisonnables, 5:9:5:81 dans le cas du produit **117** et 2:5:1:92 pour le dérivé **118**, la réaction zinca-ène catalysée au palladium est limitée par la présence de produits secondaires qui diminuent le rendement (d'environ 20 %). Ce sont vraisemblablement des produits d'élimination non cyclisés (produits **111** et **112**) car les temps de rétention sont identiques à ceux des produits d'élimination détectés lors des expériences réalisées avec les zirconocènes. Il faut noter qu'Oppolzer avait aussi remarqué la formation de ces produits d'élimination.⁹¹

Le diastéréoisomère majoritaire est isolable pur dans chaque cas après chromatographie mais il est cependant obtenu avec un rendement assez moyen, respectivement de 30 et de 51 %. L'ajout de diéthylzinc en plus grand excès n'a pas permis de diminuer la proportion des produits d'élimination.

Enfin, la structure des produits cyclisés a pu être confirmée par des expériences RMN NOESY. Les corrélations les plus significatives sont représentées dans le schéma ci-dessous (Schéma 31).

⁹¹ Oppolzer, W.; Schröder, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 43, 7939.

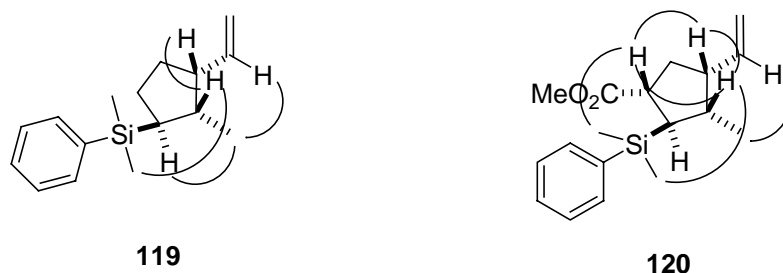


Figure 14. Corrélations NOESY des silylcyclopentanes **119** et **120**

II. 4. 2. 3. Comparaison entre l'allylation intramoléculaire réalisée avec les zirconocènes et la réaction zinca-ène catalysée au palladium

La réaction zinca-ène pallado catalysée constitue une alternative à la réaction d'allylation intramoléculaire réalisée avec les zirconocènes car elle permet aussi d'obtenir le même type de structure vinylicyclopentane. Comme ces réactions ont été suivies par GC, nous avons pu identifier la structure du produit **119** (cf. § II. 4. 1., Schéma 47 et Tableau 6) comme étant celle du produit **110d** de stéréochimie C₁-C₂ *trans* et C₂-C₃ *cis* en comparant les temps de rétention des différents produits de cyclisation (Schéma 52). Par déduction, et toujours en conséquence des résultats précédents, nous pouvons aussi attribuer une structure probable de stéréochimie relative *trans* entre les carbones C₂ et C₃ et *trans* entre C₁ et C₂ pour le produit **110a**. Quant aux produits **111** et/ou **112**, ils sont aussi observés lors de l'analyse GC de la réaction catalysée au palladium (Schéma 52). Les travaux d'Oppolzer mentionnent aussi la formation de ce type de produit et nous conforte dans l'idée qu'il s'agit probablement d'un produit d'élimination non cyclisé comme représenté au schéma 48 (bien que nous n'ayons pas pu les isoler).

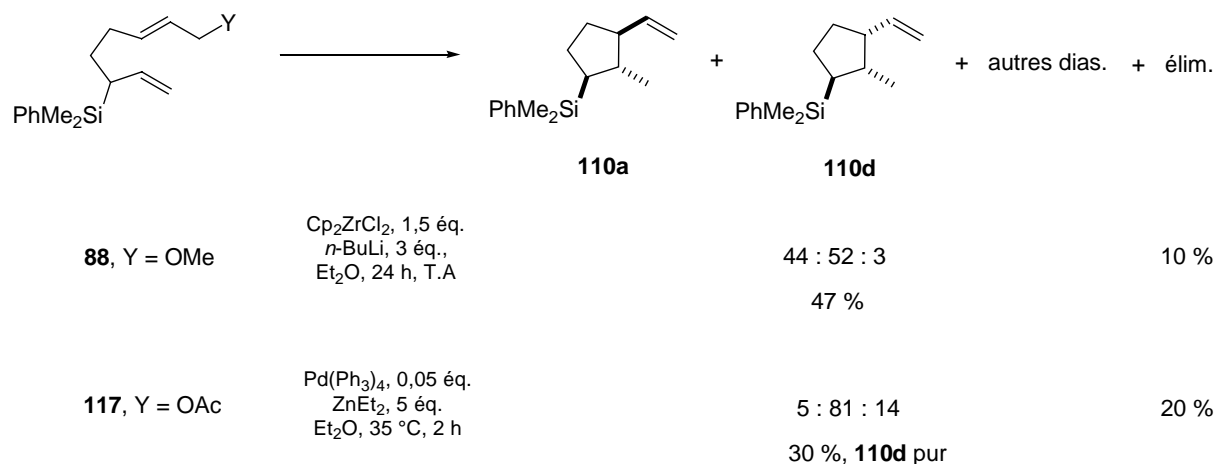


Schéma 52. Comparaison des sélectivités entre la cyclisation réalisée avec les zirconocènes et la réaction métallo-ène

II. 5. CONCLUSION

La chimie des zirconocènes, appliquée aux substrats de type 3-silyl-hepta-1,6-diènes et dérivés, montre certaines limitations pour la synthèse des silylcyclopentanes, tant du point de vue du stéréocontrôle que des rendements. Il a toutefois été possible d'isoler pour les diènes **84** et **89**, les produits thermodynamiques **105** et **109** issus de la réaction de couplage, après chauffage au reflux du THF. Une stéréochimie *trans-trans* au niveau des carbones C₁-C₂ et C₂-C₃ a ainsi été proposée sur la base des travaux décrits dans la littérature. Les principaux solvants qui ont été étudiés sont l'éther et le THF. Nous avons pu observer des sélectivités un peu meilleures dans l'éther, mais cependant aussi plus de dégradation. L'emploi du *n*-BuLi ou du *n*-BuMgCl donne parfois des résultats contrastés aussi bien pour les rendements que pour les sélectivités. Il ressort aussi que les réactions ne fonctionnent pas en conditions catalytiques car dans ce cas, seule une faible quantité de diène est consommé.

La préparation des vinylsilylcyclopentanes a été réalisée par une réaction d'allylation intramoléculaire avec les zirconocènes. Nous avons obtenu les meilleurs résultats en utilisant 1,5 équivalents de zirconocène généré avec 3 équivalents de *n*-BuLi, après 24 heures de réaction. Cependant, deux diastéréoisomères (**110a** et **110d**) sont formés dans des proportions semblables, ainsi que des produits d'élimination non cyclisés (**111** et **112**). La réaction zinca-ène catalysée au palladium a alors constitué une méthode de synthèse alternative à la préparation des vinylsilylcyclopentanes. Cette réaction s'avère être plus diastéréosélective et nous a permis d'isoler un seul des diastéréoisomères (**110d**). Les analyses RMN NOESY ont révélé une stéréochimie *trans-cis* au niveau des centres C₁-C₂ et C₂-C₃ pour le diastéréoisomère majoritaire, qui est aussi un des deux produits formés lors couplage avec les zirconocènes. Par déduction, nous avons attribué une stéréochimie *trans-trans* pour le second diastéréoisomère **110a** formé au cours de cette dernière réaction.

Enfin, la liaison carbone-zinc générée après la réaction ène pourrait être utilisée dans des séquences en cascade de cyclisation-alkylation, soit par piégeage direct avec un électrophile, soit par transmétallation puis piégeage.

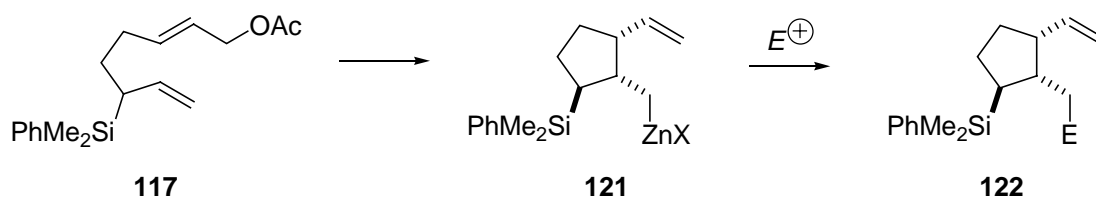


Schéma 53. Séquence en cascade à partir de la réaction zinca-ène catalysée au palladium

- CHAPITRE III -

Remarquable effet
sur le stéréocontrôle
d'un groupement silylé allylique
dans les processus radicalaires *5-exo-trig*

III. 1. CYCLISATION RADICALAIRE 5-EXO-TRIG

III. 1. 1. Principes généraux

III. 1. 1. 1. Régiosélectivité

L'idée que les réactions radicalaires suivraient le chemin réactionnel le plus exothermique possible (déterminé par la valeur énergétique de dissociation des liaisons), et tendrait à aboutir à la formation du produit au radical le plus stabilisé, est une idée erronée. L'étude de la réactivité des radicaux hex-5-ényles fournit un bel exemple de processus homolytique qui ne suit pas des critères basés sur des calculs de thermochimie.

En effet, l'ordre de stabilité des radicaux alkyles augmente avec la substitution: tertiaire > secondaire > primaire. Ainsi, la cyclisation des radicaux hex-5-ényles **123**, fondé sur les seuls principes de thermochimie, devrait conduire à la formation du cycle à 6 chaînons et générer un radical secondaire. Or, la cyclisation de ces radicaux procède de façon hautement régiosélective en faveur du cycle à 5 chaînons, avec une sélectivité de 98:2, 5-*exo*:6-*endo*, et aboutit à la formation d'un radical primaire très instable (Schéma 54). Le processus de cyclisation est irréversible et le rapport 5-*exo*:6-*endo* dépend des vitesses de réaction, qui sont respectivement de $2,5 \times 10^5$ et $3,9 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ à 25 °C.^{92,93}

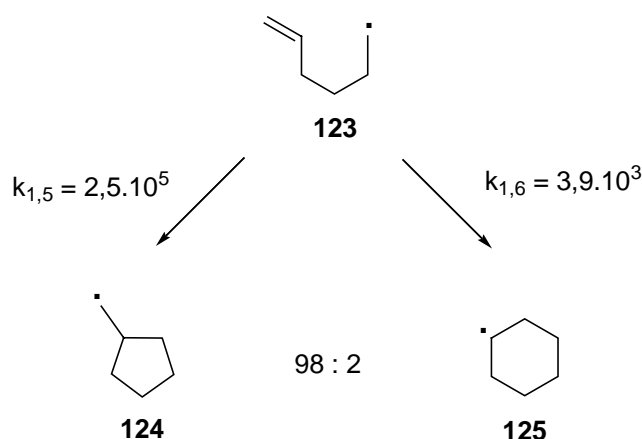


Schéma 54. Cyclisation 5-*exo*-trig du radical hex-5-ényle (k en s^{-1})

⁹² a) Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Lawrence, T.; Serelis, A. K. *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 545. b) Chatgililoglu, C.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7739. c) Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, 26, 373.

⁹³ Beckwith, A. L. J.; Moad, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 472. et références 1 b), c)

L'origine de cette régiosélectivité surprenante a suscité de nombreux travaux et les différentes hypothèses qui ont été formulées ont par la suite été sujettes à controverse. Une première explication a été proposée par Capon et Rees, invoquant une entropie d'activation plus favorable lors de la formation du plus petit cycle.⁹⁴ À un processus de cyclisation intramoléculaire, est associé une perte de degré de liberté de rotation interne. Cette variation d'entropie devient moins favorable lorsque la taille du cycle formé augmente. Elle est alors moins favorable pour une cyclisation à 6 chaînons qu'à 5 chaînons. Bien que cela soit juste, les données expérimentales⁹⁵ indiquent que la différence entre $\Delta S^\ddagger_{1,5}$ et $\Delta S^\ddagger_{1,6}$ est trop faible pour expliquer le degré de régiosélectivité observé, et que c'est la différence entre $\Delta H^\ddagger_{1,5}$ et $\Delta H^\ddagger_{1,6}$ qui domine la réaction.

Une autre hypothèse, avancée par Julia,⁹⁶ est basée sur l'existence d'une interaction entre le proton *pseudo*-axial en C₂ et le proton *syn* en C₆. Cette interaction déstabilise l'état de transition **126** au profit de l'état de transition **127** menant au cycle à 5 chaînons (Figure 15). Cette hypothèse est supportée par le fait que l'oléfine **128** (*Z*) conduit à un état de transition dans lequel on observe une forte interaction entre R₁ (Me) et R₂ axial (H), conduisant uniquement au produit de cyclisation 5-*exo*. À l'opposé, cette interaction n'existe pas avec l'isomère (*E*) **129**, lequel conduit à un mélange 5-*exo*/6-*endo*.

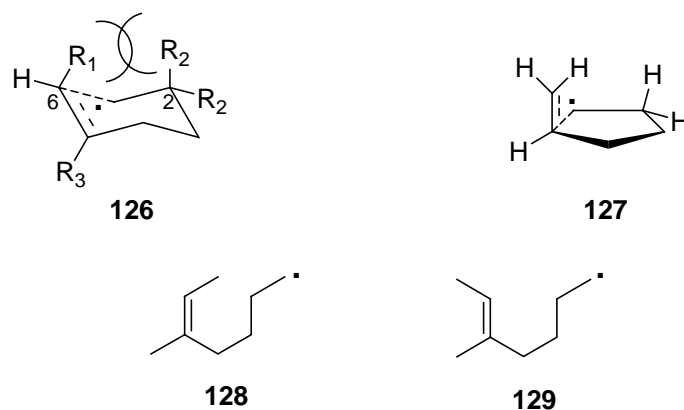


Figure 15. Modèle de Julia

Cette hypothèse a été réfutée par Beckwith à l'aide d'un contre-exemple (Schéma 55). Les radicaux de type alcénylaryles **130** n'entraînent pas cette interaction défavorable et donnent malgré cela le produit issu d'une cyclisation 5-*exo* de manière hautement régiosélective.

⁹⁴ Capon, B. *Chem. Soc. Q. Rev.* **1964**, 18, 45.

⁹⁵ Beckwith, A. L. J.; Moad, G. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 472.

⁹⁶ Julia, M.; Descoins, C.; Baillarge, M.; Jacquet, B.; Uguen, D.; Greoger, F. A. *Tetrahedron* **1975**, 31, 1739.

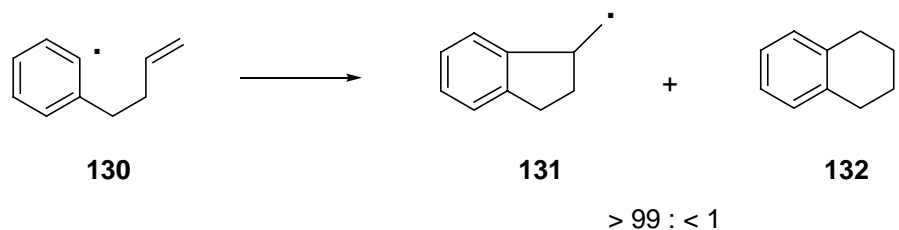


Schéma 55. Cyclisation régiosélective des radicaux alcénylarényles

L'explication la plus satisfaisante, élaborée par Beckwith,⁹⁷ repose sur des considérations stéréoélectroniques (Figure 16). Il propose que l'interaction dominante lors de l'attaque d'un radical alkyle sur une double liaison oléfinique soit celle impliquant le recouvrement de l'orbitale semi-occupée 2p du radical avec un des lobes de l'orbitale vacante π^* . Le radical nucléophile devient légèrement électrodéficient à l'état de transition, la densité électronique se déplaçant vers la liaison en formation. À l'opposé, l'oléfine voit sa charge augmenter.

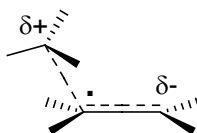


Figure 16. Modèle de Beckwith

À ces considérations orbitales s'ajoutent des effets liés aux trajectoires préférentielles lors de la cyclisation (Règles de Baldwin).⁹⁸ On distingue trois règles, chacune relative à l'hybridation sp^3 , sp^2 et sp , du centre attaqué. Ainsi, l'angle d'attaque pour un modèle tétraogonal (centre sp^3) correspond à celui bien établi pour la réaction d'inversion SN_2 de Walden: $\theta = 180^\circ$. Dans le cas du modèle digonal (centre sp), l'angle d'attaque est de 120° , reflétant la tendance à subir des cyclisations *endo* (pour les systèmes de 3 à 7 chaînons). Enfin, pour le modèle oléfinique trigonal (centre sp^2), l'angle est équivalent à celui de Bürgi-Dunitz,⁹⁹ $\theta = 109^\circ$ (Schéma 56), ce qui est en excellente adéquation avec le recouvrement orbitalaire $p-\pi^*$ proposé par Beckwith.

⁹⁷ Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3073.

⁹⁸ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

⁹⁹ Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1563.

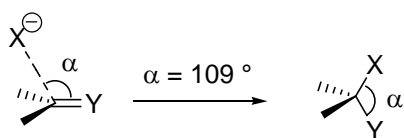


Schéma 56. Trajectoire d'attaque d'un système trigonal selon Baldwin

L'importance des facteurs stéréoélectroniques est visible lors de l'étude comparée de processus radicalaires et ioniques¹⁰⁰ (Schéma 57). La cyclisation des radicaux hex-5-ényles **123** en radicaux cyclopentylméthyle **124** implique une attaque de la SOMO (singly occupied molecular orbital: orbitale moléculaire semi occupée) du radical sur la LUMO (lowest unoccupied molecular orbital: orbitale moléculaire la plus basse vacante) de l'oléfine (π^*). La répulsion entre la SOMO et un des lobes de la LUMO induit un angle d'approche incliné ($\theta \approx 105^\circ$) qui favorise géométriquement un état de transition à cinq chaînons (**135**). De manière opposée, la cyclisation des carbocations hex-5-ényle **133** en ions cyclohexylcarbonium **134** correspondants implique l'interaction de la LUMO (orbitale p vacante) du carbocation avec la HOMO (highest occupied molecular orbital: orbitale moléculaire la plus haute occupée) (π) de l'alcène. De l'attraction entre l'orbitale p et la HOMO de l'oléfine résulte un angle d'attaque θ de 70° environ menant à un produit à six chaînons (**136**).

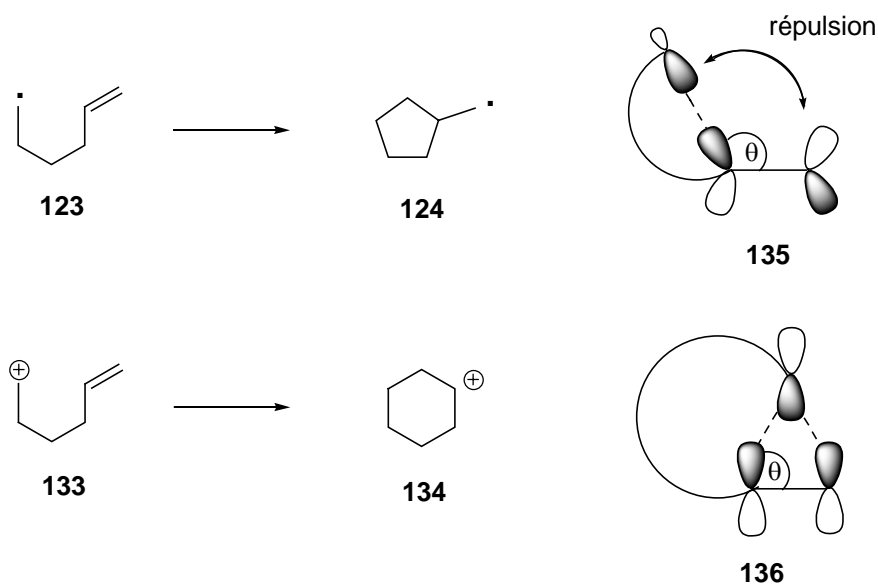


Schéma 57. Comparaison des modèles radicalaires et carbocationiques hex-5-ényles

¹⁰⁰ Grigg, R.; Delvin, J.; Ramasubbu, A.; Scott, R. M.; Stevenson, P. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1515.

III. 1. 1. 2. Stéréosélectivité

Le processus de cyclisation des radicaux de type hex-5-ényles est non seulement très régiosélectif mais également stéréosélectif. Jusqu'au milieu des années 1970, des études avaient déjà démontré que ces radicaux donnaient de façon prédominante le stéréoisomère *cis*, et non pas le stéréoisomère *trans* (Schéma 58), mais aucune explication convaincante n'avait pu être fournie pour expliquer ce phénomène « troublant ».¹⁰¹

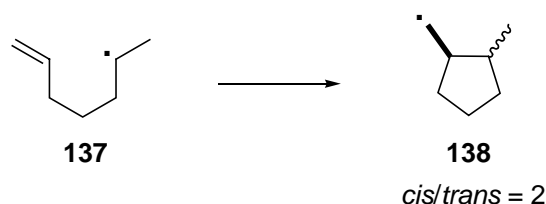


Schéma 58. Cyclisation préférentielle *cis* des radicaux 1-substitués

Beckwith¹⁰² a alors proposé l'existence d'une interaction électrostatique favorable dans l'état de transition dipolaire (cf. Figure 16) pour expliquer la cyclisation préférentielle *cis*, en s'appuyant sur les travaux précurseurs de Hoffmann¹⁰³ concernant l'attraction stérique.

D'un point de vue thermodynamique, la cyclisation aboutissant au produit *trans* est plus favorable que celle donnant le produit *cis*, car les répulsions sont minimisées à l'état de transition (**139**) (Figure 17).

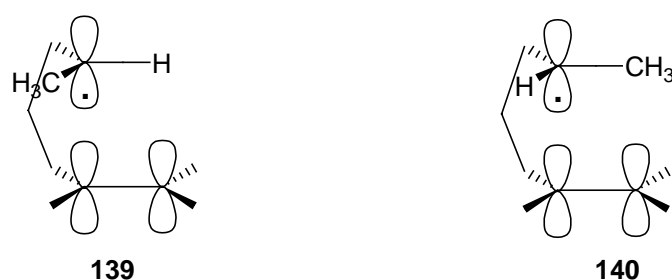


Figure 17. États de transition respectifs pour la cyclisation *trans* (**139**) et *cis* (**140**)

¹⁰¹ J. W. Wilt dans « Free Radicals », Voll, J. K. Kochi, Ed, Wiley, New York, N. Y., **1973**, p 426.

¹⁰² Beckwith, A. L. J.; Blair, I.; Philippou, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5, 1613.

¹⁰³ Hoffmann, R.; Levin, C. C.; Moss, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2, 629.

D'un point de vue orbitalaire, on note à l'état de transition une interaction entre l'orbitale p semi-occupée du radical et l'orbitale vacante π^* de l'oléfine. Le recouvrement par hyperconjugaison¹⁰⁴ de l'orbitale p considérée et des orbitales adjacentes CH σ et σ^* produit une orbitale délocalisée modifiée qui est de symétrie similaire à celle de l'orbitale acceptrice π^* . Quand le donneur et l'accepteur approchent dans la conformation **141**, l'interaction primaire est renforcée par une interaction secondaire (Figure 18). Cette interaction attractive est importante seulement lorsque deux centres réactionnels sont encore éloignés (réaction exothermique ayant par conséquent un état de transition précoce). Dans les réactions considérées ici, avec un ΔH approximativement de $-18 \text{ kcal.mol}^{-1}$, on peut considérer que nous sommes dans ce cas. Ainsi, dans l'état de transition **142**, qui mène au produit *cis*, il existe une interaction attractive entre le substituant alkyle et la double liaison oléfinique qui n'est pas présente dans l'état de transition **139**, menant au composé *trans*.

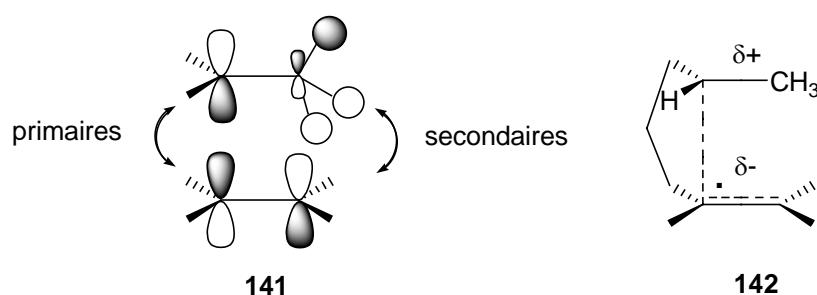


Figure 18. Représentation orbitalaire des interactions attractrices

III. 1. 1. 3. Modèles de prédiction: les calculs conformationnels de Beckwith et Houk

La régio- et la stéréosélectivité du processus de cyclisation des radicaux de type hex-5-ényles (et de manière générale alcényles, alcènearényles, alcènevinyles, etc...) n'ont clairement été rationalisées qu'à partir des calculs théoriques effectués tout d'abord par Beckwith et Schiesser.¹⁰⁵ La méthode est basée sur l'application de calculs de champs de forces MM2 (programme paramétré pour des molécules neutres, et qui convient par conséquent pour des états de transition radicalaires de faible polarité) à des états de transition pour lesquelles le positionnement des centres réactifs a été obtenu par les techniques MNDO-UHF. Il ressort de cette étude, que les deux conformations de plus basse énergie à l'état de transition, pour le mode *exo* et le mode *endo*, ressemblent à la forme chaise du cyclohexane. La différence d'énergie en faveur du mode de cyclisation *exo* étant de $2,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$, un peu plus élevée que

¹⁰⁴ Hoffmann, R. *Accounts Chem. Res.* **1971**, *4*, 1. Hoffmann, R.; Radom, L.; Pople, J. A.; Schleyer, P. v. R. Hehre, W. J. Salem, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6221.

¹⁰⁵ Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 19, 3925.

la valeur expérimentale, 1,7 kcal.mol⁻¹. L'issue stéréochimique de ces réactions a aussi pu être explicitée grâce au modèle chaise (Figure 19). Les substituants se placent préférentiellement en position *pseudo*-équatoriale pour minimiser les interactions 1,3-diaxiales. Ainsi, comme observé expérimentalement, lorsqu'un substituant est en position C₃, on obtient le produit disubstitué *cis*, et lorsqu'un substituant est en position C₂ ou C₄, c'est le produit *trans* qui est formé.

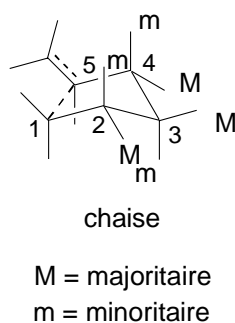


Figure 19. État de transition chaise - Modèle de Beckwith-Schiesser

Le modèle de prédiction a ensuite été affiné par Houk.¹⁰⁶ Il suggère que *la régiosélectivité et la stéréosélectivité ne peuvent être prédites correctement que si on inclut un état de transition exo de type bateau, en plus de la structure chaise de Beckwith*. L'utilisation d'un modèle « flexible », sans aucun atome fixé, en comparaison avec le modèle « rigide » de Beckwith, est plus largement applicable pour la détermination des stéréosélectivités et des régiosélectivités lors de la cyclisation radicalaire. Les résultats du modèle de Beckwith-Schiesser, et le modèle de Houk, sont qualitativement similaires. Il existe cependant des différences quantitatives dans la prédiction des rapports de produits, et dans certains cas, des différences significatives de prédiction pour les conformations des états de transition, lors de la formation du cycle.

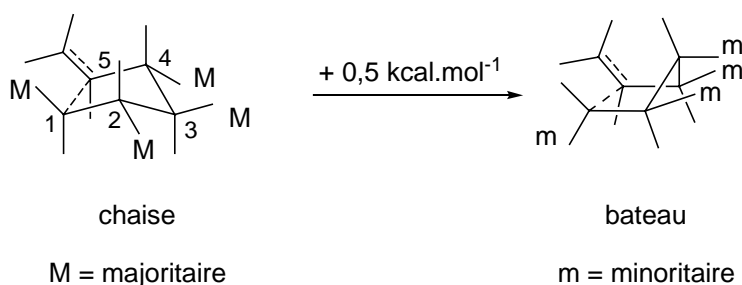


Schéma 59. États de transition chaise et bateau - Modèle de Houk-Spellmeyer

¹⁰⁶ Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 6, 959.

En effet, le modèle d'état de transition *exo*, de type bateau, n'est seulement supérieur en énergie que de 0,5 kcal.mol⁻¹ par rapport à l'état de transition de type chaise (Schéma 59). *Les produits minoritaires de ces réactions proviennent donc d'une conformation à l'état de transition de type bateau qui possède des substituants en positions pseudo-équatoriales, et non d'un état de transition de type chaise avec des substituants en positions axiales.* La conformation bateau est seulement 0,5 kcal.mol⁻¹ plus haute en énergie que la conformation de type chaise, contrairement au cyclohexane (Figure 20), pour lequel la conformation bateau est 6,5 kcal.mol⁻¹ plus élevée que la conformation chaise (*e.g.* calculs MM2).

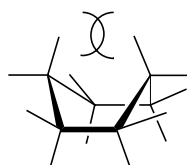


Figure 20. Interaction tête de mat déstabilisante dans la conformation bateau du cyclohexane

L'application du modèle de prédiction convient parfaitement aux radicaux hexényles suivants (Schéma 60).

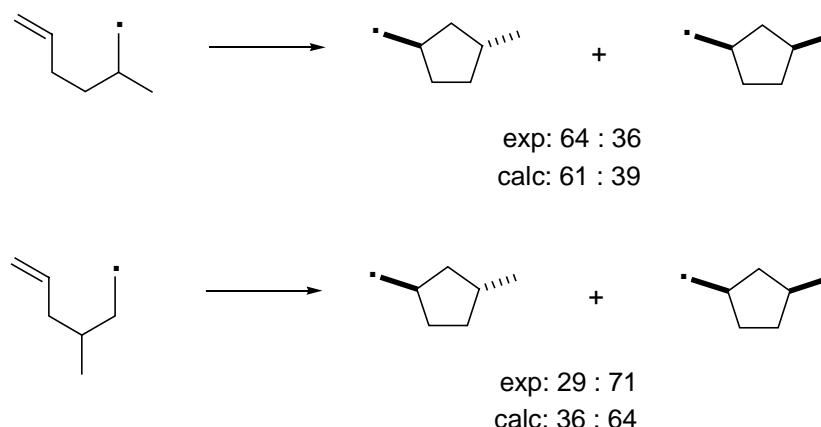


Schéma 60. Cyclisation des radicaux 2-méthyl- et 3-méthyl-hex-5-ényles. Comparaison entre les résultats expérimentaux et le modèle de prédiction de Houk

III. 1. 1. 4. Les facteurs influençant la vitesse de réaction et le régiocontrôle

En conséquence de ce qui a été énoncé précédemment (cf. § III. 1. 1. 1. et III. 1. 1. 2.), toute modification structurale sur la chaîne hex-5-ényle va influencer sur la conformation de la chaise et donc affecter la vitesse et la régiosélectivité de la cyclisation.

Les exemples suivants illustrent bien ce point (Schéma 61). Comme la longueur de la liaison C-O est plus faible que celle de la liaison C-C, et que l'angle C-O-C est plus faible que l'angle C-C-C, la distance entre les atomes réactifs C₁-C₅ devient plus courte dans le cas du radical **143** que pour le radical hexényle, tandis que la distance C₁-C₆ devient plus grande. Par conséquent, le radical **143** cyclise plus rapidement que son homologue carboné ($2,5 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ à 25 °C) et donne ainsi uniquement le produit de cyclisation *exo* **144**. Sur le même principe, un effet similaire est observé avec l'atome d'azote dans le cas des diallylamines et l'effet inverse se produit dans le cas des liaisons C-Si plus longues pour le radical **145**, qui conduit à des vitesses de cyclisation 5-*exo* et 6-*endo* proches, entraînant alors une perte de régiocontrôle (mélange de produits *exo* **146** et *endo* **147**).

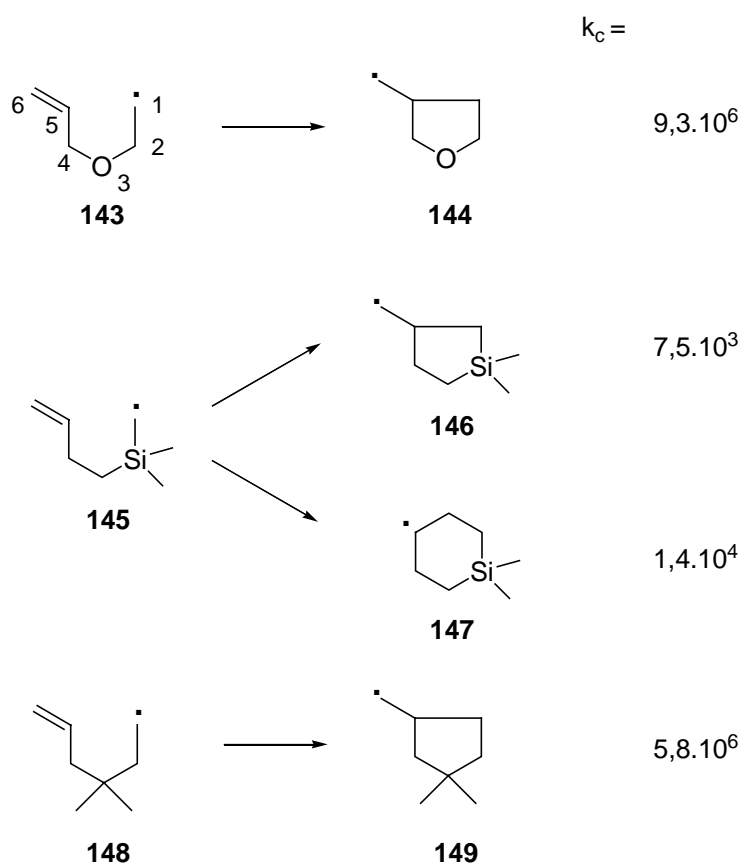


Schéma 61. Cyclisations 5-*exo*-trig. Influence d'un hétéroatome sur la vitesse et le régiocontrôle (constantes de vitesses exprimées en s^{-1} à 25 °C)¹⁰⁷

¹⁰⁷ Substrat **143**: Beckwith, A. L. J.; Glover, S. A. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 157; Substrat **145**: Wilt, J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3979. Wilt, J. W.; Luszyk, J.; Peeran, M.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 281; Substrat **148**: références 1 a), b), c);

L'effet d'accélération est aussi nettement visible avec des dérivés *gem*-diméthyles (**148**). L'effet *gem*-diméthyles, souvent appelé effet Thorpe-Ingold, a récemment fait l'objet d'une étude dans le cadre des réactions de Diels-Alder intramoléculaires. Jung¹⁰⁸ remet en question l'explication classique de l'effet *gem*-dialkyl ou Thorpe-Ingold, et propose le concept du rotamère réactif. L'effet *gem*-diméthyle est attribué à un effet de compression angulaire causée par la répulsion des groupements alkyles (Figure 21). Bien qu'il ait été clairement mis en évidence, il reste que la variation d'angle résultante est relativement faible (de 2 à 3 degrés). Aussi, il apparaît que ce facteur n'est pas l'élément majoritaire dans l'accélération des vitesses de cyclisation.

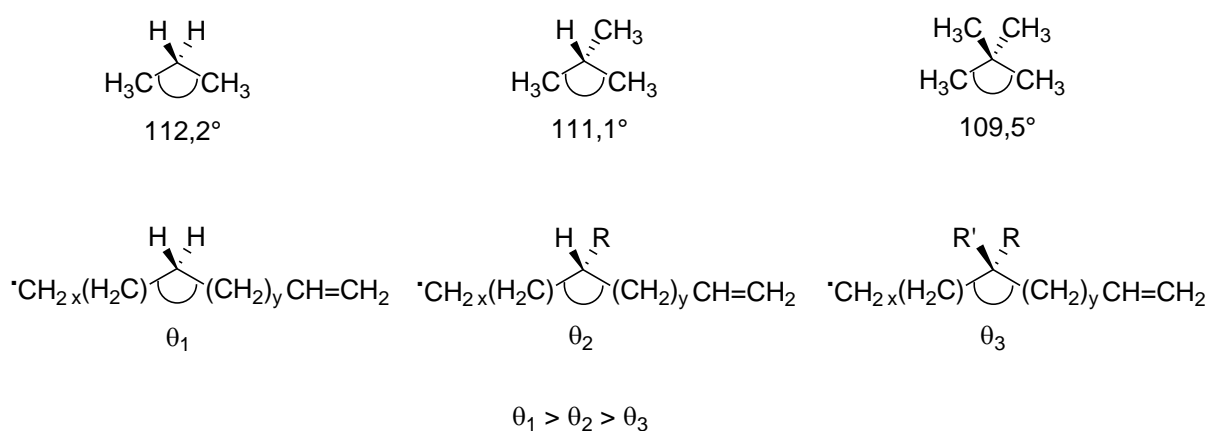


Figure 21. Compression angulaire ou effet Thorpe-Ingold

Le processus de cyclisation impose aux deux fonctions réactives mises en jeu, *e.g.* dans notre cas le radical alkyle et la double liaison oléfinique, une rotation autour de la liaison C-C centrale de la conformation *anti* **150** la plus stable (et donc la plus peuplée) vers une conformation *gauche* **151** plus haute en énergie (Schéma 62). Dans le cas d'un système sans substituant alkyle, l'équilibre est nettement déplacé vers la conformation *anti* et seule une faible population possède les deux fonctions réactives correctement disposées pour la cyclisation tandis qu'avec les substituants dialkyles, l'équilibre entre les conformations *anti* **153** et *gauche* **154** est quasiment isoénergétique.

¹⁰⁸ Jung, M. E. *Synlett*, **1990**, 186.

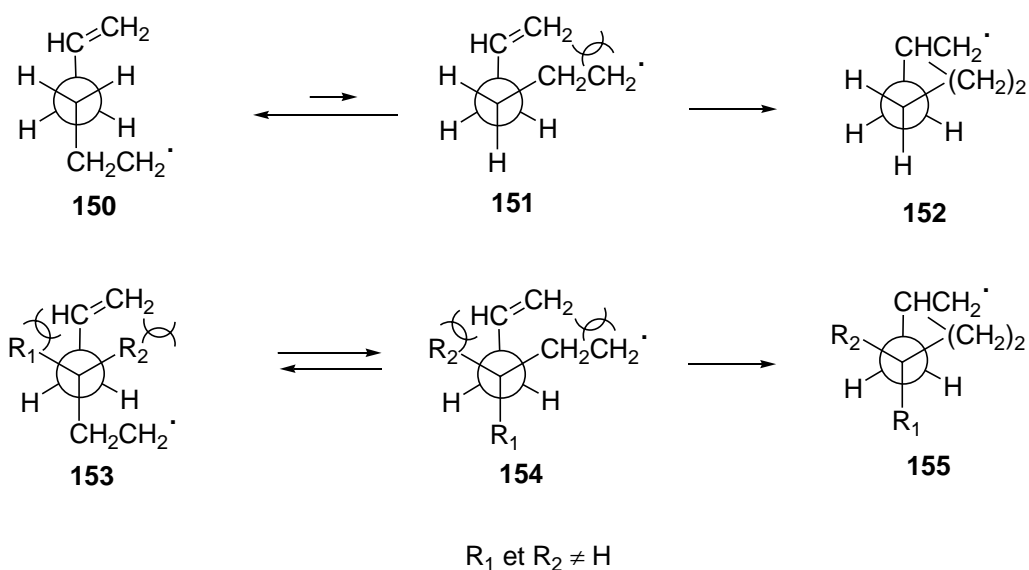


Schéma 62. Effet du rotamère réactif

III. 1. 2. Utilisation des sulfones allyliques dans les réactions 5-*exo*-trig

III. 1. 2. 1. Réaction d'allylation radicalaire

Les séquences en cascade utilisant les sulfones allyliques dans un processus d'addition, cyclisation, β -élimination ont attiré notre attention car elles permettent l'accès à des cycles à cinq chaînons, et génèrent après cyclisation une fonction sulfone et une double liaison exocyclique que l'on peut fonctionnaliser ultérieurement de manière orthogonale.

L'étude de ces radicaux sulfonyles a été menée par plusieurs groupes à partir de la fin des années 1980 et c'est tout d'abord Whitham¹⁰⁹ qui a décrit la cyclisation radicalaire de sulfones allyliques insaturées en conditions radicalaires (Schéma 63).

¹⁰⁹ Knight, D. J.; Lin, P.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 2707.

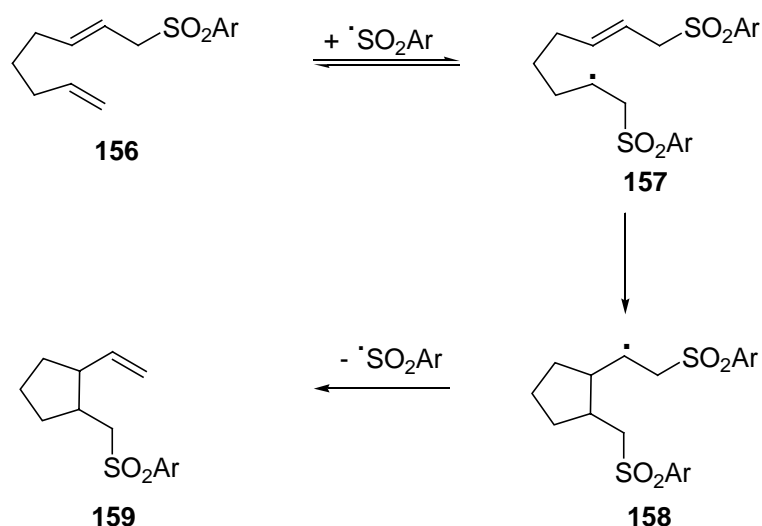


Schéma 63. Cyclisation radicalaire de sulfones allyliques insaturées

Le radical sulfonyle $\text{ArSO}_2\cdot$, de nature électrophile, s'additionne régiosélectivement sur la double liaison terminale de la sulfone allylique insaturée **156**, pour des raisons stériques et électroniques. Cette étape d'addition est réversible mais elle est plus rapide que n'importe quelle cyclisation 5-*exo*-trig des radicaux de type hex-5-ényles. La constante de vitesse d'addition de ce radical sulfonyle est estimée supérieure à 10^7 s^{-1} .¹¹⁰ Il s'en suit une cyclisation 5-*exo*-trig puis une β -élimination qui mène au vinylsulfonylméthylcyclopentane **159**, et régénère le radical $\text{ArSO}_2\cdot$. La constante de vitesse de fragmentation du radical β -sulfonylbenzène **157** en oléfine **156** est estimée elle aussi supérieure à 10^7 s^{-1} ,¹¹¹ c'est-à-dire du même ordre de grandeur que la vitesse de β -élimination d'un radical thiophényle ou tributylstannyle ($k_e > 1,6 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$).¹¹² Quant à l'étape de cyclisation 5-*exo*-trig, il n'y a pas de données disponibles sur les vitesses d'ouverture des radicaux cyclopentylméthyles de type **158**, mais la vitesse de β -fragmentation est suffisamment élevée pour que la cyclisation 5-*exo*-trig soit considérée comme irréversible.

La configuration relative du produit majoritaire est préférentiellement *cis*. Lorsque la sulfone **160**, sous forme d'un mélange (*E*) et (*Z*), est chauffée au reflux du tétrachlorure de carbone en présence de peroxyde de dibenzoyle (BPO), il se forme après 3 h de réaction et consommation

¹¹⁰ Surzur, J.-M. in *Reactive Intermediates*; Abramovitch, R. A., Ed.; Plenum Press: New York, **1982**; Vol 2, pp 121. Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 307. Beckwith, A. L. J. *Numerical Data and Functional Relationships in Science and Technology*; Landolt-Bernstein, Eds.; Springer-Verlag: New York, **1984**; Vol 13, pp 274-295.

¹¹¹ Gozdz, A. S.; Maslak, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2179. Wagner, P. J.; Sedon, J. H.; Lindstrom, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2579.

¹¹² Booth, T. E.; Green, J. L., Jr; Shelvin, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 951.

complète du produit de départ, un rapport 3:1 des vinylcyclopentanes **161** et **162** *cis* et *trans* (Schéma 64).¹¹³ Il convient de noter qu'une transformation identique a lieu lorsque la sulfone de départ **160** est traitée avec ArSO₂Na-aq. AcOH.

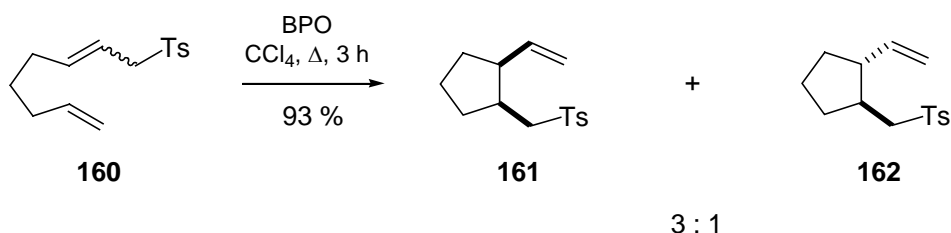


Schéma 64. Stéréochimie de la cyclisation radicalaire de la sulfone allylique **160**

Cette réaction en cascade d'addition/cyclisation/ β -fragmentation, a été utilisée par Bertrand et coll.,¹¹⁴ comme processus-clé dans une approche de l'acide Kaïnique (Schéma 65).

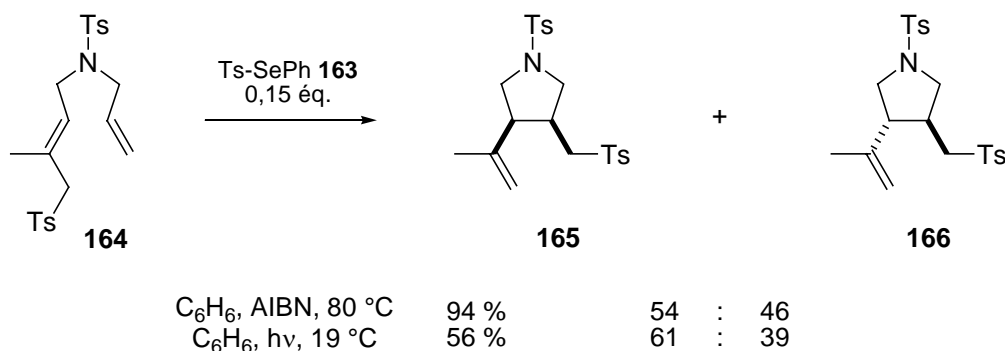


Schéma 65. Cyclisation radicalaire de la sulfone **164**

La réaction s'effectue cette fois-ci en présence d'une quantité catalytique (0,15 éq.) de *para*-toluènephénylsélénosulphonate **163**, espèce régénérée en fin de cycle. Effectuée dans des conditions thermiques, en présence d'AIBN à + 80 °C, la réaction procède avec un rendement excellent (94 %) mais avec une diastéréosélectivité très faible, 54:46. Une légère amélioration du diastérocontrôle est observée en se plaçant dans des conditions photochimiques à plus basse température (hv, + 19 °C), avec un rapport de 61:39 en faveur de l'isomère *cis*, cependant au dépend du rendement (56 %).

Une réaction identique a été menée sur un analogue du composé **164**, possédant en position allylique un groupement *para*-méthoxyphénoxy méthyle (Schéma 66). À l'issue de la réaction,

¹¹³ Smith, T. A. K.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1989**, 319.

¹¹⁴ Bertand, M.-P.; Gastaldi, S.; Nougier, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8, 1229.

seuls deux diastéréoisomères **168** et **169** sont formés sur les quatre possibles. Les études structurales ont montré que le stéréocontrôle 1,2- est total et que le contrôle 1,5- est comme précédemment modeste et on observe les mêmes effets sur le stéréocontrôle lorsque l'on change les conditions opératoires (thermique ou photochimique).

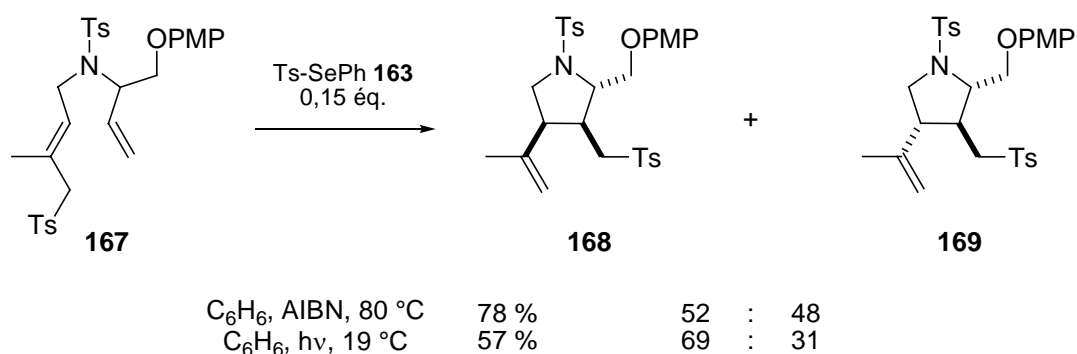


Schéma 66. Cyclisation radicalaire de la sulfone **167** possédant un groupement allylique

III. 1. 2. 2. Autres séquences d'addition/cyclisation/ β -élimination

Un système un peu différent, étudié par Chuang,¹¹⁵ a permis d'aboutir à des structures cyclopentényle fonctionnalisées (équation 1), à partir de diènes possédant deux fonctions éthyléniques terminales (la réactivité de ces systèmes sera rediscutée au chapitre IV.), incorporant un motif sulfonyle selon une réaction en chaîne d'addition/cyclisation/addition/ β -élimination (Schéma 67).

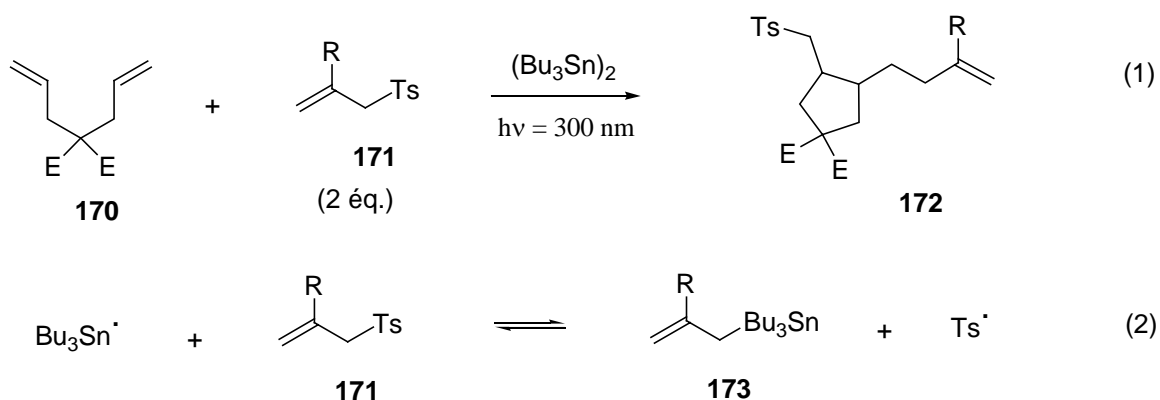


Schéma 67. Fonctionnalisation radicalaire de diènes -1,6 en présence de sulfones allyliques

¹¹⁵ Chuang, C.-P. *Tetrahedron* **1991**, 47, 29, 5425.

Dans l'étape d'initiation, le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$, généré par homolyse du dimère correspondant sous irradiation à 300 nm, réagit avec la sulfone allylique **171** par une réaction $S_{\text{H}}2'$, libérant le radical *para*-tolyluènesulfonyle (2). Le radical sulfonyle s'additionne ensuite sur l'oléfine de type **170**, s'en suit une cyclisation 5-*exo*-trig, puis l'étape de terminaison par substitution homolytique $S_{\text{H}}2'$ avec l'allyltributylétain **173** qui reforme le radical $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$.

Une autre séquence en cascade d'addition/cyclisation/ β -élimination ayant pour objectif la construction de vinylcyclopentanes fonctionnalisés a été développée par Cekovic (Schémas 68 et 69).¹¹⁶

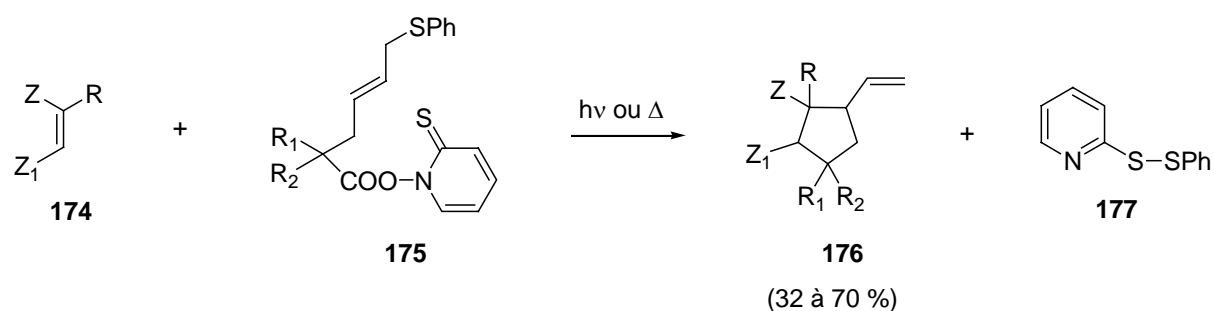


Schéma 68. Réaction en cascade développée par Cekovic

La mise au point de ce type de réaction en cascade nécessite la connaissance de chacune des constantes de vitesses des étapes considérées. La réactivité des radicaux intermédiaires impliqués dans la première séquence clé d'addition/cyclisation doit être en accord avec la réactivité de la double liaison correspondante, et suivre la tendance suivante: les radicaux nucléophiles **175** réagissent avec les oléfines électro-déficientes **174** (groupement électro-attracteurs Z), tandis que les radicaux électrophiles subissent l'addition d'alcènes riches en électrons.¹¹⁷

¹¹⁶ Saicic, R. N.; Cekovic, Z. *Tetrahedron* **1992**, 48, 41, 8975.

¹¹⁷ Curran, D. P. ; Radical Cyclisation and Sequential Radical Reactions, In *Comprehensive Organic Synthesis*, vol 4, Ch 4.2 Ed by Trost, B. M. and Fleming, I. Pergamon Press: Oxford, **1991**; pp. 779-831. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley: Chichester. **1976**.

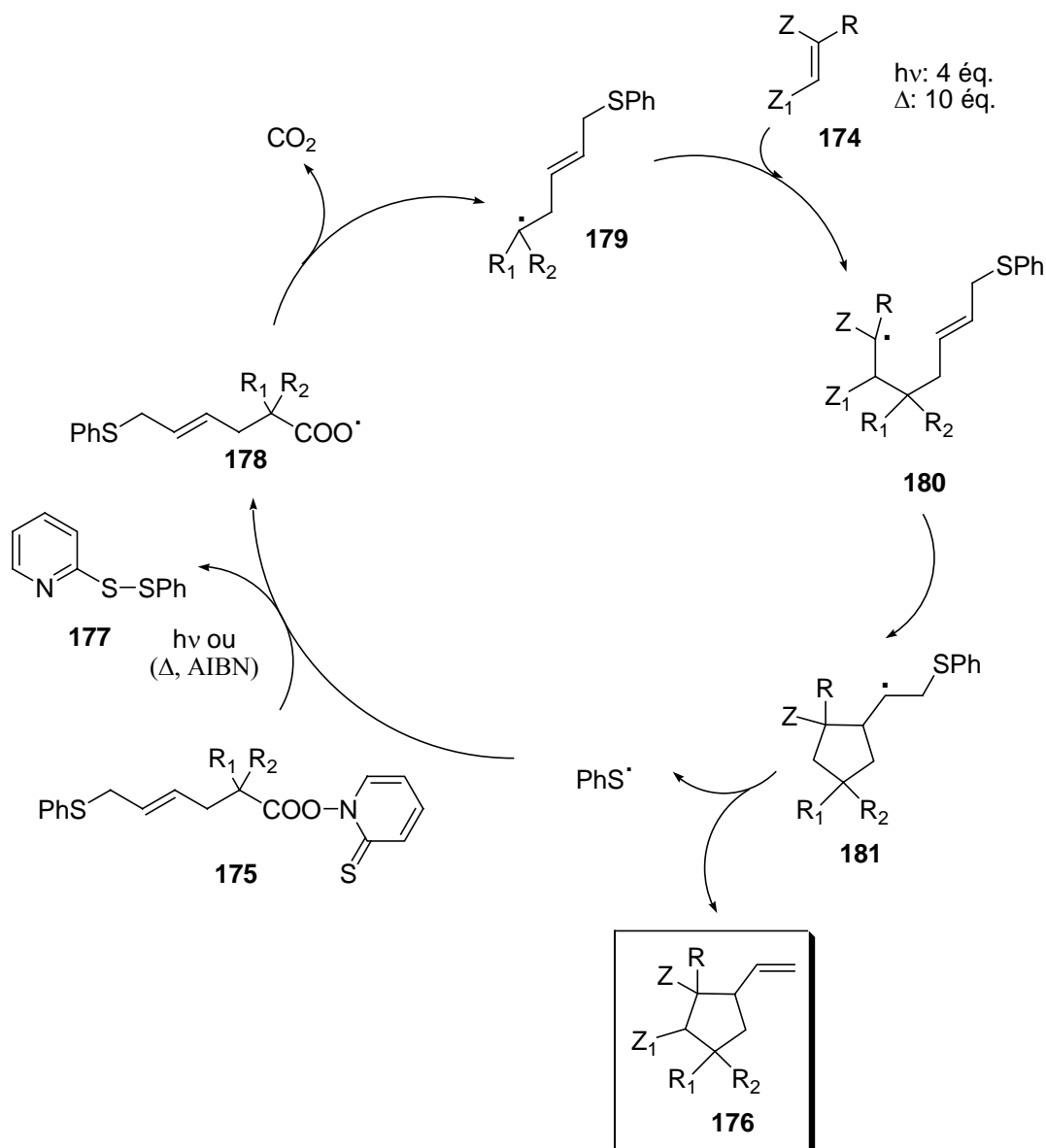


Schéma 69. Cycle catalytique de la réaction de Cekovic

L'addition de radicaux électrophiles sur des oléfines riches ($k_a = 3 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$)¹¹⁸ et la cyclisation 5-*exo*-trig de radicaux électrophiles ($k_c = 1 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$)¹¹⁹ procèdent rapidement. Le choix de l'utilisation du groupement thiophényle s'explique par sa constante de vitesse de β -fragmentation ($k_e = 1,6 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$), supérieure à l'addition du radical cyclopentylméthyle **181** sur l'oléfine électro-déficiente **174** de départ. L'intérêt de cette méthodologie réside dans le

¹¹⁸ Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1983**, 22, 753.

¹¹⁹ Beckwith, A. L. J.; Ingold, K. U. *Free Radical Rearrangement in Ground and Excited States*, Ed by P. de Mayo, Vol 1. academic Press Inc: New York, **1980**; Luszyk, J.; Maillard, B.; Deycard, S.; Lindsay, ; Ingold, K. U. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3509.

fait que le radical thiophényle PhS^\bullet éliminé réagit avec le radical précurseur dans l'étape de propagation (la vitesse d'addition d'un radical alkyle sur l'ester thiohydroxamique est $k = 1,3 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$).¹²⁰

III. 2. EFFET DU SILICIUM SUR LE STÉRÉOCONTRÔLE DANS LES CYCLISATIONS RADICALAIRES 5-EXO-TRIG. ÉTUDE COMPARATIVE.

Comme nous l'avons indiqué précédemment, le processus de cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig est à la fois régio- et stéréocontrôlé. Il conduit majoritairement au produit *cis*. La réaction d'allylation radicalaire que nous avons décrite, constitue une méthode de choix dans la préparation des synthons de type cyclopentane. Elle permet d'obtenir des substrats hautement fonctionnalisés, comportant un motif vinylique et un groupement *para*-toluènesulfonylméthyle, que l'on peut modifier aisément par la suite. C'est donc cette transformation que nous avons choisie pour synthétiser des silylcyclopentanes fonctionnalisés par voie radicalaire (Schéma 70).

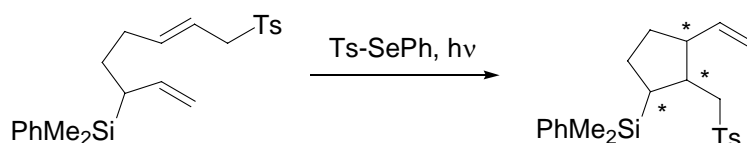


Schéma 70. Cyclisation radicalaire des 3-silylhepta-1,6-diènes

III. 2. 1. Cyclisation radicalaire des dérivés de type 3-silylhepta-1,6-diènes comportant une sulfone allylique

III. 2. 1. 1. Préparation des sulfones allyliques

La préparation des sulfones allyliques peut être effectuée directement à partir des précurseurs synthétisés au chapitre II, par une réaction de substitution allylique avec le *para*-toluènesulfinate de sodium, catalysée par un complexe de palladium (0) (Schéma 71).¹²¹ La sulfone allylique est obtenue presque exclusivement sous forme de l'isomère (*E*).

¹²⁰ Newcomb, M.; Park, S. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4132.

¹²¹ Inomata, K.; Yamamoto, T.; Kotake, H. *Chem. Lett.* **1981**, 1357.

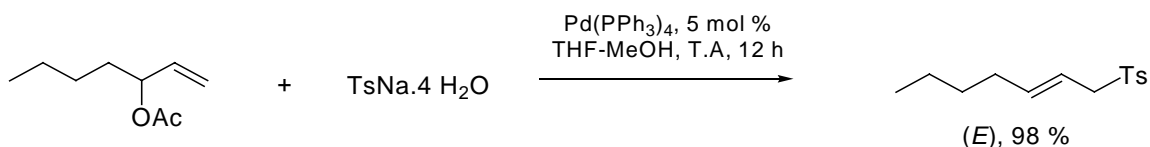


Schéma 71. Préparation de sulfones allyliques par substitution allylique

Les substrats **117** et **118** (cf. Chapitre II.), comportant respectivement un acétate en position allylique et un bromure allylique, sont directement utilisables dans cette transformation. Lorsqu'on soumet l'acétate **117** à ces conditions réactionnelles, on obtient la sulfone allylique désirée **182** dans un mélange (*E*):(*Z*) >95:<5 avec un rendement global de 89 % après purification. Le produit (*E*) pur est isolé avec un rendement de 89 %. Dans le cas du bromure **118**, le produit est isolé dans un rapport (*E*):(*Z*) : 95:5 avec un rendement de 89 % (Schéma 72).

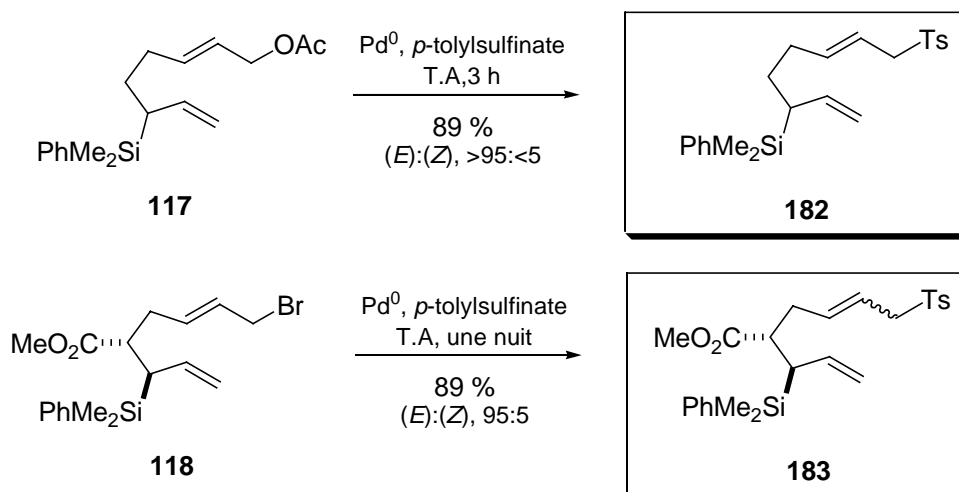


Schéma 72. Synthèse des sulfones allyliques **117** et **118**

La formation des deux stéréoisomères (*E*), (*Z*) et leur rapport, peut s'expliquer comme décrit par Kotake. La première étape de la réaction consiste en la formation du π -allyl palladium (intermédiaire **B** ou **B'**), espèce qui est en équilibre entre plusieurs formes limites carbocationiques (Schéma 73). Le plus stable de ces carbocations étant le plus substitué (intermédiaire **A** ou **A'**), le produit cinétique résultant d'une substitution nucléophile par le sulfinate aboutirait à la formation d'un régioisomère qui n'est pas observé expérimentalement.

Lorsque le temps réactionnel est prolongé (quelques minutes à 12 h), on forme très majoritairement les produits résultant d'une attaque sur la position terminale, particulièrement

sous la forme (*E*), via l'intermédiaire C. La formation du produit (*Z*), minoritaire, provient probablement de l'intermédiaire C'.

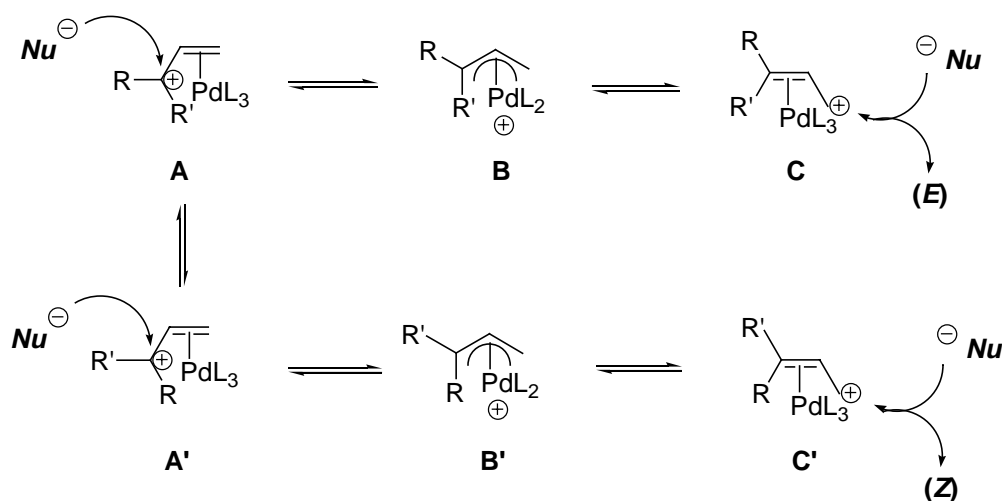


Schéma 73. Équilibres mis en jeu lors de la substitution allylique

III. 2. 1. 2. Cyclisation 5-*exo-trig* des 3-silylhepta-1,6-diènes comportant une sulfone allylique

L'amorceur radicalaire Ts-SePh **163** a été préparé à partir de l'acide benzène sélénique et de la *para*-toluènesulfonylhydrazine (Schéma 74).

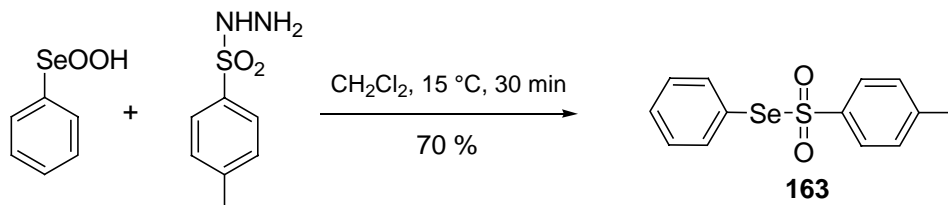


Schéma 74. Préparation du *para*-toluènephénylsélénosulfonate

Les premières expériences de cyclisation ont été réalisées à partir du substrat **182** qui comporte uniquement le groupement silylé -SiMe₂Ph (Tableau 7). En le traitant dans des conditions thermiques, avec une quantité catalytique de Ts-SePh (0,15 éq.) et en présence d'AIBN (0,2 éq.) au reflux du benzène (Tableau 7, Entrée 1), on obtient après 10 h à + 80 °C, un mélange de deux produits dans un rapport 86:14, avec un rendement de 69 %. D'après les analyses RMN ¹H et ¹³C, ces composés sont les diastéréoisomères 2,3-*cis* et 2,3-*trans* **184a** et **185a**.

Les résultats sont plus satisfaisants lorsqu'on abaisse la température. Dans des conditions photochimiques, à + 16 °C, on observe après 4 h de réaction la formation des diastéréoisomères **184a** et **185a** dans un rapport 96:4, avec un rendement de 83 % (Entrée 2). Cette sélectivité, assez remarquable pour ce type de système, peut encore être améliorée. À – 15 °C, dans le tétrachlorure de carbone, on obtient une sélectivité de 98:2, et un rendement de 85 % (Entrée 3). Si on effectue la réaction à – 50 °C dans le chloroforme, on obtient une sélectivité presque totale >99:<1 (Entrée 4), d'après les mesures par intégration en GC. Avec une quantité légèrement supérieure de Ts-SePh (0,25 éq.), la réaction est très rapide (30 min) et on conserve un bon rendement de 84 % (Entrée 5).

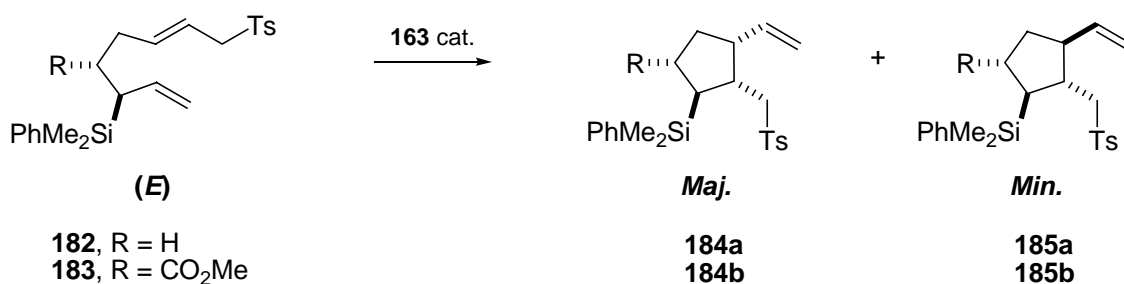


Tableau 7. Cyclisation 5-*exo*-trig des 3-silylhepta-1,6-diènes comportant une sulfone allylique

Entrée	Silane	Solvant	163 (éq.)	T (°C)	Conditions	t (h)	184:185 ^a	Rdt (%) ^b
1	182	C ₆ H ₆	0,15	80	AIBN	10	86:14	69
2	182	C ₆ H ₆	0,15	16	hv	4	96:4	83
3	182	CCl ₄	0,15	- 15	hv	2,5	98:2	85
4	182	CHCl ₃	0,15	- 50	hv	3	>99:<1	85
5	182	CHCl₃	0,25	- 50	hv	0,5	>99:<1	84
6	183	C ₆ H ₆	0,15	16	hv	8	81:19	85
7	183	CHCl ₃	0,15	- 50	hv	3	95:5	72
8	183	CHCl₃	0,25	- 50	hv	0,5	95:5	79
9	183	CH ₂ Cl ₂	0,50	- 78	hv	3,5	>99:<1	56

^a mesuré par GC et RMN ¹H sur le brut réactionnel; ^b rendement isolé après purification sur colonne de silice.

Ces résultats ont pu être reproduits sur le dérivé **183**, possédant un substituant R = CO₂Me. À + 80 °C, on obtient uniquement un mélange de deux produits **184b** et **185b** dans un rapport 81:19, (Entrée 6). À - 50 °C, dans le chloroforme, on obtient après 30 minutes un mélange 95:5, avec un rendement de 79 %, lorsque la quantité de Ts-SePh est portée à 0.25 éq. (Entrée 8). Pour atteindre d'excellentes sélectivités, la réaction doit cependant être conduite à - 78 °C dans le dichlorométhane. Pour arriver à son terme, elle nécessite aussi un peu plus de Ts-SePh (0,5 éq.), ce qui permet d'obtenir un rapport diastéréoisomérique >99:<1, aux dépens cependant du rendement qui n'est plus que de 56 % après 3 h 30 d'irradiation (Entrée 9).

Il convient de noter en effet que le produit possède une oléfine monosubstituée pouvant également réagir avec Ts-SePh lorsque celui-ci est en quantité importante dans le milieu.

Toutes les sélectivités ont été mesurées à partir du mélange brut réactionnel, en GC et en RMN ¹H. D'autre part, un essai a été réalisé à partir d'un mélange (*E*):(*Z*) : 10:1 du produit **182**. La réaction effectuée dans les conditions optimales ci-dessus (- 50 °C, 0,25 éq. Ts-SePh, CHCl₃, 30 min) a conduit à une sélectivité de 98:2 : **184a**:**185a**, indiquant la faible influence de la stéréochimie du substrat sur le cours stéréochimique de la réaction.

La stéréochimie des produits a été déterminée à partir d'expériences NOESY sur les produits majoritaires et minoritaires purifiés. L'attribution des configurations *cis* et *trans* est aussi corroborée par l'analyse de l'effet γ gauche en RMN ¹³C, en comparant les déplacements chimiques des carbones CH₂Ts et CH=CH₂. Dans le cas du produit *cis*, celui-ci voit ses déplacements chimiques en RMN ¹³C nettement déplacés vers les champs forts par rapport au composé *trans* (Tableau 8).

Tableau 8. Déplacements chimiques en RMN ¹³C (en ppm) des isomères *cis* et *trans* **184** et **185**

Silane	CH ₂ Ts	CH=CH ₂	Attribution
182	57,34	137,93	<i>cis</i>
182	61,29	141,41	<i>trans</i>
183	56,82	136,96	<i>cis</i>
183	61,57	140,03	<i>trans</i>

Des analyses de diffraction des rayons X du composé **184b**, à partir de cristaux obtenus par recristallisation par diffusion (dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle), ont permis de confirmer la structure déduite à partir des expériences NOESY (Figure 22).

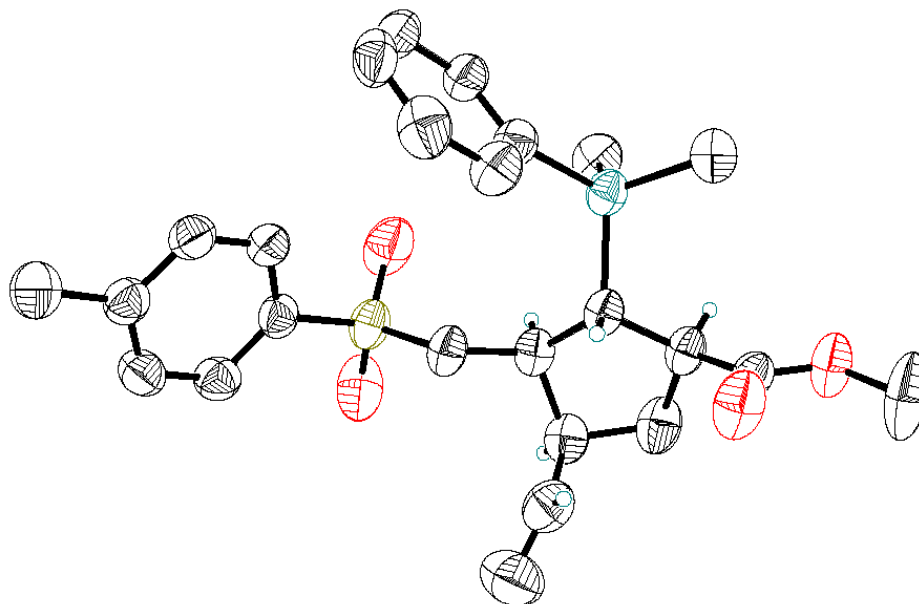


Figure 22. Structure cristallographique du silyl-cyclopentane **184b**

III. 2. 2. Étude comparative de la cyclisation 5-*exo*-trig de divers systèmes allyliques

La cascade radicalaire selon la séquence d'addition/cyclisation/ β -fragmentation, s'effectue de façon totalement stéréosélective à basse température sur les substrats silylés **182** et **183**. Ces résultats sont à comparer avec ceux obtenus par Whitham (Schéma 64) et Bertrand (Schéma 65 et 66). Si un très bon stéréocontrôle 1,2- pouvait être présagé (Schéma 66), le haut niveau de stéréocontrôle 1,5- que nous obtenons est inattendu. Intrigués par ces très bonnes sélectivités, nous nous sommes alors interrogés sur l'influence de la présence d'un groupement en position allylique sur le stéréocontrôle 1,5- et sur l'influence de la nature de ce groupement. Pour cela, nous avons préparé différents modèles, avec en position allylique, un groupement R tel que R = H, CH₃, OH, OCOF₃ et OTBDMS, envisageant ainsi l'influence de la taille du groupement, et de son caractère électroattracteur ou électrodonneur envers l'oléfine.

III. 2. 2. 1. Cyclisation de la sulfone **160** avec un groupement allylique $R = H$

Bien que Whitham ait déjà étudié la stéréosélectivité de cette réaction avec la sulfone allylique insaturée **160** (cf. Schéma 64), nous avons synthétisé cette sulfone et l'avons soumis à nos conditions réactionnelles. Celle-ci est accessible rapidement en deux étapes (Schéma 75). Après avoir formé le réactif de Grignard à partir du 5-bromopentène, celui-ci est condensé sur l'acroléine puis l'anion est piégé avec de l'anhydride acétique. L'acétate **186** obtenu est ensuite directement transformé en sulfone **160** par substitution allylique.

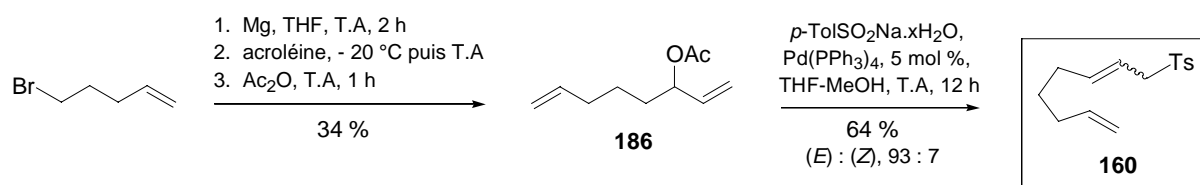


Schéma 75. Synthèse de la sulfone allylique insaturée **160**

Lorsqu'on fait réagir ce substrat dans les conditions réactionnelles précédentes, on constate une faible sélectivité (Schéma 76). À + 80 °C en présence d'AIBN et de Ts-SePh, on obtient un rapport de l'ordre de 2:1 en faveur du stéréoisomère *cis*. À + 16 °C, ce rapport est de 3:1.

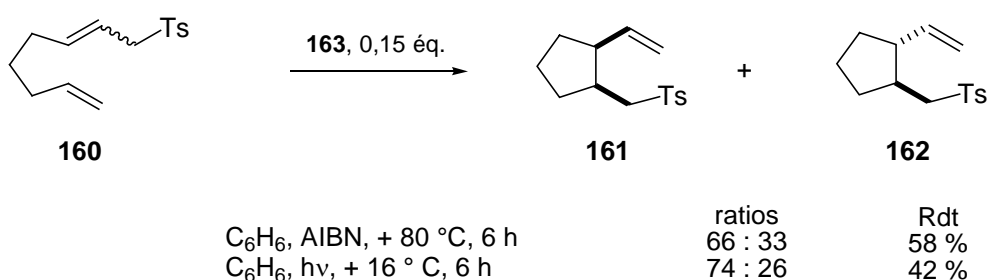


Schéma 76. Cyclisation radicalaire de la sulfone allylique insaturée **160**

III. 2. 2. 2. Cyclisation de la sulfone **190** avec un groupement allylique $R = Me$

Le composé **190** possédant un groupement méthyle en position allylique a été préparé à partir du (*R*)-(-)-citronellène (Schéma 77). Ce composé naturel commercial est transformé en deux étapes en aldéhyde **187**, avec 50 % de rendement.¹²² Il est ensuite soumis à la même séquence réactionnelle que celle détaillée auparavant pour la préparation du dérivé silylé (Chapitre II.,

¹²² Cernigliaro, G. J.; Kocienski, P. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 22, 3622. Ireland, R. E.; Anderson, R. C.; Badoud, R.; Fitzsimmons, B. J.; McGarvey, G. J.; Thaisrivongs, S.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1988. Burns, G. T.; Barton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2006. Paquette, L. A.; Maynard, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5018.

Schéma 41). L'oléfine de configuration (*E*) est obtenue après réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Cet ester α,β -insaturé est réduit directement avec le DIBAH, donnant l'alcool allylique **188** en deux étapes à partir de l'aldéhyde **187** avec un rendement de 83 %. Après protection en acétate **189** (91 %), puis substitution allylique par le sulfinate, on obtient la sulfone **190** (71 %).

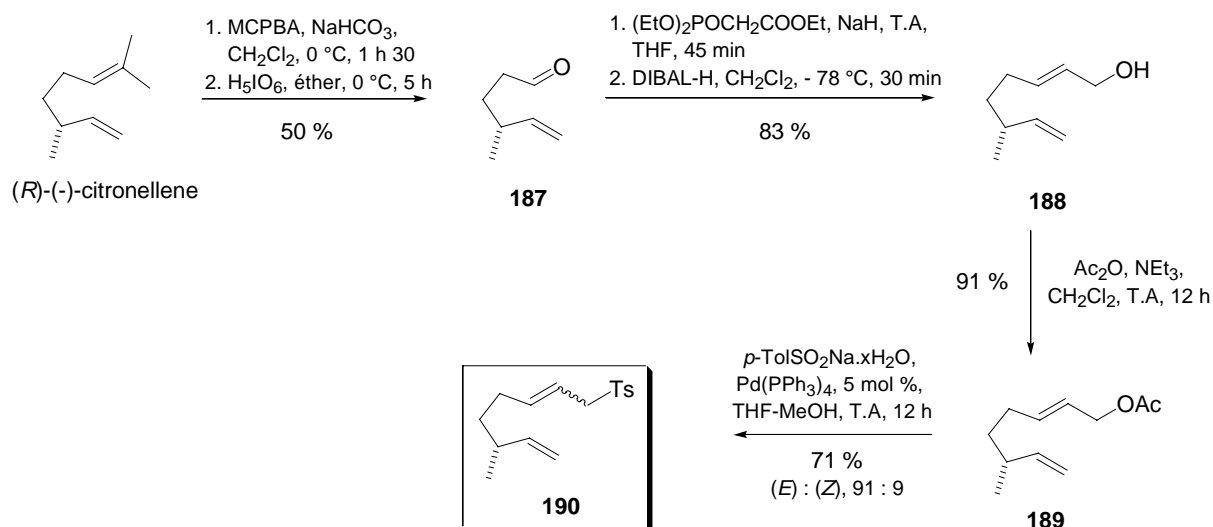


Schéma 77. Synthèse de la sulfone allylique insaturée **190**

Quatre diastéréoisomères sont observables à partir de la RMN ¹H du mélange réactionnel brut lorsqu'on soumet le dérivé **190** aux conditions de cyclisation radicalaire décrites précédemment (Schéma 78). À + 16 °C, la cyclisation procède sans amélioration du diastéréocontrôle.

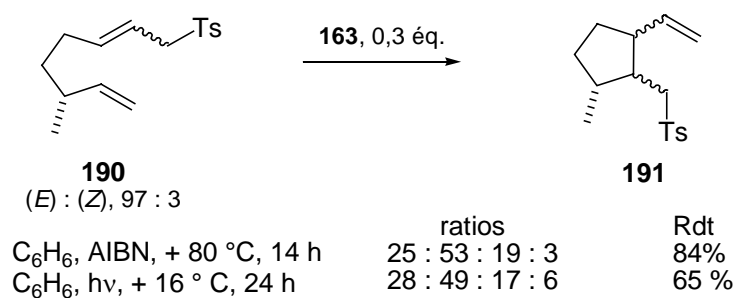


Schéma 78. Cyclisation radicalaire de la sulfone allylique insaturée **190**

Un essai à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a été effectué afin de tenter d'améliorer la sélectivité, comme nous l'avons fait précédemment. Après huit heures d'irradiation, on observe seulement des traces de produits cyclisés sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Ce résultat est à comparer avec ceux obtenus lors de la cyclisation des diènes possédant un groupement silylé en position allylique. En effet, même à basse température (-50 ou $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), les silylcyclopentanes correspondant sont formés avec des temps de réaction rapides (0,5 à 3 heures), et avec des rendements raisonnables (cf. Tableau 7, Entrées 5, 8 et 9). Il est ici sans conteste que le groupement silylé influe considérablement sur la cinétique de la cyclisation radicalaire.

III. 2. 2. 3. Cyclisation de la sulfone **195** avec un groupement allylique $R = OH$

Le modèle **195** avec l'alcool allylique a été préparé par une voie différente. Elle repose sur la préparation d'un diol allylique à partir de l'hexadiène, selon la méthode de Mioskowski et coll.¹²³ On forme un bis-époxyde intermédiaire **192** qui est ensuite ouvert par un ylure de soufre.¹²⁴ Le diol **193** est obtenu sous forme de deux diastéréoisomères non séparables (Schéma 79).

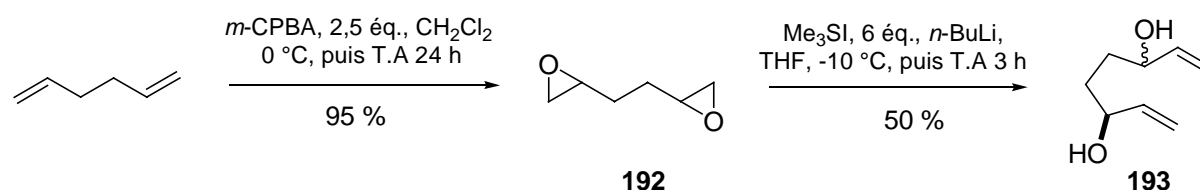


Schéma 79. Préparation de l'octa-1,7-diène-3,6-diol **193**

L'étape qui suit consiste en une monoacylation du diol formé avec l'anhydride acétique. Ce type de réaction n'est cependant pas trivial et on obtient toujours un mélange entre l'alcool monoacétylé, le produit diacétylé et le composé de départ. Des travaux récents, effectués par Clarke,¹²⁵ montrent que l'utilisation de chlorures de lanthanides (+III) (CeCl_3 ou YbCl_3 , 10 mol %) améliore sensiblement la sélectivité de la réaction et permet d'obtenir les dérivés monoacétylés avec de meilleurs rendements. En présence d'une quantité catalytique de YbCl_3 (0,1 équ.) et d'un excès d'anhydride acétique (10 équ.), on obtient le mélange d'alcools

¹²³ Baylon, C.; Heck, M.-P.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3354.

¹²⁴ Alcaraz, L.; Harnett, J. J.; Mioskowski, C. Martel, J. P. ; Le Gall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5449.

¹²⁵ Clarke, P. A.; Holton, R. A.; Kayaleh, N. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2687. Clarke, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4761.

monoacétylé **194** avec un rendement de 39 % (Schéma 80). La sulfone correspondante **195** est préparée comme précédemment avec un rendement de 61 % et dans un rapport (*E*):(*Z*) : 83:17, un peu plus faible que pour les autres modèles.

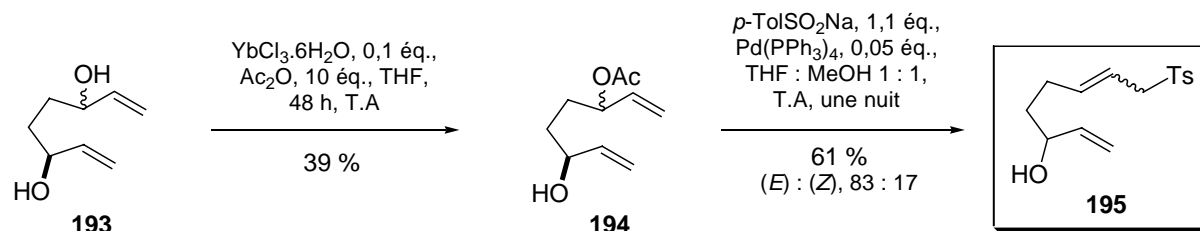


Schéma 80. Synthèse de la sulfone allylique insaturée **195**

La cyclisation de l'alcool allylique **195** conduit, dans les conditions optimales déterminées pour les substrats silylés (- 50 °C, 0,3 éq. Ts-SePh, 2 h), à un mélange de deux diastéréoisomères **196** et **197** dans un rapport 73:27 avec un rendement de 63 % après purification (Schéma 81).

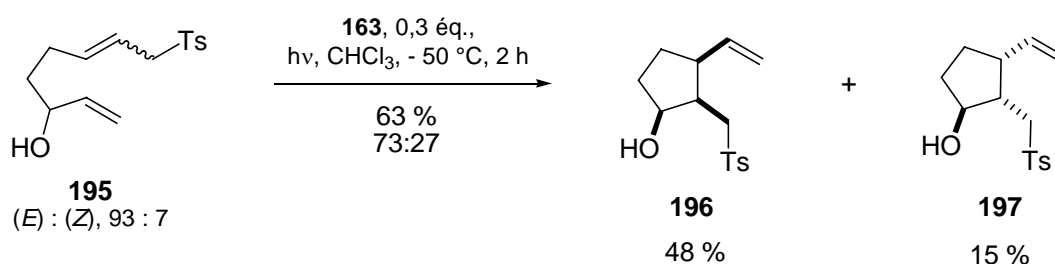


Schéma 81. Cyclisation radicalaire de la sulfone allylique insaturée **195**

Les deux diastéréoisomères sont séparables et leurs configurations relatives ont été déterminées à partir d'expériences NOESY (Figure 23).

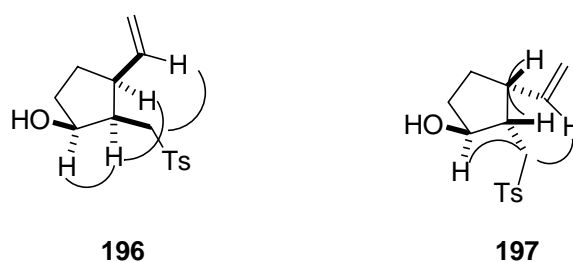


Figure 23. Représentation des corrélations NOESY des cyclopentoles **196** et **197**

La confirmation de la stéréochimie du cyclopentol **197** pourrait être corroborée directement en effectuant l'oxydation de la liaison carbone-silicium du substrat **184a**. Aussi, l'oxydation du silylcyclopentane **184a** en cyclopentol **197** correspondant a été tentée en utilisant les conditions de Fleming préconisées pour l'oxydation de substrats possédant une double liaison terminale (Schéma 82). Cependant, il s'avère que le traitement à l'acide tétrafluoroborique lors de l'étape de protodésilylation dégrade immédiatement le produit.

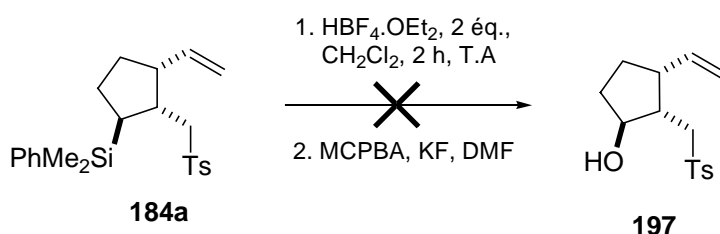


Schéma 82. Tentative d'oxydation de la liaison C-Si du vinylcyclopentane **184a**
selon les conditions de Fleming

L'utilisation d'un alcool allylique de type **195** permet donc d'inverser la stéréochimie des centres C₁-C₂, et d'accéder aux produits *cis*. Cette dichotomie entre les groupements SiR₃ et OH a déjà été notée par le passé. Le groupement OH étant attracteur, il induit nécessairement des effets électroniques opposés à ceux du silicium. Nous avons donc pensé augmenter l'influence de ces effets électroniques en utilisant un groupement -CO₂CF₃, peu volumineux et beaucoup plus électroattracteur.

III. 2. 2. 4. Cyclisation de la sulfone **198** avec un groupement allylique R = CO₂CF₃

Le substrat correspondant **198** a donc été préparé et soumis aux conditions de cyclisation radicalaires (Schéma 83). Contrairement au substrat non protégé **195**, celui-ci réagit très faiblement après plusieurs heures d'irradiation à - 50 °C. À - 25 °C, on observe la formation du produit de cyclisation en présence du produit de départ inchangé, respectivement dans un rapport de 33:64 après 7 heures d'irradiation. Enfin, nous avons effectué la réaction à une température comprise entre + 5 °C et + 10 °C, à l'aide d'un bain de glace, et après 8 h d'irradiation et utilisation de 0,45 éq. de Ts-SePh, on obtient un mélange des composés **199** et **198** dans un rapport 52:48. Le produit cyclisé est isolé avec un 17 % de rendement, indiquant que le trifluoroacétate se dégrade lors de la chromatographie. Une quantité équivalente de composé de départ est retrouvée après chromatographie et un produit de dégradation est observé. Sur le spectre RMN ¹H du mélange réactionnel brut, on observe uniquement la présence de **198** et **199**. Aucun autre diastéréoisomère n'a pu être identifié et isolé. Nous

avons alors estimé la stéréosélectivité de la cyclisation comme supérieure à $>95:<5$. Enfin, les corrélations NOESY observées sur **199** indiquent une stéréochimie *cis* entre les centres C₁-C₂ et C₁-C₅, laquelle est confirmée lors de la déprotection du groupement trifluoroacétyle en présence de carbonate de potassium dans le méthanol. L'alcool **196** est ainsi à nouveau obtenu avec un rendement de 92 %.

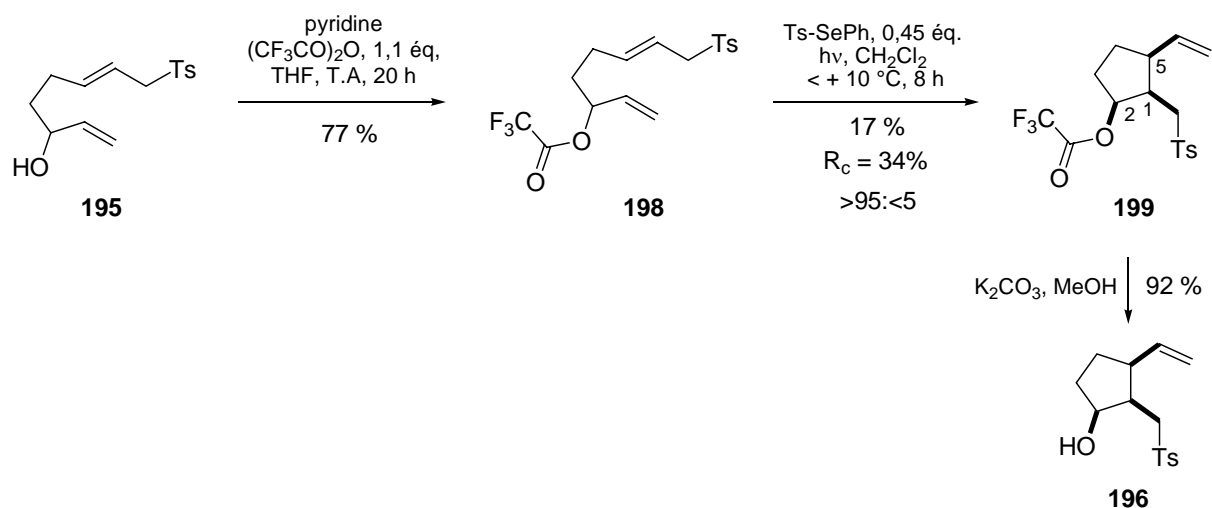


Schéma 83. Préparation et cyclisation radicalaire de la sulfone allylique insaturée **195**

III. 2. 2. 5. Cyclisation de la sulfone **200** avec un groupement allylique $R = OTBDMS$

Enfin, il nous a semblé nécessaire d'étudier un modèle différent du substrat silylé **182** de référence, qui comporterait une composante stérique importante sans toutefois induire les effets électroniques propres du groupement silylé $-SiR_3$.

Le substrat idéal serait le dérivé comportant un groupement $R = t$ -butyle, plus volumineux encore que le substrat silylé. Ceci est mesuré par la valeur A , qui est de 4,8 pour le groupement t -butyle et de 2,5 pour le groupement $SiMe_3$ (cf. § I. 1. 1.). En raison de la longueur de la liaison C-Si (1.89 Å) en comparaison avec la liaison C-C simple (1.54 Å), le groupement SiR_3 est ainsi plus éloigné du centre réactif que son homologue carboné.

Cependant, un substrat analogue et plus facile d'accès, est obtenu par protection de l'alcool libre **195** avec un groupement t -BuMe₂Si. Comme dans le cas du trifluoroacétate **199**, la réactivité du substrat **200** protégé avec un résidu t -BuMe₂Si est diminuée par rapport à celle de l'alcool libre et la réaction a dû être effectuée à une température comprise entre + 5 et + 10 °C. Le cyclopentane **201** de stéréochimie *cis-cis* est obtenu avec une diastéréosélectivité $>95:<5$ avec un rendement de 51 % (Schéma 84). Durant la réaction, on observe aussi la

formation d'une faible proportion de produit de cyclisation déprotégé **196**. Les trois produits, produit cyclisé, diène de départ et produit cyclisé déprotégé: **201**, **200** et **196**, sont formés dans un rapport 52:31:17 après 8 heures d'irradiation, d'après les intégrations en RMN ¹H effectuées sur le mélange réactionnel brut.

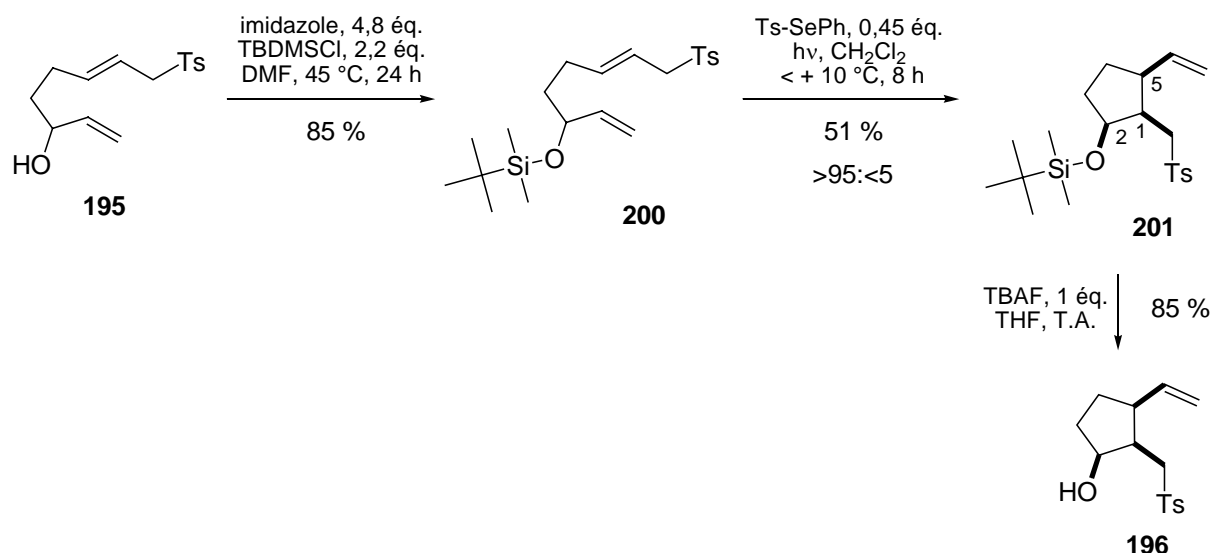


Schéma 84. Préparation et cyclisation radicalaire de la sulfone allylique insaturée **200**

De façon surprenante, le cyclopentane *cis-cis* est formé préférentiellement au produit de stéréochimie $\text{C}_1\text{-C}_2$ *trans* et $\text{C}_1\text{-C}_5$ *cis*, comme on aurait pu l'attendre en comparaison avec le modèle silylé **182**.¹²⁶ Sa stéréochimie a pu être confirmée à partir d'expériences NOESY sur le substrat **201** et par déprotection avec le fluorure de tétrabutyle ammonium. L'alcool **196** est alors obtenu avec un rendement de 85 %.

Le point commun de cette série étant le cyclopentol **196**, il s'avérait alors crucial d'être absolument certain de la stéréochimie de ce composé. Bien que l'alcool soit solide à température ambiante, il ne nous a pas été possible d'obtenir un cristal afin d'avoir l'analyse correspondante aux rayons X. Le dérivé avec le groupement cristallogène *para*-nitrobenzoyl a alors été préparé (Schéma 85) et nous a ainsi permis de confirmer la structure attendue d'après les expériences NOESY.

¹²⁶ Roland, A.; Durand, T.; Egron, D.; Vidal, J.-P.; Rossi, J.-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 245.

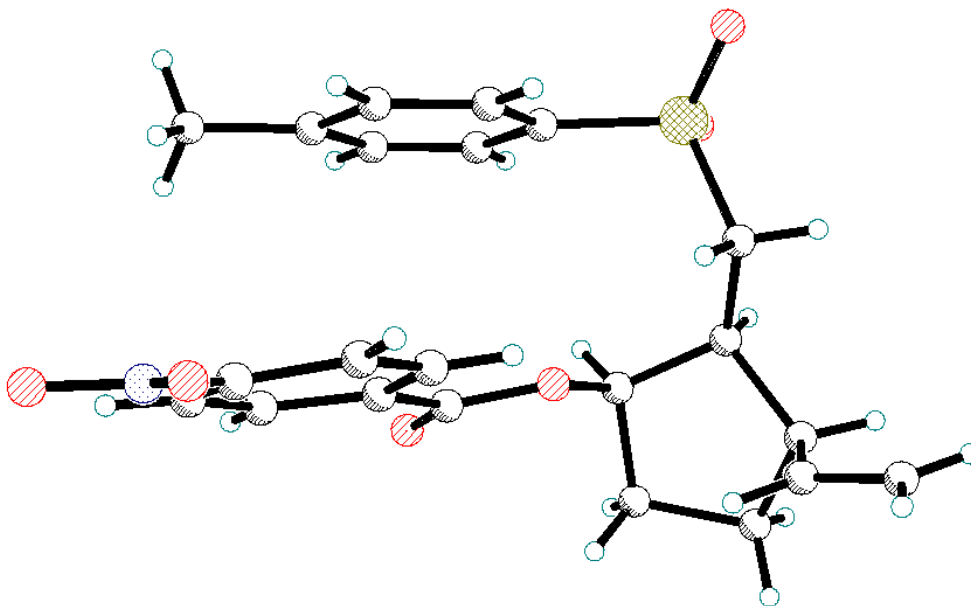
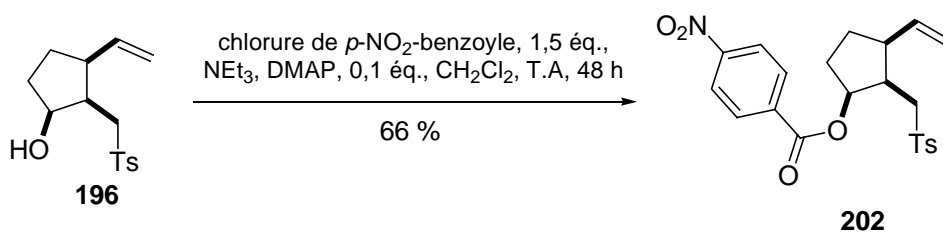


Schéma 85. Préparation du dérivé *para*-nitrobenzoyle **202**

III. 2. 3. Rationalisation des résultats - Modèles d'états de transition de Beckwith-Houk

Le stéréocontrôle dans les réactions de cyclisation *5-exo-trig* est habituellement expliqué par les modèles d'états de transition de Beckwith et Houk (cf. § III.1. 1. 2.). Appliqué à notre cas, ces modèles fournissent effectivement une bonne base pour comprendre le sens de la stéréoinduction observée.

Le stéréoisomère majoritaire est probablement formé via l'état de transition chaise **A** (Schéma 86), dans lequel le substituant volumineux -SiMe₂Ph occupe la position *pseudo*-équatoriale. Le produit minoritaire proviendrait quant à lui d'un état de transition de type bateau **B**, qui est légèrement supérieur en énergie à cause de contraintes de torsion plus importantes.

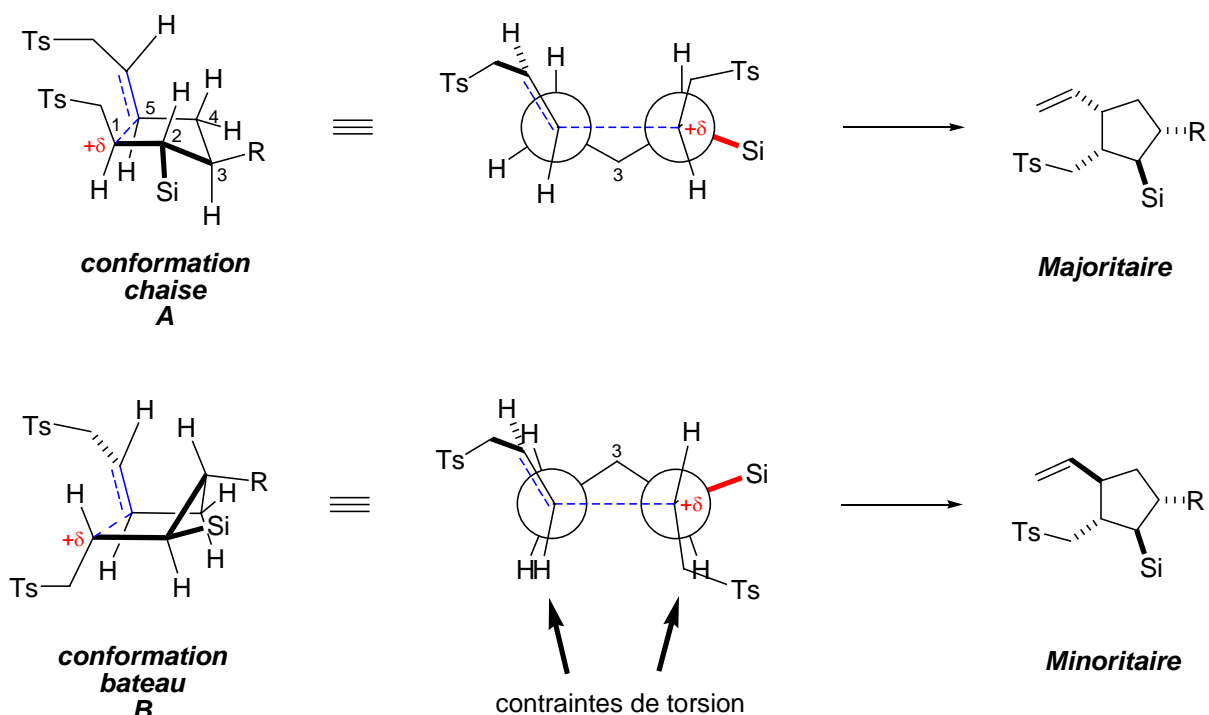


Schéma 86. Modèles d'état de transition de Beckwith-Houk ($R = SiR_3$)

On peut remarquer sur les représentations de ces états de transition en projection de Newman, que la liaison C-Si riche en électron est quasiment coplanaire avec la liaison C-C en formation et peut ainsi stabiliser la charge partielle positive qui se développe en position β du silicium. L'effet β du silicium (cf. § I. 1. 2.), pourrait alors expliquer la stabilisation de ces états de transition et ainsi la cinétique de ces réactions.

L'encombrement stérique du groupement silylé peut aussi être à l'origine d'un effet Thorpe-Ingold, diminuant ainsi l'angle entre les deux fonctions réactives (radical et oléfine), conduisant à une accélération de la réaction. Mais ainsi que nous l'avons discuté précédemment (cf. § III. 1. 1. 4.), la rapidité des réactions observée, même à basse température, s'explique principalement par l'effet du rotamère réactif.

Des effets électroniques sont aussi à prendre en compte dans le cas de l'alcool allylique **195** (Schéma 87). Le cyclopentane majoritaire **196** est probablement formé selon l'état de transition **C** de type chaise dans lequel le groupement hydroxyle $-OH$ en C_2 occuperait une position *pseudo*-axiale afin d'éviter les interactions déstabilisantes avec la charge positive se

développant en C₁ (effet β-alkoxy).¹²⁷ Dans l'état de transition **C**, la liaison σ_{C2-H} meilleur donneur d'électron que la liaison σ_{C-O} serait alignée avec la liaison C-C en formation, et stabiliserait ainsi plus efficacement la charge partielle positive en C₁.

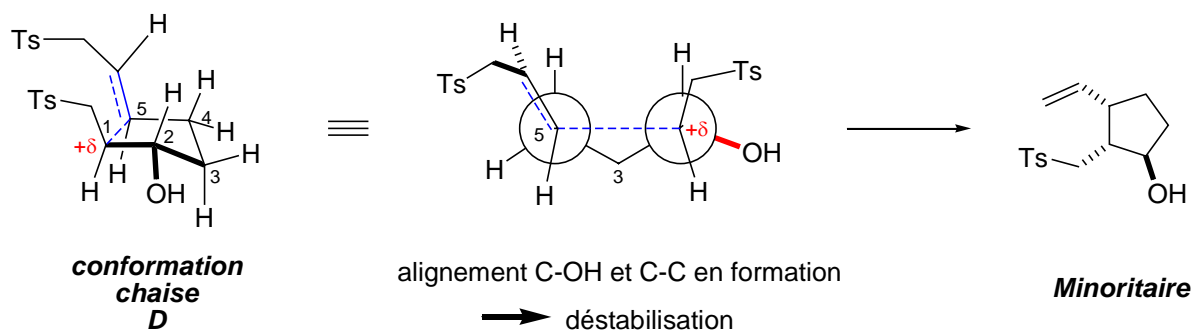
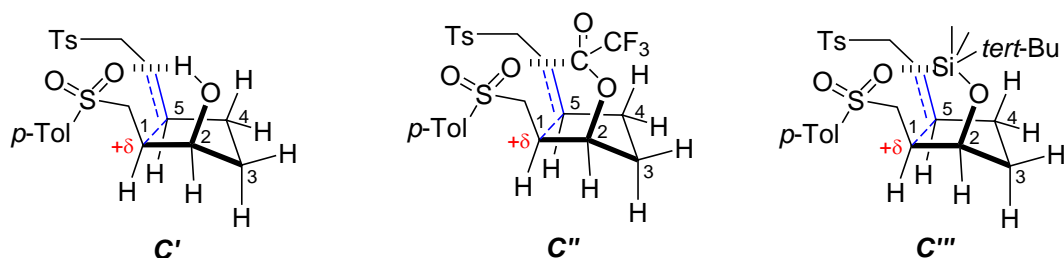
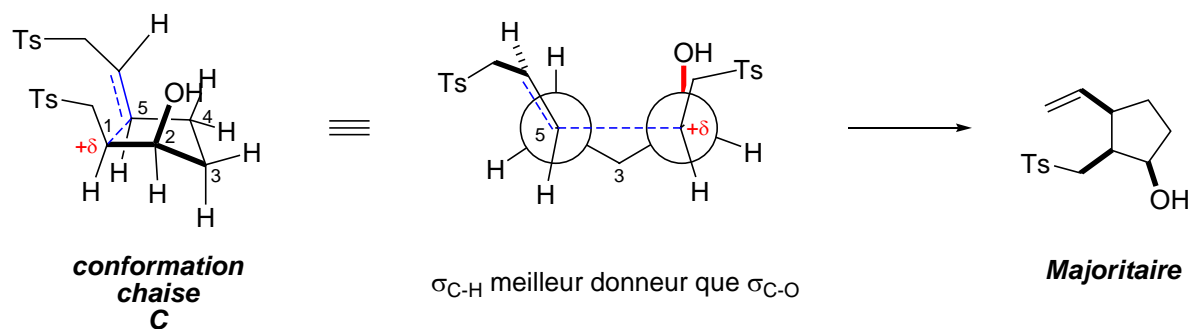


Schéma 87. Modèles d'état de transition de Beckwith-Houk (R= OH)

¹²⁷ Guindon, Y.; Yoakim, V.; Gorys, V.; Ogilvie, W. W.; Delorme, D.; Renaud, G.; Robinson, J.-F.; Lavallée, A.; Slassi, G.; Jung, J.; Rancourt, K.; Durkin, D.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1166. Durkin, K.; Liotta, D.; Rancourt, J.-F.; Lavallée, L.; Boisvert, L.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4912.

D'autre part, l'existence d'une liaison hydrogène entre l'oxygène de la sulfone et l'hydrogène de la fonction hydroxyle n'est pas exclue (modèle **C'**), et contribuerait aussi à la formation du cyclopentole majoritaire **196** de stéréochimie relative *cis-cis*.

Le même type d'interaction peut être impliqué dans le cas des substrats protégés. Concernant le groupement trifluoroacétate, une interaction orbitale favorable peut avoir lieu entre un doublet non liant de l'oxygène de la sulfone et l'orbitale π^* antiliante du carbonyle (modèle **C''**), où l'atome de carbone est ici très électrodéficient. Enfin, l'oxygène de la sulfone peut aussi complexer le silicium présent dans la fonction *tert*-butyldiméthylsilyle de manière à générer un dérivé penta-coordiné du silicium (cf. § I. 1. 3. sur l'hypervalence).

Enfin, le produit minoritaire **197** formé lors de la cyclisation avec le groupement hydroxyle provient probablement aussi d'un état de transition de type chaise **D** dans lequel le groupement OH occupe la position défavorable *pseudo*-axiale.

Toutefois, si ces modèles permettent d'expliquer le sens de la stéréoinduction, ils ne permettent pas de fournir une rationalisation convaincante quant au niveau de stéréocontrôle – 1,5 observé pour les composés **182** et **183** en comparaison avec l'absence de stéréocontrôle pour le composé **190** (R = Me) et le faible excès diastéréoisomérique obtenu pour le 1,6-heptadiène non substitué **160** (R = H). D'autre part, il paraît curieux que le dérivé silylé **183**, comportant une fonction ester en position équatoriale dans l'état de transition **A** (R = CO₂Me), donne une stéréosélectivité plus faible que celle du composé **182**. Aussi, avons-nous fait appel à des calculs théoriques afin de mieux comprendre ces phénomènes.

III. 3. CALCULS DE MÉCANIQUE QUANTIQUE

*Il faut mentionner que les travaux qui sont exposés dans cette partie ont été réalisés par Philippe d'Antuono sous la direction du Docteur Frédéric Castet et du Professeur Laurent Ducasse au sein du Laboratoire de Physico-Chimie Moléculaire, ceci afin d'apporter un éclairage théorique à notre étude.*¹²⁸ Les principaux résultats qui permettent de discuter les observations expérimentales sont résumés dans les paragraphes suivants.

¹²⁸ Cf. rapport de DEA « Études théoriques des réactions de cyclisation radicalaires 5-*exo*-trig », Philippe d'Antuono, juin 2004.

III. 3. 1. Étude de systèmes modèles

Ainsi que nous l'avons montré au cours des expériences précédentes, la nature du substituant (SiR_3 , H, CH_3 , OH, OCOCF_3 ou OTBDMS) en β du radical a une influence considérable sur l'issue stéréochimique de la réaction de même que sur le niveau de stéréocontrôle. Avant de modéliser les processus de cyclisation 5-*exo*-trig, nous devons donc choisir une méthode de calcul qui permette de rendre compte correctement des différents effets stériques et électroniques intervenant lors de ce processus.

Afin de déterminer la méthode la plus appropriée, une première étude a été menée sur un système simplifié du type $\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\cdot$, faisant intervenir à la fois des interactions électroniques et stériques. Lors de la rotation autour de l'axe de la liaison C-C, les effets d'hyperconjugaison sont alors évalués sous forme d'un diagramme d'énergie par différentes méthodes: *ab initio*, DFT et semi-empirique.

III. 3. 1. 1. Effet d'hyperconjugaison d'un radical β -silylé

De manière à mettre en évidence l'effet d'hyperconjugaison intervenant avec l'atome de silicium lorsque celui-ci se trouve en β d'un radical (cf. § I. 1.), un premier modèle avec $\text{R} = \text{SiH}_3$ a été étudié (Figure 24).

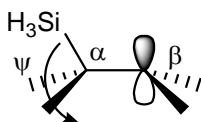


Figure 24. Influence de l'angle dièdre ψ ($^\circ$) sur la stabilisation du radical en β du silicium

Nous avons mené une série d'optimisation de géométrie en fixant la valeur de l'angle dièdre ψ défini par l'axe de l'orbitale hybride, les carbones α et β , et l'atome de silicium. En variant de pas à pas la valeur de l'angle dièdre ψ et en optimisant la position de tous les autres atomes, on obtient ainsi le chemin de moindre énergie permettant de passer d'un conformère à un autre suivant la coordonnée de réaction ψ ($-90^\circ < \psi < +90^\circ$).

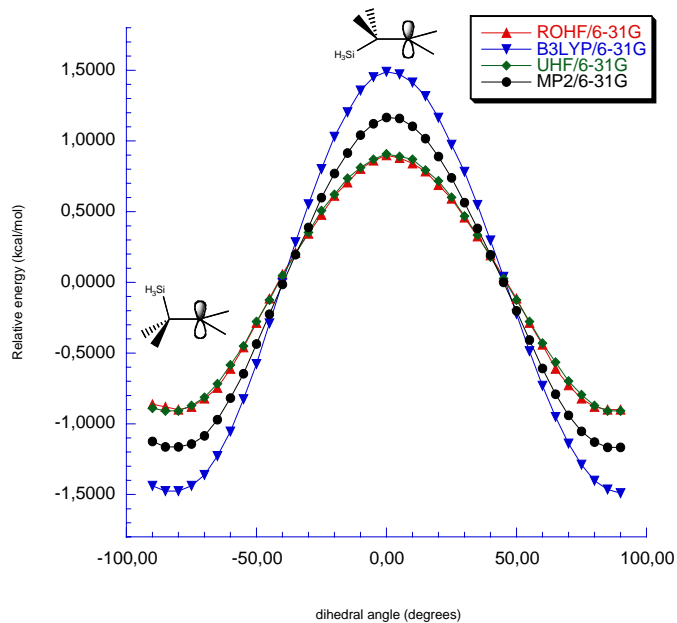


Figure 25. Énergie électronique (kcal.mol^{-1}) du radical β -silylé en fonction de l'angle dièdre ψ ($^\circ$) pour les méthodes de calculs *ab initio* (ROHF, UHF, MP2) et DFT (B3LYP)

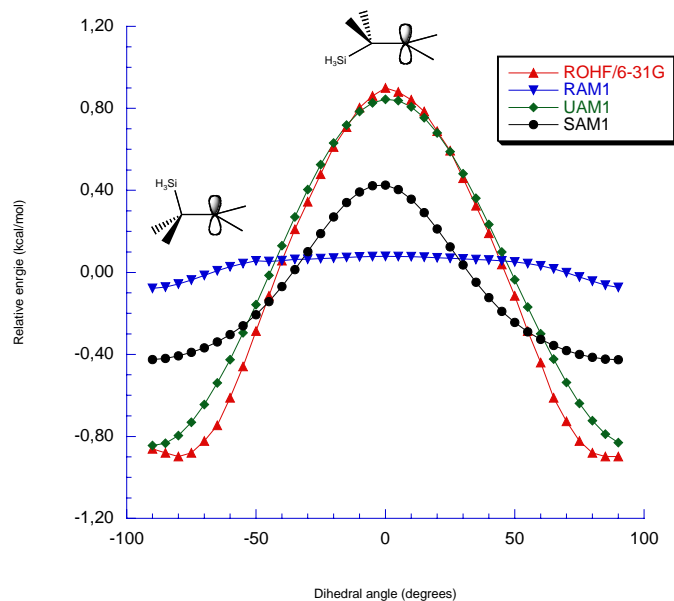


Figure 26. Énergie électronique (kcal.mol^{-1}) du radical β -silylé en fonction de l'angle dièdre ψ ($^\circ$) pour les méthodes de calcul semi-empiriques (ROHF, RAM, UAM, SAM)

La figure 25 reporte les profils énergétiques obtenus en utilisant les différents modèles *ab initio* (ROHF), (UHF), (MP2), et DFT (B3LYP), associés à la même base de fonctions

atomiques (6-31G). Les courbes calculées à partir de modèles semi-empiriques ROHF, RAM, UAM, et SAM sont reportés à la figure 26. Il faut noter que le zéro d'énergie est défini arbitrairement comme la moyenne entre le point le plus bas et le point le plus haut de chaque courbe.

Il apparaît clairement d'après ces deux diagrammes d'énergie que la conformation de plus basse énergie est celle pour laquelle la liaison C-Si éclipe l'orbitale du radical (Figure 27), conformément aux études déjà menées dans ce domaine par RPE (Résonance Paramagnétique Electronique).¹²⁹

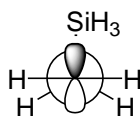


Figure 27. Conformation éclipsée de plus basse énergie du radical $\text{SiH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$

On constate que la méthode B3LYP/6-31G conduit à la valeur maximale de ΔE ($3.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$), tandis que les modèles ROHF et UHF donnent des résultats très similaires ($1.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$). L'ensemble de ces valeurs est en bon accord avec les estimations expérimentales de la barrière de rotation du groupe SiH_3 pour ce type de système (de l'ordre de $3 \pm 1 \text{ kcal.mol}^{-1}$)¹³⁰ et conforte les calculs théoriques de Bernardi et coll. menés avec la méthode de calcul ROHF/3-21G.¹³¹ Si les méthodes de calcul *ab initio* ou DFT rendent bien compte de la barrière d'énergie associée à la rotation autour de l'axe C-C, les deux méthodes semi-empiriques RAM1 et SAM1 la sous-estiment cependant fortement (0.2 et $0.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ respectivement).

D'autre part, les valeurs des densités de spin indiquent que la stabilisation du radical en β du silicium est attribuée à une délocalisation plus importante de ce radical sur le silicium, contrairement à la conformation de plus haute énergie où la liaison C-Si est perpendiculaire à l'orbitale du radical ($\psi = 0^\circ$), pour laquelle la densité de spin sur l'atome de silicium est nulle. Enfin, on constate une légère pyramidalisation du radical, les hydrogènes s'écartant d'environ 3° du plan (cf. Figure 27).

¹²⁹ Jackson, R. A.; Ingold, K. U.; Griller, I. D.; Nazran, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 208.

¹³⁰ Dewar, M. J. S.; Hashmall, J. A.; Vernier, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1953.

¹³¹ Bernardi, F.; Fossey, A. B.; Sorba, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5567.

III. 3. 1. 2. Effet d'hyperconjugaison d'un radical en β d'un groupement méthyle

Les mêmes calculs que ceux effectués pour le radical β -silylé ont été engagés avec un groupement méthyle. Les profils énergétiques relatifs à la rotation du groupe CH_3 autour de l'axe de la liaison $\text{C}_\alpha\text{-C}_\beta$ (Figure 28) ont été déterminés en utilisant différents niveaux de calcul (Figure 29): *ab initio* (UHF/6-31G et MP2/6-31G), DFT (B3LYP/6-31G) et semi-empiriques (RAM1, UAM1 et SAM1).

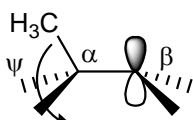


Figure 28. Influence de l'angle dièdre ψ ($^\circ$) sur la stabilisation du radical en β du méthyle

Les différents profils énergétiques *ab initio* et DFT révèlent l'existence de plusieurs minima locaux qui correspondent à des conformères d'énergies différentes (Figure 29). Le minimum absolu est obtenu lorsque l'angle dièdre ψ vaut environ 30 degrés. Cela signifie que la molécule se trouve dans une conformation *décalée* (Figure 30), ce qui est en accord avec les données expérimentales mesurées par RPE¹³².

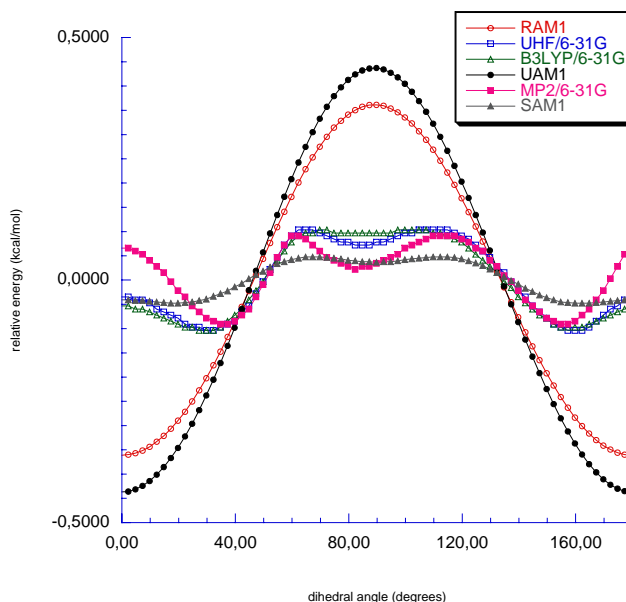


Figure 29. Énergie électronique ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) du radical β -silylé en fonction de l'angle dièdre ψ ($^\circ$) pour différentes méthodes de calculs *ab initio*, DFT et semi-empiriques

¹³² Jackson, R. A.; Ingold, K. U.; Griller, I. D.; Nazran, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 208.

Par contre, les profils énergétiques RAM1 et UAM1 (méthodes semi-empiriques) ne présentent qu'un seul minimum correspondant à la configuration dans laquelle le groupe CH₃ est situé dans le plan de base ($\psi = 0^\circ$). Ces modèles RAM1 et UAM1 surestiment donc largement la barrière de rotation du groupe CH₃ autour de la liaison C _{α} -C _{β} . Enfin, on remarque que la courbe obtenue en SAM1 est similaire aux courbes *ab initio*.

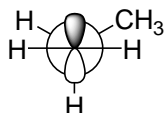


Figure 30. Conformation décalée de plus basse énergie du radical CH₃CH₂CH₂·

III. 3. 1. 3. Conclusion sur les méthodes de calculs

L'effet d'hyperconjugaison du silicium sur l'énergie de rotation du groupement SiH₃ autour de la liaison C _{α} -C _{β} est correctement décrit à l'aide des méthodes *ab initio* et DFT. En ce qui concerne les méthodes semi-empiriques, seule la méthode de calcul UAM1 donne des résultats en accord avec les méthodes *ab initio* et les résultats expérimentaux. Les modèles RAM1 et SAM1 ne conviennent pas.

Concernant le groupement méthyle, aucune méthode semi-empirique ne convient pour décrire la rotation du groupement méthyle. En particulier, le modèle UAM1 surestime considérablement la barrière de rotation.

Cela tend à montrer que les méthodes semi-empiriques doivent être manipulées avec précaution. Elles fournissent des valeurs d'énergies relatives assez éloignées de celles obtenues par les méthodes *ab initio* et DFT. Toutefois, elles donnent des structures géométriques optimisées « correctes » et peuvent servir de point de départ pour les calculs *ab initio* et DFT.

Enfin, la substitution de l'atome de silicium par un atome de carbone a pour conséquence une diminution de la barrière d'énergie entre les différents conformères. En accord avec les estimations expérimentales, la barrière de rotation calculée en *ab initio* ou en DFT est dix fois plus faible que celle obtenue avec le groupement SiH₃. De ce fait, il est possible d'assimiler ce système moléculaire à un « rotateur libre », c'est-à-dire que la rotation du groupement méthyle s'effectue très facilement, alors que le groupement SiH₃ peut être considérée comme « fixe ».

III. 3. 2. Modélisation de la cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig de la sulfone allylique **182**

III. 3. 2. 1. *Étude du modèle simplifié **203***

L'étude de la cyclisation radicalaire de la sulfone allylique **182** (Schéma 88) a été réalisée après avoir effectué quelques simplifications afin de diminuer les temps de calculs (ceux-ci étant dépendants du nombre d'atomes à considérer). Nous faisons ici l'hypothèse que ces simplifications n'affectent pas la réactivité de la molécule lors de l'étape clé de la cyclisation.

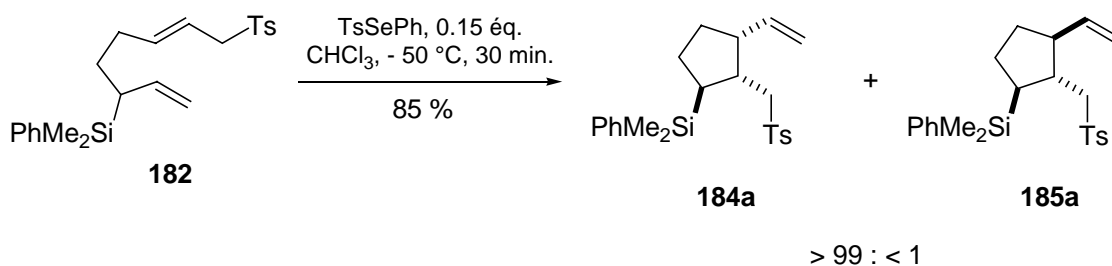


Schéma 88. Cyclisation radicalaire de la sulfone allylique **182**

Ainsi, le chaînon $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Tol}$ a été supprimé de manière à considérer uniquement la double liaison terminale $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (Figure 31). Le groupement phényle du silicium (SiMe_2Ph) a été remplacé par un méthyle (SiMe_3) et en ce qui concerne le solvant, il a été constaté expérimentalement que son effet est négligeable, il n'en est donc pas tenu compte lors des calculs. Enfin, les conformères pour lesquels la liaison C_1-C_6 serait éclipsée avec la liaison C_2-Si n'ont pas été envisagés en raison des études précédentes sur l'hyperconjugaison, qui ont montré une barrière d'activation comprise entre 1.8 et 3 kcal.mol^{-1} lorsque la liaison carbone-silicium est à la fois perpendiculaire au radical et en *syn* avec un hydrogène.

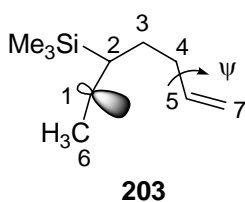


Figure 31. Modèle d'étude **203** après « simplifications »

Afin de visualiser les différents conformères de ce modèle simplifié, nous avons calculé la variation d'énergie du système par la méthode semi-empirique UAM1 en fonction de l'angle dièdre ψ défini par les atomes $\text{C}_3-\text{C}_4-\text{C}_5-\text{C}_7$. En suivant toutes les autres coordonnées internes,

on obtient le chemin de moindre énergie permettant de passer d'un conformère à l'autre en suivant la coordonnée de réaction ψ . Le profil énergétique obtenu permet de révéler l'existence de trois conformères notés (A), (B) et (C) correspondant à des minima de la surface d'énergie potentielle (Figure 32), et deux structures (D) et (E), correspondant à des conformères de plus haute énergie. Chaque structure correspondant à un minimum d'énergie a ensuite fait l'objet d'une procédure d'optimisation (ainsi que l'angle ψ), de façon à déterminer la position exacte du minimum énergétique.

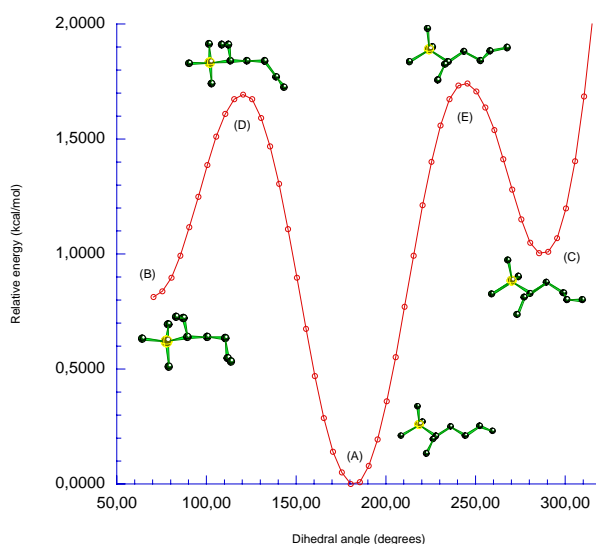


Figure 32. Énergie relative (kcal.mol^{-1}) du modèle d'étude **203** en fonction de l'angle dièdre ψ ($^{\circ}$) à partir de la méthode semi-empirique UAM1

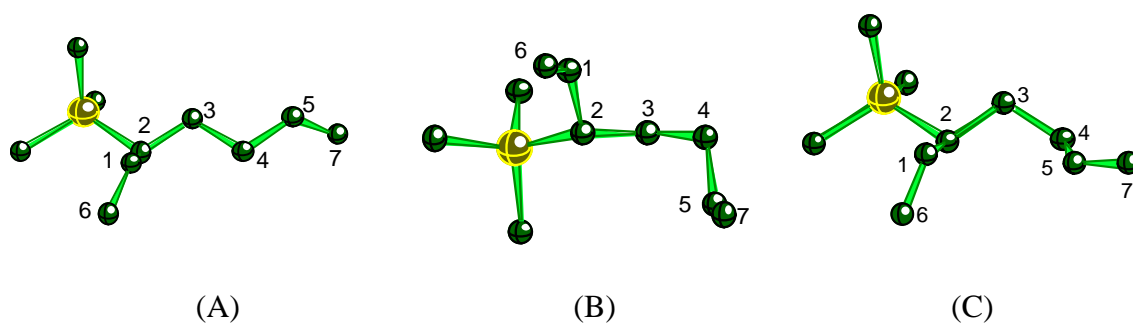


Figure 33. Conformères (A), (B), (C) de plus basse énergie

On constate que la structure (C) (Figure 32) est la seule des conformations permettant la formation des produits, les positions atomiques dans les structures (B) et (C) ne favorisant pas la cyclisation.

Afin de confirmer les résultats précédents d'après des calculs semi-empiriques, nous avons également effectué des calculs en utilisant les méthodes B3LYP/6-31G et MP2/6-31G (Figure 34). Il en résulte que le profil est identique et les conformères présentent des structures proches. Toutefois, les calculs DFT conduisent à une différence d'énergie plus importante entre les conformères (A) et (C) (de l'ordre de 2 kcal.mol⁻¹), ainsi qu'à une barrière énergétique (état de transition D) supérieure. Les structures obtenues en MP2 sont identiques aux structures DFT.

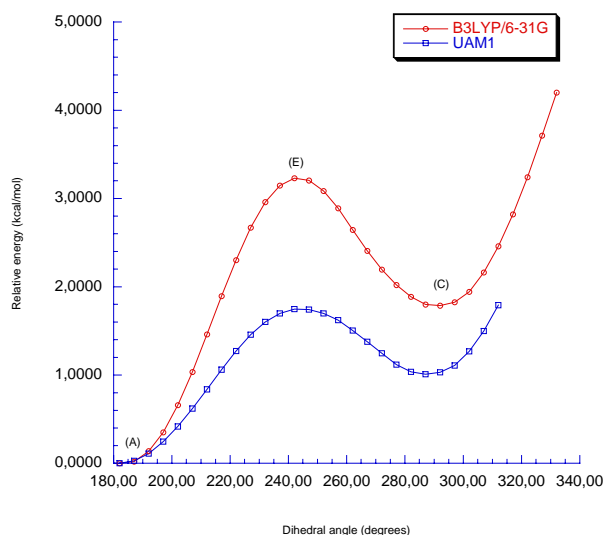


Figure 34. Énergie relative (kcal.mol⁻¹) du modèle d'étude **203** en fonction de l'angle dièdre ψ (°)
 Comparaison entre la méthode semi-empirique UAM1 et DFT B3LYP/6-31G

III. 3. 2. 2. Étude des états de transition

Pour faciliter l'analyse des résultats et la lecture, nous avons défini une nomenclature que nous utiliserons par la suite pour caractériser les différents états de transition. La position des groupements les uns par rapport aux autres sont désignés selon la position *cis* ou *trans* de la liaison C-Si par rapport à la liaison C₆-C₁, puis selon la position de la liaison C₆-C₁ par rapport à la liaison C₅-C₇. D'autre part, la conformation des différentes espèces dépend de l'angle formé par le groupement SiMe₃ et le plan moyen C₁-C₂-C₄-C₅. Quand il est proche de 30 degrés, le groupement est en position *équatoriale*, alors que lorsqu'il tend vers 90 degrés, il est en position *axiale*. Ainsi, à titre d'exemple, l'état de transition 5-*exo* de type chaise (Figure 35) est nommé *trans-cis-éq* suivant cette nomenclature.

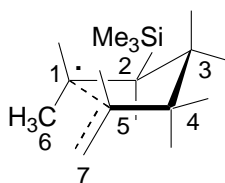


Figure 35. État de transition *trans-cis-éq*

Les calculs théoriques ont permis d'identifier quatre états de transition distincts. Pour chaque état de transition, l'ensemble des fréquences de vibration a été calculé. Chaque état de transition présente une, et une seule, fréquence imaginaire relative au déplacement en opposition de phase des carbones C_1 et C_5 , ce qui prouve que les structures obtenues correspondent bien à un point d'ordre 1 de la surface d'énergie potentielle. Ce mode normal de vibration conduit à la formation de la liaison covalente C_1-C_5 , et donc au cycle à cinq chaînons. À titre d'exemple, la figure suivante (Figure 36) schématise les vecteurs de déplacement atomique intervenant dans le mode de déformation moléculaire de fréquence imaginaire pour l'état de transition C_1-C_2 *trans* et C_1-C_5 *trans*. On remarque que les carbones C_1 et C_5 se déplacent l'un par rapport à l'autre suivant le même axe, mais dans un sens opposé, tandis que le déplacement des autres atomes est négligeable.

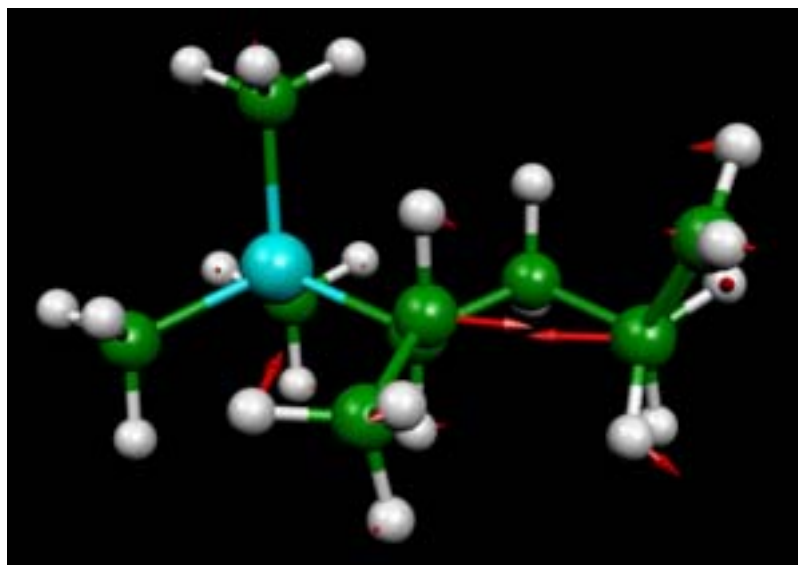


Figure 36. Déplacements atomiques intervenant dans le mode normal de fréquence imaginaire pour l'état de transition *trans-trans-éq* **205**, calculés par la méthode B3LYP/6-31G

Les états de transition **204**, **205**, **206** et **207** ont été calculés à partir de trois méthodes: UAM1 (semi-empirique), DFT et MP2, à 0 K et à 300 K (Tableau 9). Pour chacun, la valeur d'énergie d'activation nécessaire pour atteindre cet état de transition est donnée. En outre, les rapports exprimés en pourcentage indiquent la proportion des populations relatives théoriques entre les quatre diastéréoisomères, calculées à partir des énergies électroniques et des énergies libres de Gibbs.

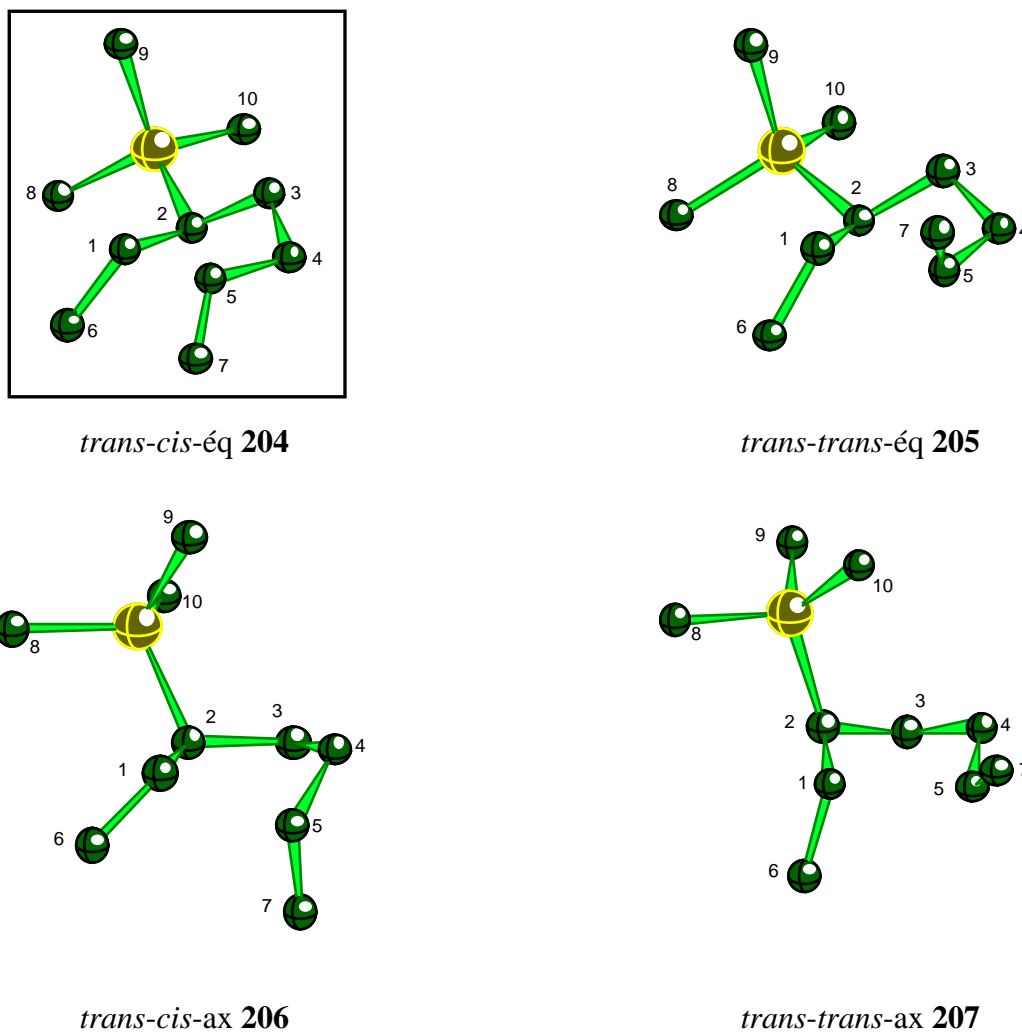


Figure 37. États de transition *trans-cis-éq 204* et *trans-trans-éq 205* (haut)
États de transition *trans-cis-ax 206* et *trans-trans-ax 207* (bas)

Il ressort principalement que seuls deux états de transition **204** et **205** menant aux deux produits **184a** et **184b** isolés expérimentalement sont observés, hormis les valeurs trouvées à 0 K par UAM1 (méthode semi-empirique) qui s'éloignent très nettement.

Les barrières d'activation calculées par DFT sont plus faibles que celles obtenues d'après les calculs MP2 d'un facteur de 1,5 à 2. Les calculs MP2 sont en bonne conformité avec les sélectivités expérimentales, les populations relatives entre les produits **184a** et **184b** étant de 96:4 à 0 K et de 92:8 à 300 K. Les calculs DFT surestiment un peu la proportion en produit minoritaire, surtout à 300 K. Concernant les barrières d'activation déterminées par UAM1, les valeurs sont comprises entre celles trouvées par DFT et MP2. À 300K, les valeurs de ΔG en UAM1 et en DFT sont homogènes.

Tableau 9. Énergie d'activation (kcal.mol^{-1}) et rapports théoriques des états de transition **204**, **205**, **206** et **207** à 0 et 300 K à partir des méthodes de calcul UAM1, DFT et MP2

	UAM1		DFT		MP2	
<i>T</i> (K)	0	300	0	300	0	300
204	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
205	-0,66	4,54	1,43	0,96	1,92	1,50
206	1,10	7,63	4,70	4,52	4,18	4,15
207	-1,57	5,03	3,54	3,26	3,44	3,52
Populations Relatives (%)	5:17:1:77	100:0:0:0	91:8:0:0	83:17:0:0	96:4:0:0	92:8:0:0
Rapport exp. (289 K)	96:4:0:0					

D'autre part, on note que la densité de spin est distribuée principalement sur les trois carbones C_1 , C_5 et C_7 mis en jeu lors de la cyclisation. Seule une très faible densité est centrée sur l'atome de silicium.

Enfin, les calculs UAM1, DFT/6-31G et MP2 montrent tous que le produit *trans-trans*-**184b** est effectivement thermodynamiquement plus stable que le produit *trans-cis*-**184a** (Tableau 10).

Tableau 10. Énergie totale relative^a et énergie libre de Gibbs^b (kcal.mol⁻¹) des produits de cyclisation 5-*exo*-trig **184a** et **184b** à 300 K, 1 bar

Méthode	Énergie relative 184a (kcal.mol ⁻¹)	Énergie relative 184b (kcal.mol ⁻¹)
UAM1	-9,36 ^a	-10,93
	-8,05 ^b	-9,05
DFT/6-31G	-7,30	-8,91
	-5,02	-7,01
MP2/6-31G	-12,20	-13,93
	-10,45	-12,27

III. 3. 3. Modélisation de la cyclisation radicalaire 5-*exo*-trig avec les substituants allyliques R = OH, Me

De la même manière que pour le substrat silylé **182**, l'étude des précurseurs avec R = OH et Me a été réalisée à partir de modèles simplifiés **208** et **209** (Figure 38).

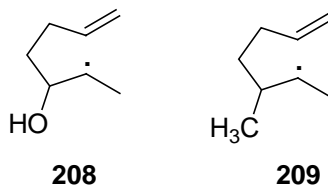


Figure 38. Modèles d'étude simplifiés pour les précurseurs avec R = OH et Me

Il a été considéré comme précédemment qu'un seul des conformères est susceptible de mener à un produit de cyclisation (la validité de cette hypothèse sera rediscutée). Et contrairement au modèle silylé, le cas où le substituant en C₆ adopte une position *cis* avec la liaison C-R a été considéré lors de l'étude de la cyclisation des produits **208** et **209**.

En suivant la même nomenclature que celle utilisée pour le groupement silylé, les structures obtenues sont répertoriées en fonction de la position du substituant par rapport au plan de base de la molécule. Ainsi, pour chaque précurseur, quatre états de transition axiaux et quatre équatoriaux ont été obtenus. Chaque état de transition est caractérisé par une seule fréquence imaginaire correspondant au déplacement en opposition de phase des atomes C₁ et C₅, selon le mode de vibration conduisant à la cyclisation.

III. 3. 3. 1. États de transition avec R = OH

Les premières observations indiquent que la méthode UAM1 (semi-empirique) donne des résultats très éloignés de l'expérience et que les méthodes DFT et MP2, aux énergies relatives similaires, conduisent à des sélectivités faisant apparaître trois produits majoritaires (Tableau 11 et 12). Lors de l'expérience, nous n'avons obtenu que deux produits de cyclisations **196** et **197** dans un rapport 73:27 (cf. Schéma 81).

On observe que d'après les calculs DFT et MP2, l'état de transition *cis-cis-ax* **210** le plus bas en énergie correspond bien au produit majoritaire *cis-cis* **196** observé expérimentalement et que les états de transition *trans-cis-ax* **213** et *trans-cis-éq* **211** conduisent tous les deux au produit minoritaire expérimental *trans-cis* **197**.

En additionnant les populations relatives obtenues à partir des paires *cis-cis-éq* et *cis-cis-ax* d'une part et *trans-cis-éq* et *trans-cis-ax* d'autre part, le rapport des concentrations entre produit majoritaire et minoritaire est de 52:48 par DFT à 300 K et de 62:38 par MP2 à 300 K (rapport expérimental: **196:197** : 73:27 à 223 K).

Tableau 11. Énergies d'activation (kcal.mol⁻¹) des états de transition pour R = OH d'après les méthodes de calcul UAM1, DFT et MP2 (à 0 et 300 K, 1 bar)

	T (K)	
	0	300
UAM1	2,56 : 1,49 : 0,73 : 1,00	2,17 : 1,76 : 0,68 : 1,07
ΔG (kcal.mol⁻¹)	0,74 : 1,66 : 0,44 : 0,00	0,71 : 1,53 : 0,29 : 0,00
B3LYP/6-31G	3,10 : 0,00 : 1,12 : 1,28	2,74 : 0,00 : 1,07 : 0,83
ΔG (kcal.mol⁻¹)	0,32 : 1,60 : 2,00 : 0,29	0,16 : 1,18 : 1,34 : 0,23
MP2/6-31G	3,19 : 0,00 : 1,50 : 1,31	2,79 : 0,00 : 1,46 : 1,13
ΔG (kcal.mol⁻¹)	0,63 : 1,34 : 2,64 : 0,64	0,44 : 1,05 : 2,17 : 0,59

Énergies données selon l'ordre:

cis-cis-éq, *cis-cis-ax*, *cis-trans-éq*, *cis-trans-ax*, *trans-cis-éq*, *trans-cis-ax*, *trans-trans-éq*, *trans-trans-ax*

Tableau 12. Populations relatives des états de transition pour R = OH d'après les méthodes de calcul UAM1, DFT et MP2 (à 0 et 300 K, 1 bar)

	<i>T</i> (K)	
	0	300
UAM1	1:3:12:8:12:3:20:42	1:2:12:6:12:3:39:24
B3LYP/6-31G	0:39:6:5:23:3:1:24	0:32:8:5:25:5:3:22
MP2/6-31G	0:50:4:6:17:5:1:17	0:43:4:7:21:8:1:16
Rapport exp. (223 K)	73:27:0:0	

Sélectivités données selon l'ordre:

cis-cis-éq, *cis-cis-ax*, *cis-trans-éq*, *cis-trans-ax*, *trans-cis-éq*, *trans-cis-ax*, *trans-trans-éq*, *trans-trans-ax*

Enfin, les structures des quatre états de transition de plus basse énergie conduisant à des populations significatives de produits cyclisés sont représentées sur la figure 39.

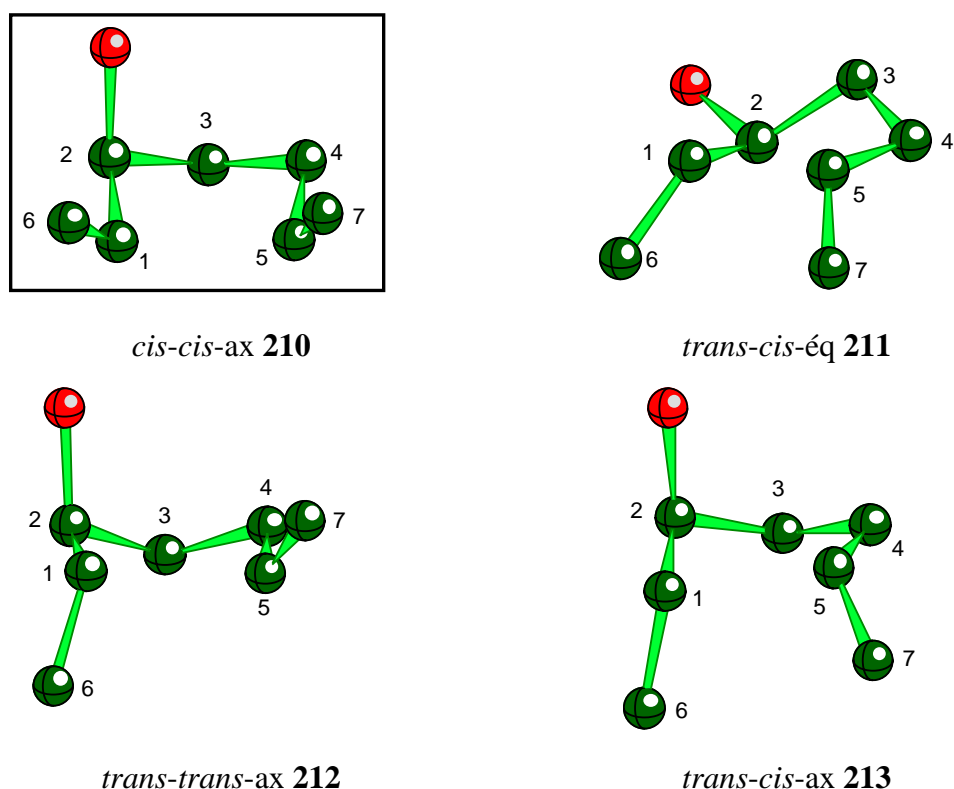


Figure 39. États de transition *cis-cis-ax* **210** et *trans-cis-éq* **211** (haut)
États de transition *trans-trans-ax* **212** et *trans-cis-ax* **213** (bas)

L'état de transition *cis-cis-ax* adopte la forme « enveloppe » ou « *pseudo*-chaise » décrite par Beckwith et Houk et que nous avons proposé plus haut (Schéma 87), dans laquelle les carbones C₃, et C₆-C₇ sont situés de part et d'autre du plan formé par les carbones C₁-C₂-C₄-C₅. Le groupement hydroxyle est en position *pseudo*-axiale, l'angle entre la liaison C₂-O et le plan de base de la molécule étant très proche de 90 °. Dans l'état de transition *trans-cis-éq*, cet angle est égal à environ 27 °, caractéristique d'une position *pseudo*-équatoriale du groupement OH. La forme globale est celle d'une enveloppe. La géométrie de l'état de transition *trans-trans-ax* est également de la forme *pseudo*-chaise. L'angle entre la liaison C₂-O et le plan de base, légèrement supérieur à 90 °, est plus ouvert que dans l'état de transition *cis-cis-ax*. L'état de transition *trans-cis-ax* adopte la forme bateau décrite par Houk. La structure est néanmoins plus déformée que les précédentes, l'angle dièdre entre les atomes formant le plan de base atteignant 19 ° en MP2.

Contrairement au groupement SiMe₃ électrodonneur, le groupe hydroxyle est électroattracteur, comme en témoigne la charge très négative (charge de Mulliken) portée par l'oxygène. Par conséquent, le carbone C₂ est ici très faiblement chargé, alors qu'il était porteur d'un large excédent électronique en présence du silicium. Le changement de polarisation de la liaison C₂-R affecte néanmoins assez faiblement la répartition des électrons sur la chaîne carbonée.

La densité de spin montre que l'électron célibataire est principalement délocalisé sur les trois carbones C₁, C₅ et C₇ mis en jeu dans la cyclisation. Comme pour le silicium, on observe une alternance de valeurs positives et négative de la densité de spin le long de la chaîne formée par les trois centres réactifs. Enfin, il est intéressant de remarquer que la densité de spin portée par l'oxygène dans la structure équatoriale est de l'ordre 0,01, soit plus faible d'un facteur 4 par rapport aux structures équivalentes impliquant le groupement silylé. Sans surprise, la proportion du radical sur l'atome d'oxygène dans les structures axiales est nulle.

III. 3. 3. 2. États de transition avec R = Me

Les énergies relatives obtenues en DFT et MP2 sont relativement similaires. Dans les deux cas, l'état de transition *trans-cis-éq* est le plus bas en énergie et conduit à une population de produit cyclisé *trans-cis* proche de 80 %. Les états de transition *trans-trans-éq* et *trans-trans-ax*, situés entre 1,5 et 2 kcal.mol⁻¹ au dessus du *trans-cis-éq* conduisent à la formation de produit *trans-trans* en quantité significative: 16% en DFT, 10% en MP2. Les états de transition pour lesquels le substituant est en position *cis* par rapport au groupement méthyle

voisin sont globalement plus hauts en énergie en raison d'interactions stériques plus importantes. Ces états de transition sont donc moins accessibles, diminuant la probabilité de formation des produits *cis-trans* ou *cis-cis*.

Les calculs théoriques surestiment donc très largement le stéréosélectivité du processus réactionnel, et sont en désaccord avec les données expérimentales (à 389 K, on forme quatre diastéréoisomères dans un rapport 28:49:17:6). Comme pour les état de transition impliquant une fonction hydroxyle, il est probable que ce désaccord entre les calculs et l'expérience provienne d'un modèle trop simple de calcul des populations relatives, ne faisant intervenir qu'un seul conformère de l'espèce réactive. On observe en outre que les calculs MP2 prévoient une stéréosélectivité légèrement plus marquée que les calculs DFT. La méthode UAM1 conduit à des résultats inverses de ceux obtenus avec les deux autres méthodes, et prévoit la formation majoritaire du produit *trans-trans* (68%), le produit minoritaire correspondant au produit *trans-cis*.

Les données expérimentales disponibles fournissent uniquement les valeurs des proportions relatives des quatre espèces cyclisées issues de la réaction, mais ne donnent aucune indication quant à la structure des composés majoritaires. Au vu des seuls résultats expérimentaux, il n'est donc pas possible de comparer la qualité des résultats issus de la méthode UAM1 d'une part, et des méthodes DFT et MP2 d'autre part.

Toutefois, nous avons montré précédemment que la méthode UAM1 donnait des résultats très éloignés de ceux attendus lors du calcul de la barrière de rotation du groupement méthyle situé en position β d'un radical (cf. § III. 3. 1. 2.). Il est donc probable que les calculs DFT et MP2, mieux conditionnés et intégrant une partie des effets de corrélation électronique, conduisent à des conclusions plus fiables. Ainsi, bien que surestimant la stéréosélectivité du processus réactionnel, les résultats obtenus permettent de désigner le conformère *trans-cis* **214** comme le produit majoritaire.

Tableau 13. Énergies d'activation (kcal.mol⁻¹) des états de transition pour R = Me d'après les méthodes de calcul UAM1, DFT et MP2 (à 0 et 300 K, 1 bar)

	<i>T</i> (K)	
	0	300
UAM1	2,24 : 2,37 : 0,70 : 1,76	1,69 : 2,92 : 1,20 : 1,13
ΔG (kcal.mol⁻¹)	0,52 : 1,95 : 0,00 : 0,21	0,81 : 1,86 : 0,00 : 0,47
B3LYP/6-31G	3,32 : 2,19 : 1,57 : 3,52	3,17 : 2,38 : 1,69 : 3,42
ΔG (kcal.mol⁻¹)	0,00 : 3,18 : 1,66 : 1,48	0,00 : 2,92 : 1,37 : 1,49
MP2/6-31G	3,07 : 1,86 : 1,63 : 3,59	2,94 : 2,17 : 1,85 : 3,74
ΔG (kcal.mol⁻¹)	0,00 : 2,95 : 1,94 : 1,57	0,00 : 2,90 : 1,62 : 1,66

Énergies données selon l'ordre:

cis-cis-éq, cis-cis-ax, cis-trans-éq, cis-trans-ax, trans-cis-éq, trans-cis-ax, trans-trans-éq, trans-trans-ax

Tableau 14. Populations relatives des états de transition pour R = Me d'après les méthodes de calcul UAM1, DFT et MP2 (à 0 et 300 K, 1 bar)

	<i>T</i> (K)	
	0	300
UAM1	1:1:12:2:16:2:39:27	3:0:6:7:12:2:48:21
B3LYP/6-31G	0:2:6:0:80:0:5:7	0:2:5:0:78:1:8:7
MP2/6-31G	1:2:4:0:82:1:1:5:5	1:4:5:0:81:1:3:6
Rapport exp. (300 K)		28:49:17:6

Sélectivités données selon l'ordre:

cis-cis-éq, cis-cis-ax, cis-trans-éq, cis-trans-ax, trans-cis-éq, trans-cis-ax, trans-trans-éq, trans-trans-ax

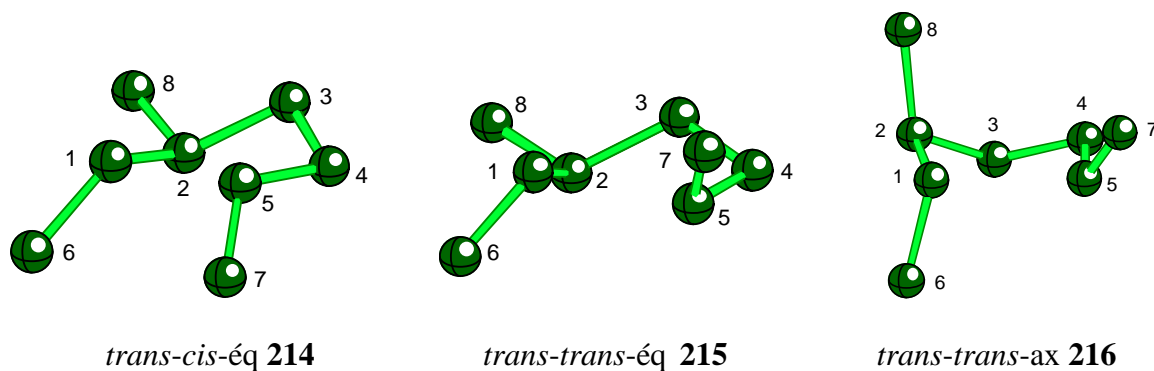


Figure 40. États de transition *trans-cis-éq* **214**, *trans-trans-éq* **215** et *trans-trans-ax* **216**

Conformément au modèle de Beckwith et Houk, l'état de transition *trans-cis-éq* **214** se présente sous la forme d'une *pseudo*-chaise, dans laquelle le carbone C₃ et les carbones C₆-C₇ sont situés de part et d'autre du plan formé par les carbones C₁-C₂-C₄-C₅. Le groupement méthyle est en position *pseudo*-équatoriale, avec un angle entre la liaison C₂-Me et le plan de base de la molécule de l'ordre de 36°. Dans l'état de transition *trans-trans-éq*, cet angle est légèrement inférieur (27° en MP2). De plus, on constate une déformation plus importante du cycle, les atomes C₁, C₂, C₄ et C₅ constituant le plan de base forment un angle dièdre compris entre 12° (DFT) et 19° (MP2). La structure de l'état de transition *trans-trans-ax* est plus régulière, et les carbones C₁, C₂, C₄ et C₅ sont quasiment coplanaires. L'angle caractérisant la position axiale du substituant est légèrement supérieur à 90°.

La charge portée par le groupement Me est quasiment nulle, de même que celle du groupement CH adjacent. La fonction méthyle n'exerce donc qu'un effet de polarisation négligeable sur les électrons du *pseudo*-cycle. Sans surprise, la répartition du spin célibataire est similaire à celle obtenue avec les substituants OH et SiMe₃. La densité de spin portée par le carbone C₈ de la fonction méthyle dans les structures équatoriales est deux fois supérieure à celle portée par l'oxygène dans les structures équivalentes impliquant le groupe hydroxyle.

III. 3. 4. Conclusion sur les calculs de mécanique quantique

La cyclisation du composé comportant le groupement silylé SiMe₃, conduisant expérimentalement au meilleur stéréocontrôle, a fait l'objet d'une étude très détaillée. L'ensemble des conformations possibles des espèces intervenant dans le processus réactionnel – réactifs, états de transition et produits – ont été déterminées en utilisant trois niveaux de calculs: UAM1, B3LYP/6-31G et MP2/6-31G. Le calcul des variations d'enthalpies libres

entre les réactifs et les produits a permis d'estimer la stabilité relative des différentes espèces formées et la détermination des énergies d'activation conduisant aux différents états de transition a permis d'établir une estimation des populations relatives des produits de la réaction. Les principales conclusions que l'on peut tirer de ces analyses sont les suivantes.

*En raison de la combinaison des interactions stériques et électroniques dues à la présence du groupement SiMe₃, et notamment de l'effet d'hyperconjugaison du silicium, un seul conformère est susceptible de favoriser une cyclisation (cf. courbe d'énergie Figure 32). Ce conformère n'est pas le plus stable thermodynamiquement. Il existe quatre états de transition distincts menant du réactif vers les produits. L'état de transition de plus basse énergie, conduisant au produit majoritaire, présente une conformation de type *pseudo*-chaise en accord avec le modèle proposé par Beckwith-Houk. Le second état de transition, par ordre croissant d'énergie, mène au produit minoritaire et présente une conformation de type *pseudo*-bateau en accord avec le modèle de Beckwith-Houk. Dans ces deux états de transition, la position équatoriale du groupe SiMe₃ par rapport au plan de base de la molécule est favorisée, notamment en raison des effets d'hyperconjugaison stabilisants de l'atome de silicium sur le radical. Le produit thermodynamiquement le plus stable correspond au produit minoritaire. Les populations relatives des produits, calculées sur la base d'un modèle faisant intervenir un seul conformère « réactif », sont en excellent accord avec les sélectivités expérimentales.*

La même stratégie a été adoptée pour étudier la réaction de cyclisation impliquant les fonctions hydroxyle et méthyle. Notre étude a porté essentiellement sur la détermination et la caractérisation des différents états de transitions et produits possibles. La plus petite taille des groupements OH et CH₃ conduit à des interactions stériques moins importantes et nous avons donc envisagé l'ensemble des conformations possibles ($2^3 = 8$ conformations). Les structures ainsi que les énergies relatives des différents stéréoisomères ont été calculées et confrontées aux données expérimentales.

Conformément aux résultats expérimentaux, le produit *cis-cis* **196** constitue l'espèce majoritaire, tandis que le produit *trans-cis* **197** est minoritaire. Cependant, un troisième produit cyclisé *trans-trans* est attendu par les méthodes de calcul, qui n'est pas observé expérimentalement.

Dans le cas du groupement méthyle, les calculs prévoient une sélectivité élevée, contraire à l'expérience. Ceci peut être dû au modèle trop simple de calcul des populations relatives des produits de réaction, qui impliquent comme seul paramètre les énergies relatives des

différents états de transition. *Contrairement aux réactions impliquant le groupe SiMe₃, plusieurs conformations réactives, d'énergies différentes, peuvent conduire au processus de cyclisation. La prise en compte des populations relatives de ces conformères réactifs apparaît donc nécessaire pour améliorer la concordance entre la théorie et l'expérience.*

Il apparaît donc nécessaire d'effectuer une analyse et une caractérisation exhaustive de toutes les conformations possibles des espèces réactives mises en jeu, afin de bâtir un modèle plus fiable de calcul des populations relatives des produits.

III. 4. CONCLUSION

La cyclisation radicalaire des sulfones allyliques insaturées comportant une fonction allylsilane s'effectue avec un très haut niveau de stéréocontrôle et avec des temps de réactions courts, même à basse température. Le silylcyclopentane issu de la cyclisation possède une stéréochimie *trans*(C₁-C₂)-*cis*(C₁-C₅), en accord avec les modèles de Beckwith-Houk. Une étude comparative a été menée avec différents groupements en position allylique (H, Me, OH, OCOF₃ et OTBDMS), montrant notamment que les dérivés possédant un alcool allylique donnent les cyclopentols correspondants avec une stéréochimie *cis*(C₁-C₂)-*cis*(C₁-C₅), offrant ainsi un accès aux stéréoisomères complémentaires de ceux obtenus avec les analogues silylés. Les calculs de mécanique quantique effectués à différents niveaux (empirique, *ab initio* et DFT) sont en bon accord avec les résultats expérimentaux pour le substrat silylé et ont montré que la sélectivité de la réaction peut s'expliquer par l'existence d'un unique conformère « réactif » menant à un produit cyclisé, de part les effets stériques du groupement silylé et l'effet d'hyperconjugaison du radical β-silylé.

- CHAPITRE IV -

Addition de radicaux électrophiles

sulfonyles $\text{RSO}_2\cdot$ et thiyles $\text{RS}\cdot$

sur les 3-silylhepta-1,6-diènes et dérivés

IV. 1. SÉLÉNOSULFONYLATION DES HEPTA-1,6-DIÈNES

IV. 1.1. Addition/cyclisation de radicaux sulfonyles sur des diènes -1,6. Cas des systèmes maloniques

Une variante de la méthode précédente, utilisant le *para*-toluène-phénylsélenosulfonate Ts-SePh en quantité stoechiométrique dans un processus d'addition/cyclisation/couplage, peut s'appliquer à des diènes plus simples comportant deux oléfines terminales. Cette réaction est intéressante, car elle permet non seulement de créer une liaison C-C et deux centres sp³, mais aussi d'introduire deux fonctionnalités différentes dans la molécule en une seule étape.

Cette chimie s'applique aussi avec succès avec le bromure de sulfonyle Ts-Br. L'étape de transfert de chaîne possède une vitesse suffisante qui permet la cyclisation du radical alkyle formé initialement. Avec l'iodure de sulfonyle Ts-I, cette étape de transfert s'effectue trop rapidement pour obtenir une cyclisation efficace, tandis que le chlorure Ts-Cl nécessite des conditions spéciales telles que l'utilisation de sels de cuivre.

Dans ce domaine, Bertand et coll.¹³³ ont rapporté l'addition de Ts-Br sur des diallylmalonates et des allylméthallylmalonates. Il ressort de cette étude que la cyclisation s'effectue selon un mode 5-*exo*-trig et avec une stéréosélectivité élevée, *cis:trans* >90:<10 (Schéma 89).

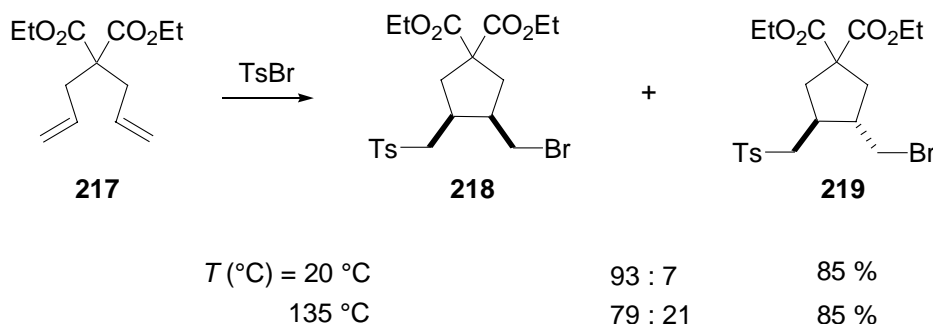


Schéma 89. Addition de Ts-Br sur le diallylmalonate d'éthyle

Il est important de noter que la stéréosélectivité est beaucoup plus faible dans le cas général. À titre de comparaison, ce rapport *cis:trans* est de 80:20 à 20 °C avec le diallyléther, et de 75:25 en série diallylamine à cette même température. Le fait que les substrats dérivés des esters maloniques conduisent à de meilleures stéréosélectivités s'explique par la présence d'un substituant encombrant en position axiale sur le carbone en β du radical, qui défavorise l'état de transition chaise en raison d'une interaction 1,3-diaxiale (Figure 41).

¹³³ De Riggi, I.; Surzur, J.-M.; Bertrand, M.-P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 46, 15, 5285.

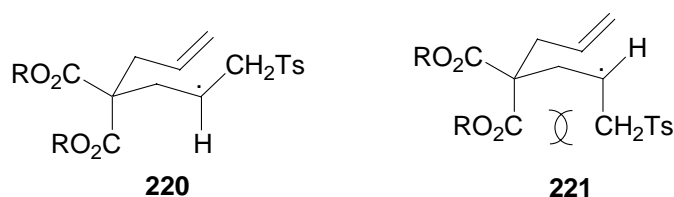


Figure 41. Déstabilisation de l'état de transition **221** par une interaction 1,3-diaxiale en série malonique

Parallèlement, Simpkins¹³⁴ a décrit l'addition de Ts-SePh sur différents diènes (Schéma 90). Ainsi, la sélénosulfonylation du même diène **217** s'effectue avec une très haute régio- et stéréosélectivité, contrairement au substrat **223** ne présentant plus cette interaction 1,3-diaxiale. Enfin, dans le cas du dérivé de l'indole **225**, la cyclisation n'a pas lieu sur la double liaison plutôt riche de l'indole (en raison de l'aromaticité du système) car seul le produit d'addition de Ts-SePh est observé.

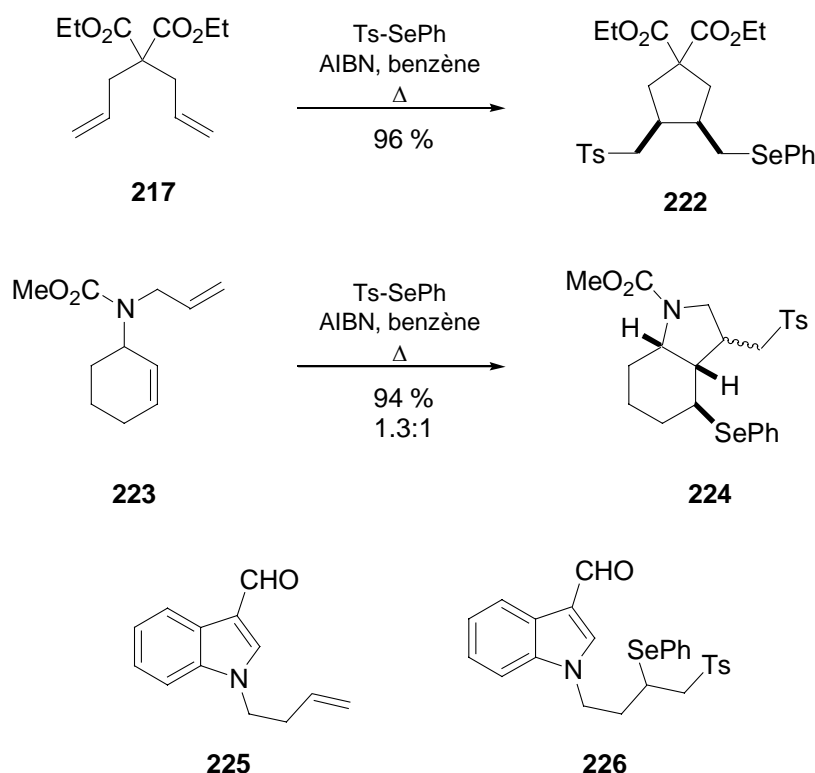


Schéma 90. Sélénosulfonylation de diènes

¹³⁴ Brumwell, J. E.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7, 1219.

IV. 1. 2. Effets polaires, stabilisation du radical après addition et vitesse de cyclisation 5-*exo-trig*: les facteurs du régiocontrôle

Dans le cas des composés dissymétriques tels que l'allylméthallylmalonate **227**, on observe une très haute régiosélectivité lors de l'addition en faveur de la double liaison la plus substituée (Schéma 91). Cette sélectivité peut s'expliquer en partie par des effets polaires (cf. Chap I. 4. 2.), qui favorisent l'attaque du radical électrophile Ts[•] sur la double liaison la plus riche, c'est-à-dire la plus substituée. D'autre part, l'addition et la β-fragmentation de ce radical sur une oléfine sont des étapes réversibles, dont les constantes de vitesses sont affectées par la stabilisation du radical après addition. Dans ce cas, la vitesse de β-fragmentation¹³⁵ du radical **230** est un peu plus faible que celle du radical **233** car la substitution du radical augmente sa stabilité.

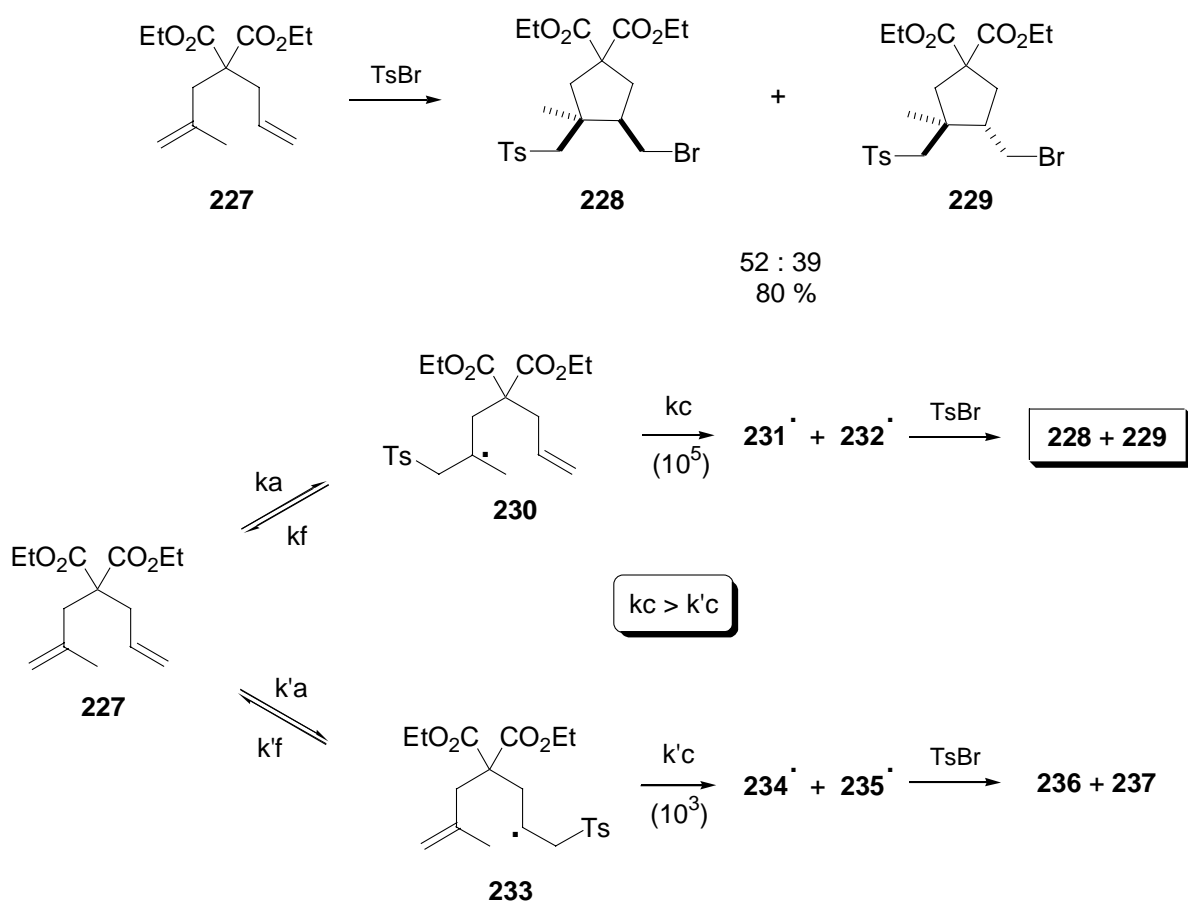


Schéma 91. Addition de Ts sur l'allylméthallylmalonate **227**

Mais la raison principale expliquant ici la régiosélectivité du processus est l'étape de cyclisation, qui est cinétiquement déterminante. En effet, la présence d'un groupement

¹³⁵ Timokhin, V. I.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. P.; Chatgililoglu, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3532.

méthyle supplémentaire sur l'une des doubles liaisons a pour conséquence de diminuer considérablement la vitesse de cyclisation 5-*exo*-trig (constantes de vitesses du radical 5-méthyl-hex-5-ényle $k_{5\text{-}exo\text{-}trig} = 6,1 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$; $k_{6\text{-}endo\text{-}trig} = 9,0 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$). La formation de **228** et **229** quasi exclusive indique que $k_c > k'c$ et que $k'c < k'f$. La formation d'un produit à six chaînons n'est pas observée (cyclisation 6-*endo*-trig).

Il est important de noter que les effets polaires ne dirigent pas à eux seuls les processus radicalaires dans les cyclisations 5-*exo*-trig (Figure 42). La stabilité du radical formé après addition peut aussi jouer un rôle fondamental dans le contrôle de la régiochimie de la réaction. L'exemple le plus marquant est celui de l'acrylamide **239**¹³⁶ où l'addition s'effectue de façon régiosélective sur la double liaison la plus pauvre en électrons car le radical est stabilisé par le groupement carbonyle et diminue ainsi la vitesse de β -fragmentation. Les vitesses de cyclisation étant approximativement égales, c'est la vitesse réduite de β -fragmentation qui contrôle le processus.

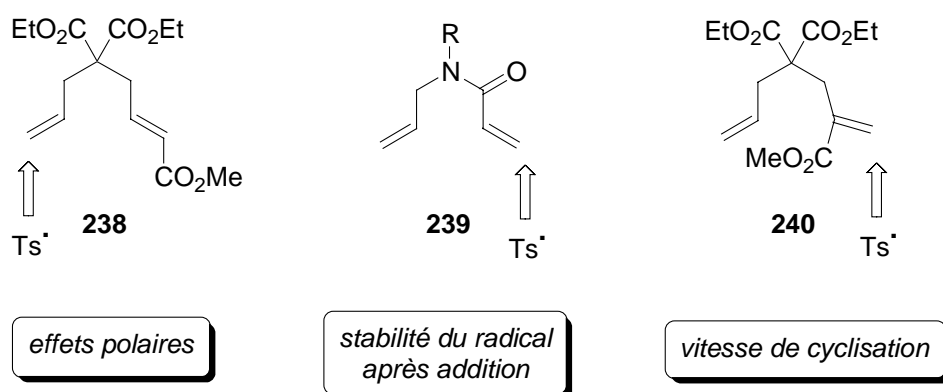


Figure 42. Les facteurs du régiocontrôle

Enfin, dans le cas du dérivé malonique **240**, deux explications peuvent être invoquées pour expliquer la régiochimie de l'addition. La première est comme précédemment la stabilisation du radical par la fonction ester après addition qui réduit la vitesse de β -fragmentation. Mais c'est surtout la vitesse de cyclisation 5-*exo*-trig qui contrôle le processus ainsi que nous l'avons détaillé dans le cas de l'allylméthallylmalonate **227**, en raison de la substitution de l'oléfine.

¹³⁶ De Riggi, I.; Gastaldi, S.; Surzur, J.-M.; Bertrand, M.-P.; Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6118.

IV. 2. SÉLÉNOSULFONYLATION DES 3-SILYLHEPTA-1,6-DIÈNES

IV. 2. 1. Diènes comportant deux oléfines terminales

IV. 2. 1. 1. *Discussion*

En résultat de ce qui a été énoncé précédemment, quelle peut être l'issue de la sélénosulfonylation des 3-silylhepta-1,6-diènes ?

Si l'on considère les effets polaires mis en jeu, l'addition du radical devrait plutôt avoir lieu sur l'oléfine de l'allylsilane. Après addition, le radical formé est stabilisé par effet β du silicium, diminuant la vitesse de β -fragmentation. En ce qui concerne les vitesses de cyclisation, elles sont à priori très proches. Aussi, en addition des effets polaires et de la stabilisation du radical formé, la régiosélectivité devrait être en faveur d'une addition sur l'allylsilane.

Du point de vue de la stéréochimie, le produit majoritaire de la cyclisation sera certainement *trans*(C₁-C₂)-*cis*(C₁-C₅), en conséquence des résultats obtenus lors de l'allylation radicalaire avec les substrats **182** et **183** (cf. Tableau 7), où un stéréocontrôle -1,2 et -1,5 quasi total avait été obtenu à basse température.

IV. 2. 1. 2 *Résultats*

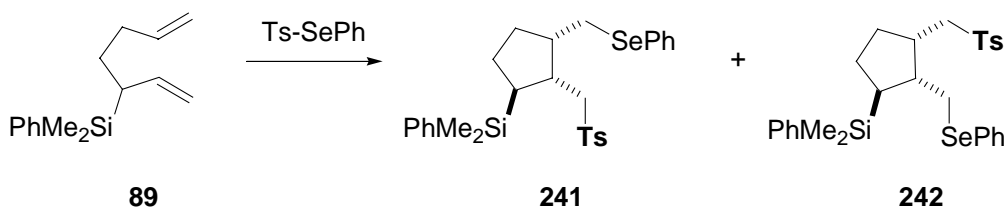
Afin de répondre à ces questions, le substrat **89**, comportant uniquement la fonction allylsilane, a été traité dans une première expérience par une quantité stoechiométrique de Ts-SePh, selon des conditions thermiques: AIBN, reflux du benzène (Tableau 15). On observe alors principalement la formation de deux produits séparables **241** et **242**, dans un rapport 38:62.

L'analyse structurale de ces composés a nécessité les expériences de RMN 1D et 2D classiques: proton, carbone, DEPT 135, COSY et HSQC et l'attribution certaine des protons CH₂SePh a pu être confirmée par des corrélations 2D ¹H-⁷⁷Se, permettant ainsi d'identifier clairement la régiochimie des deux produits isolés. Il est apparu que les produits isolés sont des régioisomères. Leur stéréochimie relative a ensuite été élucidée par des expériences NOESY. Une tâche de corrélation entre les protons CH₂SePh et CH₂Ts montre sans ambiguïté, pour chacun des deux produits, que les deux groupements sont *cis* l'un par rapport à l'autre (Tableau 15, voir en annexe la partie: Attribution structurale des silylcyclopentanes fonctionnalisés par sélénosulfonylation).

Le produit majoritaire est donc le substrat **242**, possédant la fonction sulfone résultante de l'attaque sur la double liaison la plus dégagée, et le composé **241**, de l'attaque sur la double liaison de l'allylsilane. Après avoir caractérisé les produits formés, le ratio entre ces produits à partir du brut réactionnel en RMN ^1H a pu être établi: **241:242** : 38:62 (Tableau 15, Entrée 1).

Lorsque l'on réalise la réaction à température ambiante, 24 °C, et sous irradiation, le rapport entre **241** et **242** change, et on voit la proportion en produit **242** diminuer: **241:242** : 45:55, isolés avec un rendement global de 63 % (Entrée 2). Lors de cette expérience on observe la formation d'un autre produit (CCM) qu'il n'est cependant pas possible de caractériser. Enfin, à une température de - 70 °C, on isole uniquement le produit **241** après chromatographie avec 58 % de rendement.

Tableau 15. Sélénosulfonylation du diène **89**

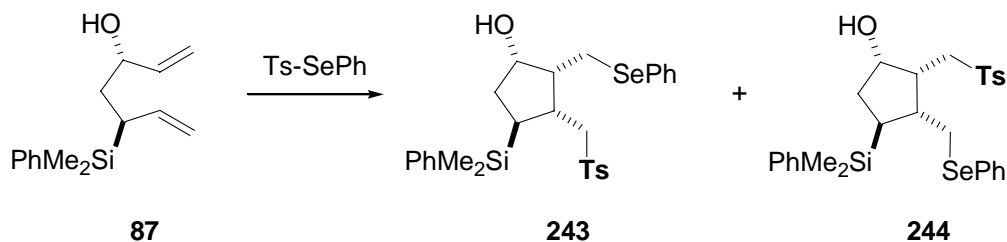


Entrée	Solvant	T (°C)	Système	t (h)	241:242 ^a	Rdt (%) ^b
1	C ₆ H ₆	80	AIBN	6	38:62	53
2	C ₆ H ₆	24	hν	4	45:55	63
3	CH ₂ Cl ₂	- 70	hν	5	90:10	58

^a rapport déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel; ^b rendement total en produits isolés

La même étude a été effectuée pour le substrat **87** qui comporte une fonction allylsilane et un alcool allylique (Tableau 16). Comme précédemment, on isole seulement deux produits identifiables, correspondant à deux régioisomères de stéréochimie identique. À 80 °C, c'est l'attaque sur la double liaison de l'alcool allylique qui est privilégiée, **243:244** : 25:75 (Tableau 16, Entrée 1), tandis qu'à - 70 °C, elle se fait très majoritairement sur l'allylsilane, **243:244** : 88:12 (Entrée 3).

Tableau 16. Sélénosulfonylation du diène **87**

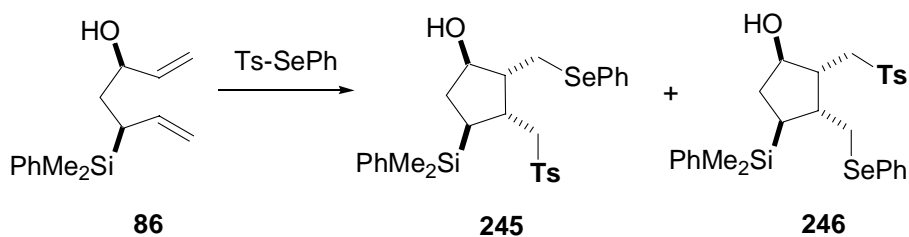


Entrée	Solvant	T (°C)	Système	t (h)	243:244 ^a	Rdt (%) ^b
1	C ₆ H ₆	80	AIBN	6	25:75	49
2	C ₆ H ₆	24	hv	1,5	55:45	70
3	CH ₂ Cl ₂	- 70	hv	5	85:15	87

^a rapport déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel; ^b rendement total en produits isolés

Le même type de substrat, épimère au niveau du carbone portant la fonction alcool, confirme la tendance, et les rapports s'inversent entre 80 °C et – 70 °C (Tableau 17). Au reflux du benzène, le rapport **245:246** est 11:89 et s'inverse presque complètement à – 70 °C dans le dichlorométhane, **245:246** 90:10. On note qu' à 80 °C, on observe la formation de plusieurs produits secondaires qu'il s'est avéré impossible d'isoler et de caractériser.

Tableau 17. Sélénosulfonylation du diène **86**



Entrée	Solvant	T (°C)	Système	t (h)	245:246 ^a	Rdt (%) ^b
1	C ₆ H ₆	80	AIBN	3,5	11:89	50
2	CH ₂ Cl ₂	- 70	hv	5	90:10	61

^a rapport déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel; ^b rendement total en produits isolés

D'autre part, il a été possible d'isoler un produit intermédiaire **247** résultant de l'addition de Ts-SePh sur la double liaison de l'allylsilane en effectuant la réaction à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ce piégeage s'effectue probablement via un état de transition de type Felkin-Anh, la stéréochimie relative des deux centres étant *syn* (cf. § I. 4. 3. 3.). Ceci montre qu'à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, la cyclisation est assez lente et que le transfert d'atome devient compétitif. Il n'a toutefois pas été possible d'effectuer une réaction d'élimination avec les fluorures afin de prouver cette stéréochimie car le produit **247** n'est pas formé de manière reproductible.

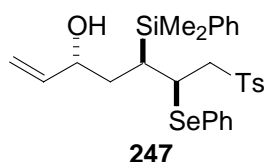
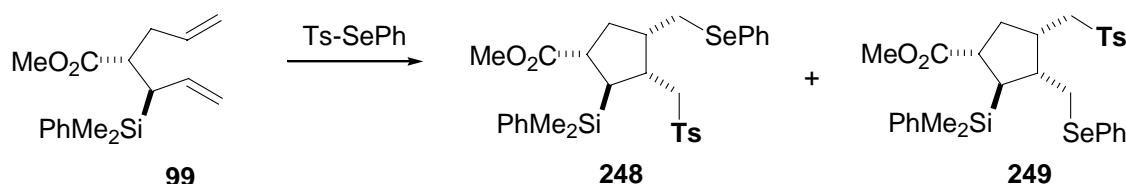


Figure 43. Produit d'addition intermédiaire

Un dernier exemple, avec le substrat **99** possédant une fonction ester, donne des résultats similaires en fonction de la température (Tableau 18). On note que la réaction est très propre à basse température. Des traces d'un autre produit (autre diastéréoisomère ?) sont observées lorsqu'on effectue la réaction à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, mais il n'est pas possible de l'identifier car il n'est pas isolable (Entrée 1).

Tableau 18. Sélénosulfonylation du diène **99**



Entrée	Solvant	$T\text{ (}^{\circ}\text{C)}$	Système	$t\text{ (h)}$	248:249 ^a	Rdt (%) ^b
1	C_6H_6	80	AIBN	3	38:62	92
2	C_6H_6	24	hv	1	56:44	86
3	CH_2Cl_2	24	hv	1	53:47	85
4	CH_2Cl_2	-70	hv	1,3	77:23	80

^a rapport déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel; ^b rendement total en produits isolés

On observe aussi qu'il n'y a pas d'effets de solvant, puisque les rendements et les sélectivités ne sont pas affectés lorsque l'on effectue la réaction dans le benzène ou bien dans le dichlorométhane (Entrées 2 et 3).

Enfin, la structure du composé **248** a pu être confirmée par le cliché de diffraction des rayons X suivant (Figure 44).

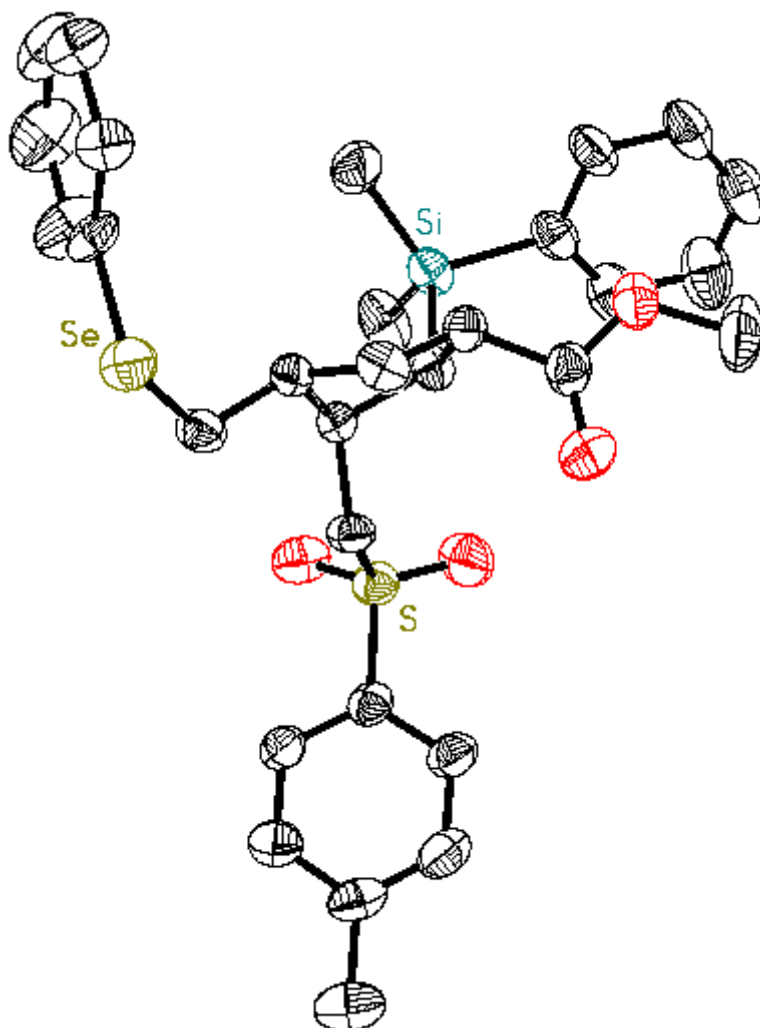


Figure 44. Cliché de diffraction des rayons X du composé **248**

IV. 2. 1. 3. Non-réversibilité de la cyclisation. Rationalisation du régio- et stéréocontrôle

Une étude sur la réversibilité du processus de cyclisation a été réalisée, afin de déterminer si le régioisomère obtenu à haute température (thermodynamiquement plus stable ?), pouvait provenir du régioisomère obtenu à basse température. Dans ce but (Schéma 92), il convient donc de générer le radical **250** et d'observer dans les conditions de cyclisation si l'on observe l'apparition d'un autre produit, diastéréoisomère ou régioisomère.

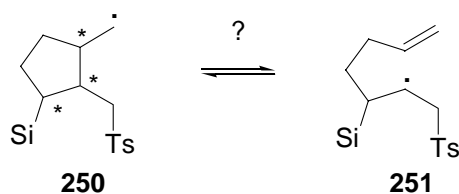


Schéma 92. Réversibilité de la cyclisation ?

Ainsi, différentes méthodes ont été employées pour générer ce radical (Schéma 93). Lorsque l'on place le produit d'addition/cyclisation/piégeage **248** obtenu à basse température en présence d'une quantité catalytique de Ts-SePh (0.15 équivalent) à température ambiante et sous irradiation pendant 3 heures, le produit **248** est retrouvé inchangé. De même, lorsque ce radical est généré avec le ditributylétain en présence de di-*tert*-butylhyponitrite à 80 °C, on observe seulement le composé de départ. Enfin, lorsque le substrat **184b** est mis en présence de Ts-SePh, aucun produit d'ouverture ni le diastéréoisomère **185b** ne sont observés.

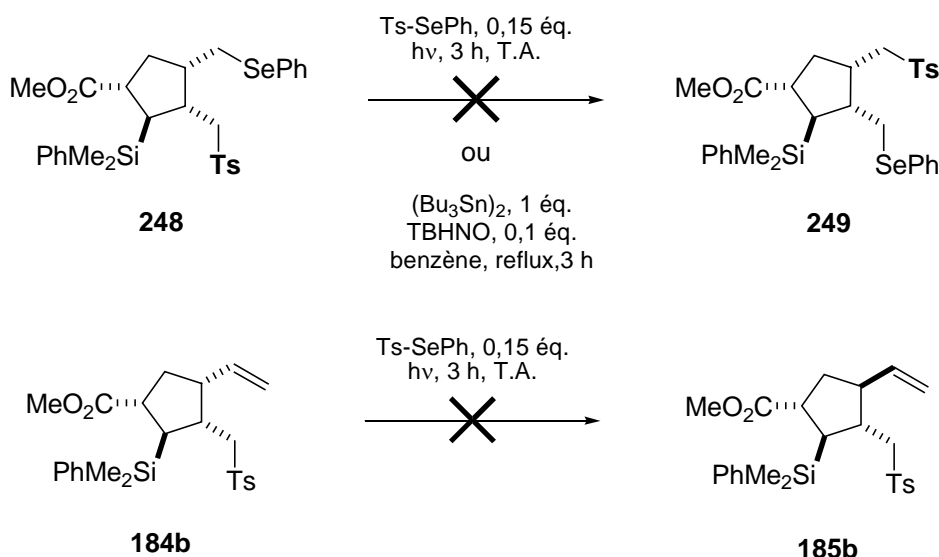


Schéma 93. Non-réversibilité de la cyclisation 5-*exo*-trig avec les 3-silylhepta-1,6-diènes

La non-réversibilité du processus est peu surprenante. La constante de vitesse d'ouverture du cycle d'un radical de type méthylcyclopentane n'est pas connue mais est certainement très faible. D'autre part, le radical **251** formé après ouverture est peu stabilisé.

Une étude similaire a été effectuée par Stork,¹³⁷ au cours d'une étude sur la réactivité des radicaux allyliques. La cyclisation des deux isomères **252** ou **253** comportant un atome de brome en position allylique conduit à la formation de trois produits **254**, **255** et **256**, dans les

¹³⁷ Stork, G.; Reynolds, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6911.

mêmes proportions 59:31:10 (Schéma 94). La cyclisation 5-*exo*-trig est prépondérante et curieusement, c'est l'isomère *trans* qui est majoritaire.

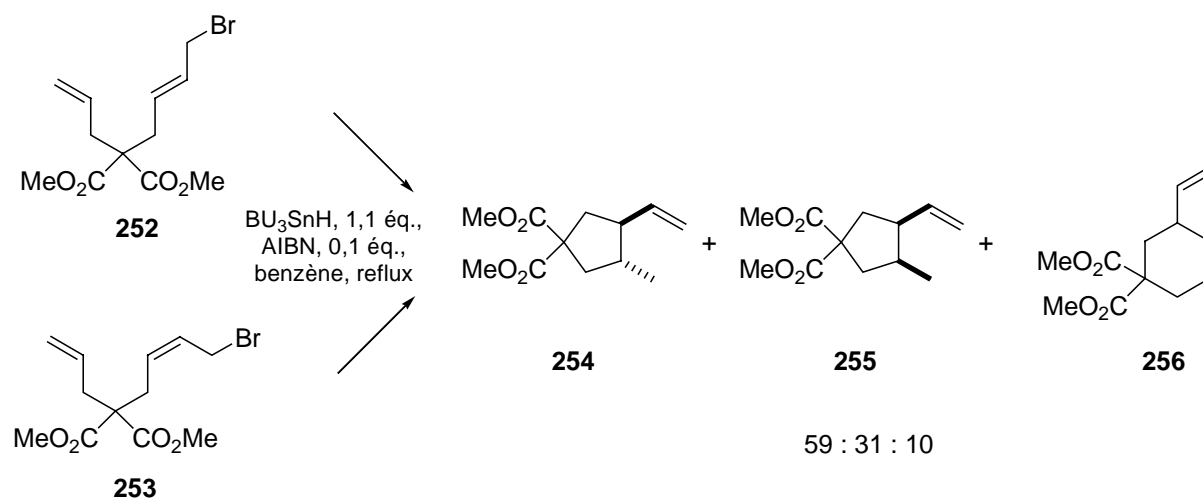


Schéma 94. Cyclisation radicalaire des bromures allyliques **252** et **253**

De manière à déterminer si la cyclisation est sous contrôle cinétique ou thermodynamique, les substrats **257** (sous forme d'un mélange *trans:cis* 5:95) et **258** (sous forme d'un mélange *trans:cis* 93:7) ont été placés indépendamment dans les conditions réactionnelles de cyclisation (Schéma 95). Après la réaction, un mélange des trois produits est observé dans le cas du substrat **257**, mais seulement de faibles quantités de **254** et **256** sont formées (**254+255+256** 10:87:3). Pour le substrat **258**, seule une faible quantité de l'isomère **255** est formée en faveur du produit *trans* (**254+255+256** 95:5:0). Ainsi, si la réversibilité de la réaction est réelle, elle est juste mesurable. Il faut ajouter ici que la stabilité du radical allylique formé est importante.

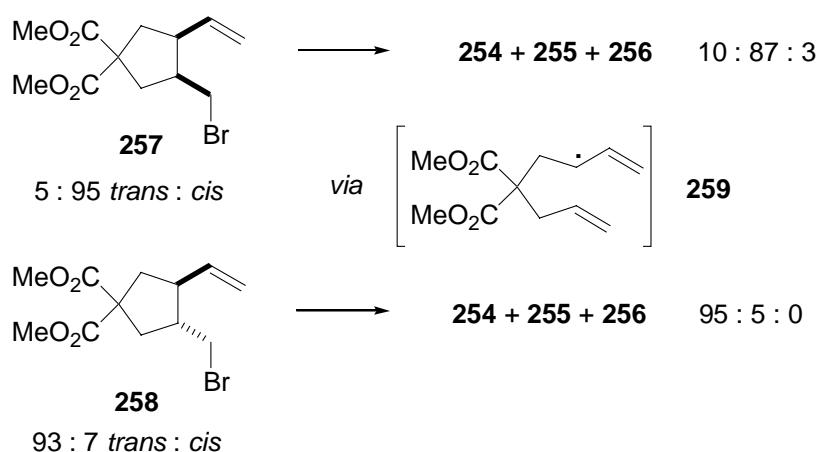


Schéma 95. Réversibilité de la cyclisation des bromures allyliques **257** et **258**

En conséquence des discussions et des résultats précédents, nous pouvons donc rationaliser la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de sélénosulfonylation à partir des 3-silylhepta-1,6-diènes de la manière suivante (Schéma 96). La stéréochimie des produits majoritaires formés, de type **241** et **242**, s'explique par les modèles de Beckwith et Houk et proviennent d'un état de transition de type chaise dans lequel le groupement silylé occupe une position *pseudo*-équatoriale, donnant ainsi accès à des composés de stéréochimie *trans-cis*. La régiosélectivité du processus est quant à elle dépendante de la température de réaction ainsi que nous l'avons observé.

À basse température (- 70 °C), l'attaque du radical électrophile sulfonylé s'effectue majoritairement sur la double liaison riche en électrons de l'allylsilane ($k_1 > k'_1$, effets polaires). Le radical β -silylé **262[‡]** qui est alors généré est stabilisé par effet β du silicium à l'état de transition et diminue ainsi la vitesse de β -fragmentation ($k_{-1} < k'_{-1}$). Ce sont donc vraisemblablement ces deux effets qui s'additionnent en faveur de la formation du régioisomère **242** (jusqu'à 9:1).

À plus haute température (+ 80 °C), il convient de considérer aussi que la vitesse de cyclisation du radical **260[‡]** est probablement un peu plus importante que celle du radical β -silylé **262[‡]** ($k'_c > k_c$), puisque ce dernier est stabilisé et donc moins réactif. À cela peuvent aussi s'ajouter des effets stériques, en faveur de l'addition du radical sulfonylé sur la double liaison la moins encombrée.

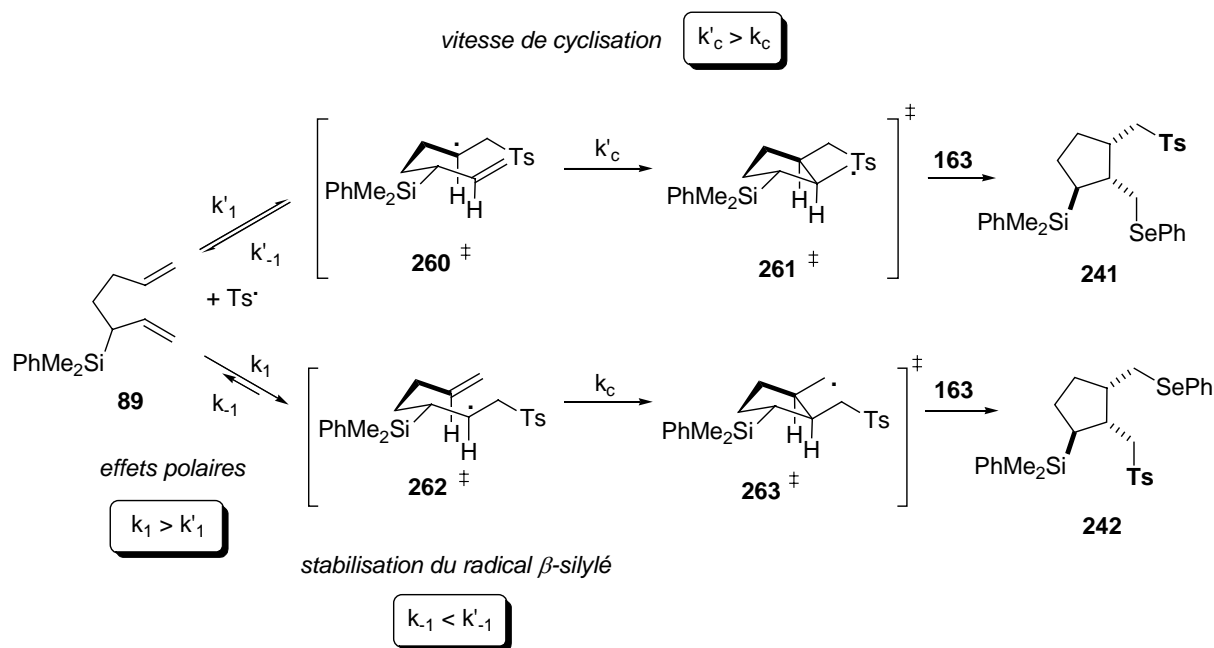


Schéma 96. Rationalisation du régio- et du stéréocontrôle

IV. 2. 2. Systèmes comportant une oléfine disubstituée

IV. 2. 2. 1. *Préparation*

Nous avons ensuite tenté d'étendre la méthodologie en utilisant des substrats plus fonctionnalisés, comportant une oléfine disubstituée. L'addition s'effectuant de façon régiosélective à basse température sur la double liaison riche de l'allylsilane, on devrait pouvoir contrôler totalement la régiosélectivité de l'attaque de Ts' en substituant l'autre oléfine.

L'accès à de tels précurseurs a été envisagé d'une manière très directe, grâce à une réaction de dimérisation et de carbosilylation de 1,3-butadiènes catalysée par le Ni (0).¹³⁸ Nous avons ainsi pu préparer les allylsilanes fonctionnalisés **264** et **265** en une seule étape, respectivement à partir de l'isoprène et du butadiène, avec des rendements de 53 et 70 % (Schéma 97). La réaction est non seulement régiosélective mais également stéréosélective.

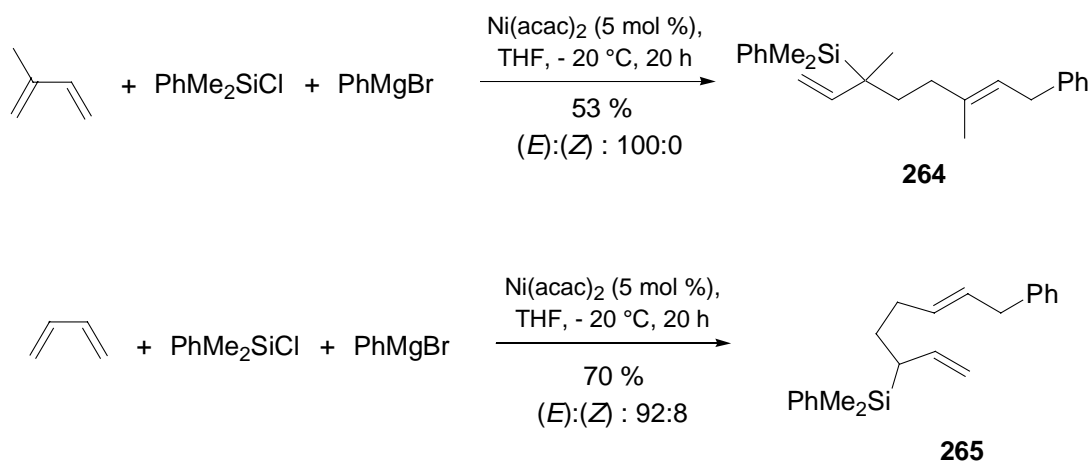


Schéma 97. Préparation des allylsilanes **264** et **265** par carbosilylation-dimérisation

Le mécanisme proposé par Kambe et coll. est résumé dans le schéma 98. La réduction du complexe Ni(acac)₂ par le réactif de Grignard RMgX libère le métal au degré d'oxydation 0, Ni⁰, qui réagit avec le butadiène et le réactif de Grignard pour donner le complexe η¹,η³-octadiényl-nickel **266**, via un complexe η³,η³-octadiényl-nickel **267** ou son isomère η¹,η³. Le complexe **267** réagit ensuite avec le chlorosilane en position γ allylique pour former le complexe allylique **268**. L'élimination réductrice subséquente de **269** forme ainsi le produit de couplage et régénère le métal au degré d'oxydation 0 pour compléter le cycle catalytique.

¹³⁸ Terao, J.; Oda, A.; Ikumi, A.; Nakamura, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 3412.

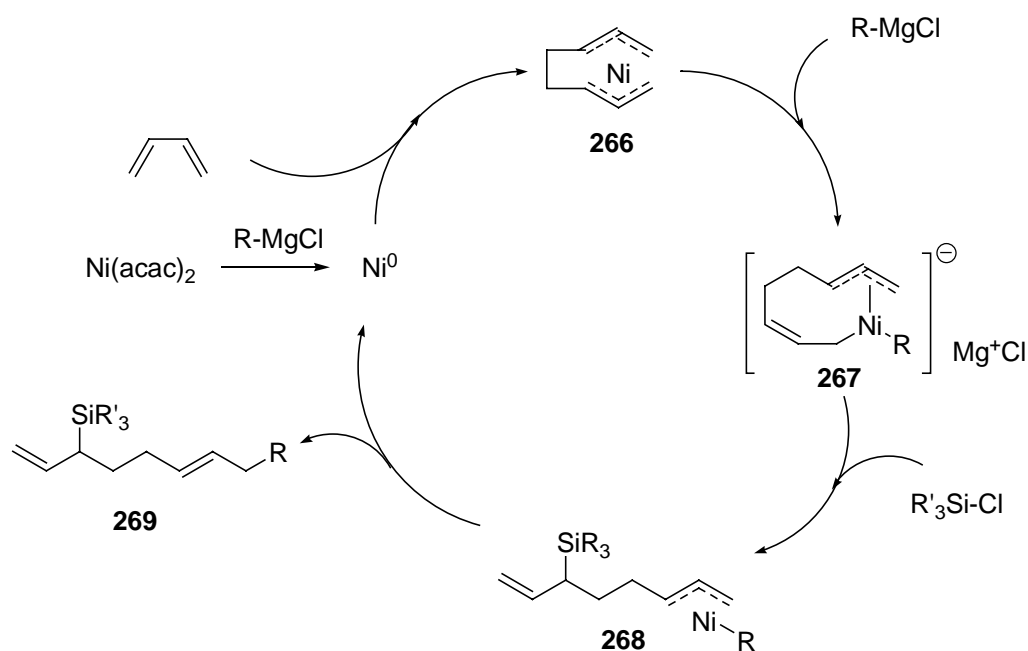


Schéma 98. Mécanisme réactionnel de la dimérisation-carbosilylation

IV. 2. 2. 2. Résultats

Le substrat **264** a été traité par Ts-SePh dans des conditions radicalaires. Cependant, aucun produit d'addition 5-*exo* ou 6-*endo*-trig n'a pu être observé. Seuls quelques sous-produits apolaires non identifiants ont pu être observés (Schéma 99).

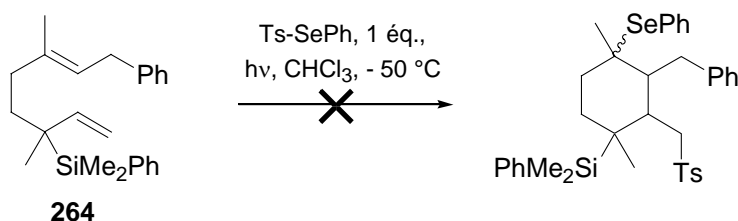


Schéma 99. Tentative de cyclisation du substrat **264** par sélénosulfonylation

Dans le cas du dérivé **265** (Schéma 100), soumis aux conditions de cyclisation avec une quantité stoechiométrique de Ts-SePh, on isole un mélange de produits inséparables. On observe notamment en RMN ^1H l'apparition d'un multiplet à 5,5 ppm, corrélé à un carbone de déplacement chimique, $\delta \approx 130$ ppm, qui n'appartient pas au produit attendu **270**.

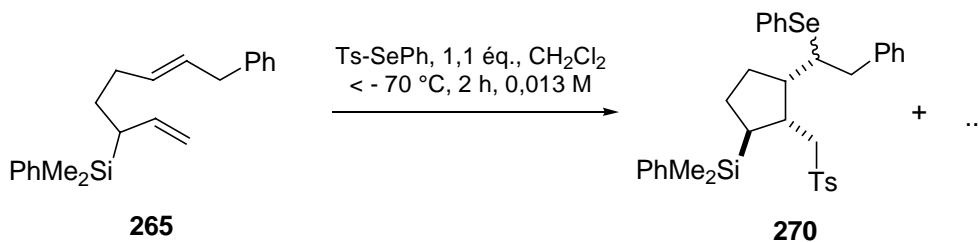


Schéma 100. Cyclisation 5-*exo*-trig avec le substrat **265**

D'autre part, lorsque l'on effectue la réaction de cyclisation en concentrant le milieu réactionnel et avec deux équivalents de Ts-SePh, on isole 35 % de produit **272**, résultant de l'addition du radical Ts \cdot puis de la β -élimination de PhMe $_2$ Si \cdot (Schéma 101). Ce type d'élimination est généralement observable avec des organosilanes présentant un groupement (Me $_3$ Si) $_3$ Si \cdot (cf. § I. 4. 2.). La formation de ce produit **272** implique probablement que l'intermédiaire **271** existe dans une conformation préférentielle telle que c'est la liaison C-Si qui se trouve alignée avec l'orbitale du radical et non pas la liaison C-Ts.

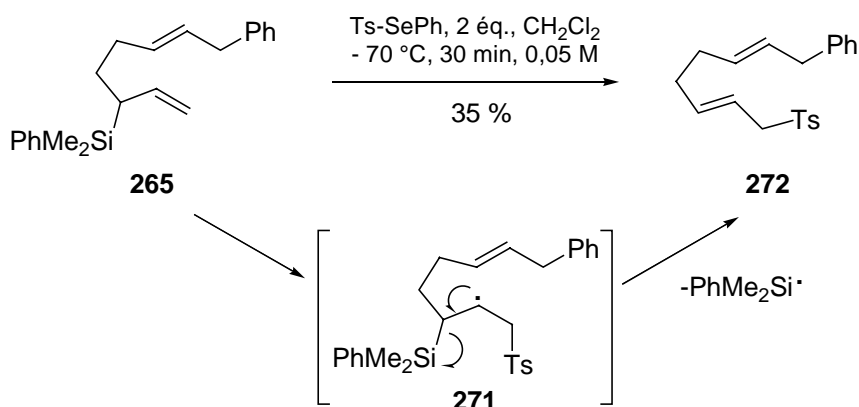


Schéma 101. β -fragmentation du groupement silylé PhMe $_2$ Si

La formation du produit de cyclisation **270** a été démontrée en effectuant la désélenylation sur le mélange selon deux méthodes (Schéma 102). En premier lieu par élimination oxydative de SePh pour donner le composé insaturé **273**, puis ensuite par voie radicalaire avec l'hydrure de tributylétain pour donner le composé saturé **274**. Dans les deux cas, on obtient environ 25 % du produit souhaité à partir du mélange issu de la cyclisation.

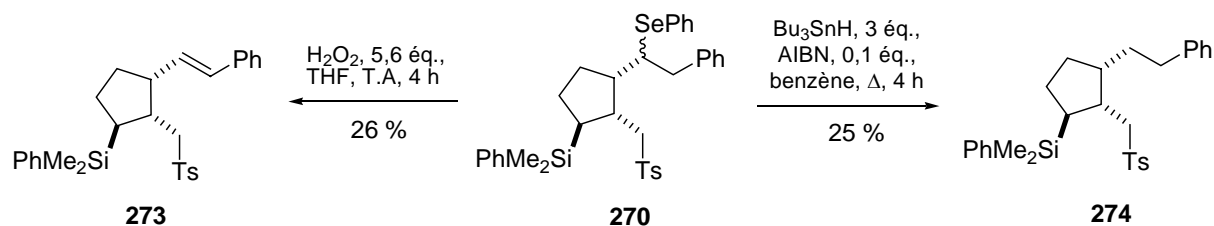


Schéma 102. Désélénylation du substrat **270**

IV. 2. 3. Autres systèmes

Enfin, il semblait intéressant d'envisager l'addition d'autres radicaux électrophiles de type X-Y (Ts-SePh) sur ces diènes et notamment le radical électrophile $\text{Cl}_3\text{C}^\cdot$, généré à partir de $\text{Cl}_3\text{C-Br}$. Toutefois, la coupure homolytique de la liaison C-Br est plus difficile que la liaison S-Se et requiert dans des conditions photochimiques l'emploi de métaux carbonyles tels que $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$.¹³⁹

Lorsque le substrat **87** est placé sous irradiation deux heures à + 10 °C (à - 70 °C, le composé de départ reste inchangé) en présence d'un excès de CCl_3Br (3 équ.) et d'une quantité catalytique de $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ (10 mol %) dans le dichlorométhane, on isole, après chromatographie, un tétrahydrofurane (Schéma 103) avec un rendement de 43 % (le rapport diastéréoisomérique n'est pas mesurable sur le brut). Il est très probable, étant donné la force de la liaison O-H (> 100 kcal.mol⁻¹), que le mécanisme soit plutôt ionique que radicalaire. Un autre essai dans le benzène avec un excès de CCl_3Br (10 équ.) a été tenté afin d'obtenir le tétrahydrofurane bromé mais on obtient toujours le tétrahydrofurane **275** précédent.

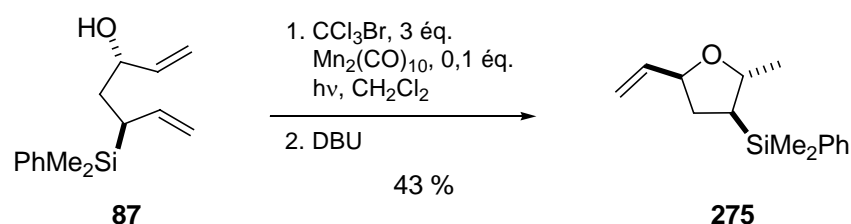


Schéma 103. Formation du tétrahydrofurane **275**

Plusieurs études ont déjà été réalisées sur les cyclisations électrophiles d'allylsilanes comportant une fonction hydroxyle.¹⁴⁰ Dans des conditions acides (*p*-TsOH, acide camphorsulfonique, CSA, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou TiCl_4), la protonation régiosélective de l'allylsilane

¹³⁹ Gilbert, B. C.; Kalz, W.; Lindsay, C. I.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F.; Whittaker, D. T. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1187. Huther, N.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2535.

¹⁴⁰ Akiyama, T.; Ishida, Y. *Synlett* **1998**, 1150.

créée une charge positive en β de l'atome de silicium (effet β , cf. § I. 1. 2.). Il s'en suit une cyclisation stéréosélective qui conduit au tétrahydrofurane (Schéma 104).

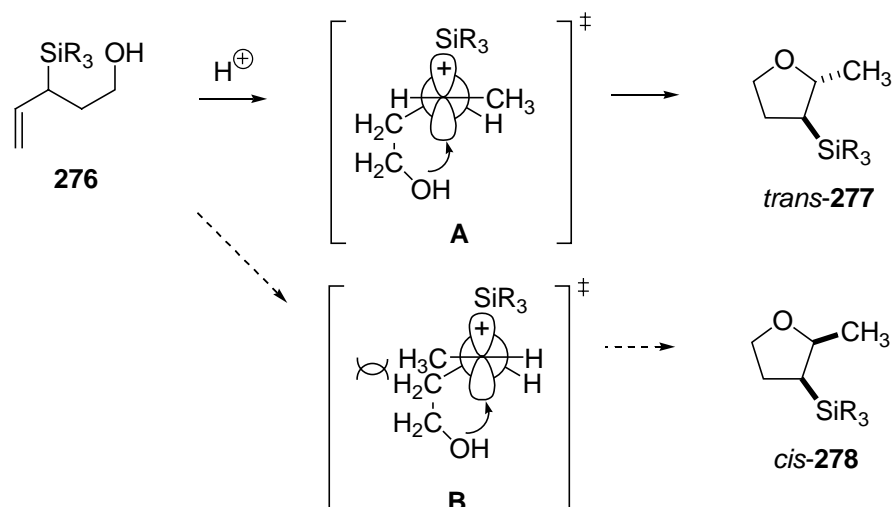


Schéma 104. Formation stéréosélective de tétrahydrofuranes par voie ionique

Appliqué à la cyclisation du substrat **87**, l'état de transition **A** conduit au composé de stéréochimie indiqué au schéma 103.

IV. 3. PRÉPARATION DE BICYCLES SOUFRÉS À PARTIR DES 3-SILYLHEPTA-1,6-DIÈNES

IV. 3. 1. Cascade radicalaire: addition/cyclisation 5-*exo*-trig/substitution homolytique intramoléculaire

Tout comme les radicaux sulfonyles $RSO_2\cdot$, les radicaux thiyles $RS\cdot$ s'additionnent de manière réversible sur les oléfines, et en présence de diènes non symétriques, des mélanges complexes de différents régioisomères sont formés. Le problème de régiosélectivité que nous avons soulevé dans le paragraphe précédent a pu être résolu avec les 3-silylhepta-1,6-diènes, en réalisant l'expérience soit à basse température, soit à haute température, donnant ainsi accès majoritairement à l'un ou l'autre des régioisomères souhaités. Toutefois, ce problème peut être contourné par l'utilisation d'un processus en cascade impliquant l'addition d'un radical thiyle sur une des deux oléfines, suivie d'une cyclisation 5-*exo*-trig, et d'une étape de terminaison par substitution homolytique intramoléculaire sur l'atome de soufre du thioéther (en remplacement de l'étape d'abstraction du sélénium), formant ainsi un bicyclic soufré (Schéma 104).¹⁴¹

¹⁴¹ Harrowven, D. C.; Hannam, J. C.; Lucas, M. C.; Newman, N. A.; Howes, P. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9345. Harrowven, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4443. Harrowven, D. C.;

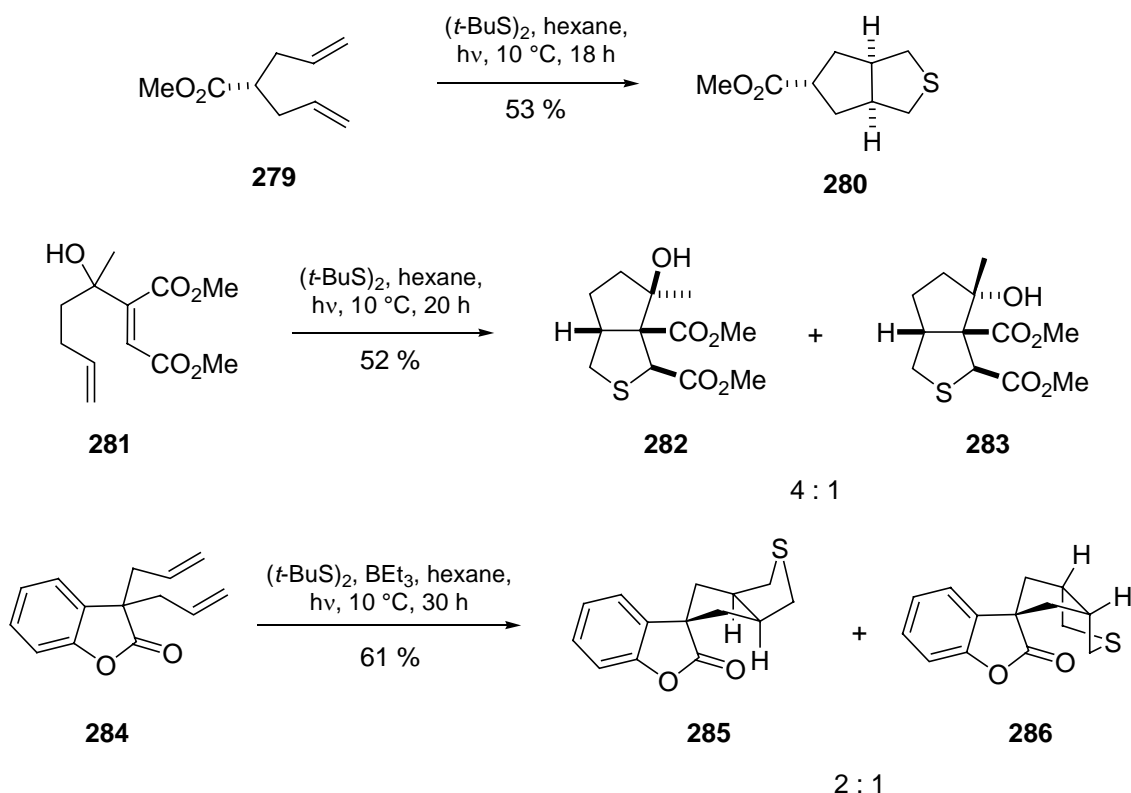


Schéma 104. Cocyclisation radicalaire de diènes 1,6- avec transfert d'atome de soufre

La valeur de la constante de vitesse pour la substitution homolytique intramoléculaire considérée n'est pas connue mais elle est probablement faible,¹⁴² en comparaison avec celle du modèle aliphatique **287**, $k = 2,7 \times 10^2 \text{ s}^{-1}$ à 25 °C ,¹⁴³ possédant le même groupe partant $t\text{-Bu}^\bullet$ (Schéma 105). Par contre, lorsque le groupe partant est un groupe thiyle $t\text{-BuS}^\bullet$, la cyclisation est très rapide, $k = 1,7 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ à 50 °C .¹⁴⁴

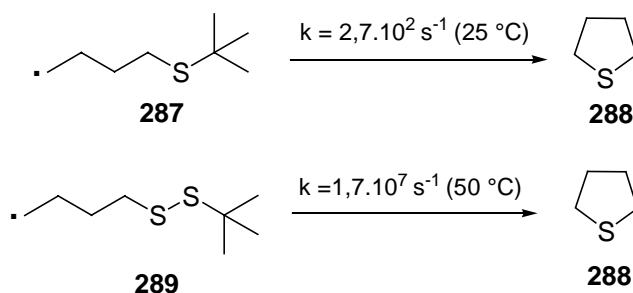


Schéma 105. Constantes de vitesses de cyclisation des sulfures **287** et **288**.

Influence du groupe partant

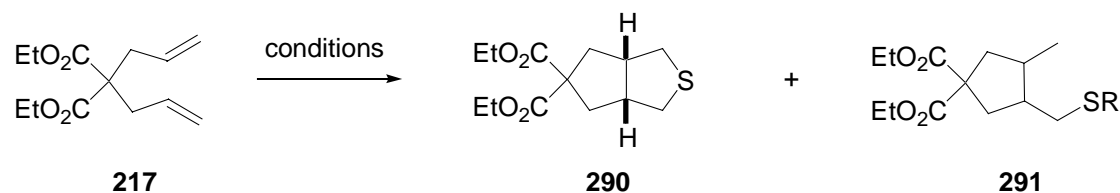
Hannam, J. C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9341. Harrowven, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 791.

¹⁴² Schiesser, C. H.; Wild, L. M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 42, 13265.

¹⁴³ Franz, J. A.; Roberts, D. H.; Ferris, K. F. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2256.

¹⁴⁴ Beckwith, A. L. J.; Duggan, S. A. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1994**, 1509.

C'est pourquoi les sous-produits de la réaction sont principalement des produits de piégeage intermédiaires non cyclisés de type **291** (Schéma 106). Cependant, en réalisant l'expérience avec une verrerie en quartz, la réaction est plus efficace et ces produits non-cyclisés ne sont plus observés. D'autre part, il a été montré que l'ajout de triéthylborane permet d'accélérer la réaction de manière significative.



	290	291	
			Rdt (%)
$(t\text{-BuS})_2$, hexane, hv, pyrex, + 10 °C, 48 h	40	22	2:1 <i>cis:trans</i>
$(t\text{-BuS})_2$, hexane, hv, quartz, + 10 °C, 5 h	73	-	
$(t\text{-BuS})_2$, Et ₃ B, THF, hv, pyrex, + 10 °C, 5 h	49	16	4:1 <i>cis:trans</i>
$(t\text{-BuS})_2$, Et ₃ B, hexane, hv, quartz, + 10 °C, 5 h	68	-	

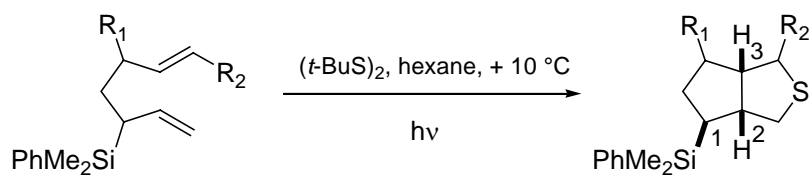
Schéma 106. Cocyclisation radicalaire de diènes 1,6- avec transfert d'atome de soufre.
 Comparaison de différentes conditions opératoires

IV. 3. 2. Application aux 3-silylhepta-1,6-diènes et dérivés

Les substrats utilisés pour la sélénosulfonylation ont aussi été utilisés dans le cadre de cette étude (Tableau 19). Les premiers essais ont été effectués dans une cellule en quartz thermostatée à + 10 °C, d'une capacité de 3 mL, soit 36 mg de diène silylé pour les substrats **89**, **86** et **87**. L'irradiation est réalisée par l'intermédiaire d'une lampe à mercure moyenne pression, située à 30 cm de la cellule. Les rendements sont compris entre 50 et 54 %, après seulement 3 heures d'irradiation (Tableau 19, Entrées 1, 2 et 3).

Il est possible de travailler sur des quantités plus importantes, de l'ordre de plusieurs centaines de milligrammes, en utilisant un tube en quartz de plus grande capacité. Les rendements sont même un peu meilleurs, 57 et 67 % pour **86** et **87**, avec des temps d'irradiation identiques (Entrées 2 et 3).

Tableau 19. Préparation des bicycles soufrés par cascade radicalaire



Entrée	Silane	Tps (h)	bicycle	Rdt (%) ^a
1	 89	3	 292	54 ^b
2	 86	3	 293	50 ^b /57 ^c
3	 87	3	 294	54 ^b /67 ^c
4	 264	5	-	-
5	 265	8	 295	58 ^c

^a rendement en produit isolé après purification par chromatographie sur gel de silice; ^b expérience réalisée dans une cellule en quartz de faible capacité; ^c expérience réalisée dans un tube en quartz

Dans le cas du substrat **264**, la réaction n'a pas donné de produits clairement identifiables, à l'image de ce qui avait été observé pour la sélénosulfonylation (Entrée 4). Le dérivé **265** conduit par contre au bicyclic attendu sous forme de deux diastéréoisomères, dans un rapport 2:1 au niveau du carbone portant le groupement benzyle, avec un rendement convenable de 58 % (Entrée 5). Il est intéressant de noter que ce bicyclic est préparé en deux étapes à partir de produits commerciaux, avec un rendement global de 41 %.

Les résultats sont à comparer avec ceux obtenus sur les dérivés non silylés d'Harrowven. En général, les réactions avec les allylsilanes sont plus rapides (cf. Schéma 104), 3 à 8 heures seulement contre 5 à 30 heures pour les autres oléfines, et sans utiliser de triéthylborane. Les réactions sont effectuées jusqu'à consommation complète du composé de départ, montrant ainsi la bonne réactivité de ces substrats. À l'issue de la réaction, on isole une fraction qui comporte divers produits, non caractérisables, correspondant probablement aux produits non cyclisés évoqués précédemment, ainsi que le produit de cyclisation souhaité, sous forme d'un seul diastéréoisomère, au niveau des centres C₁, C₂ et C₃ (Entrée 5).

Le produit bicyclic formé à l'issue de la réaction possède trois centres asymétriques contrôlés. L'étape d'addition du radical thionyle RS[•], réversible, est suivie d'une cyclisation 5-*exo*-trig, selon un état de transition de type chaise, puis d'une substitution S_H2 sur l'atome de soufre (Schéma 108). Le groupement silylé occupe une position *pseudo*-équatoriale dans l'état de transition et la formation du cycle thiophane s'effectue de façon *cis*. Il résulte que le groupement silylé est en *anti* du cycle thiophane formé.

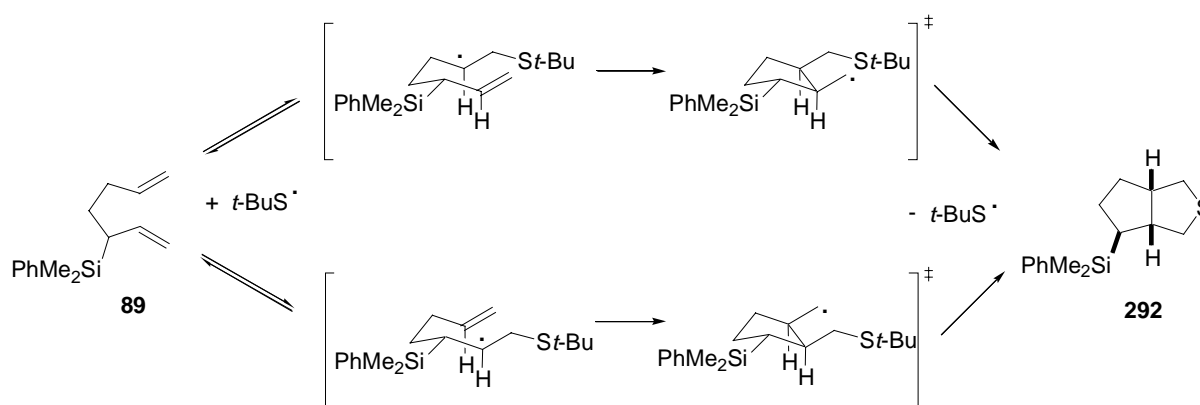


Schéma 107. Cocyclisation radicalaire de diènes 1,6- avec transfert d'atome de soufre.
Substrats dissymétriques

IV. 4. CONCLUSION

Nous avons démontré que la sélénosulfonylation des 3-silylhepta-1,6-diènes s'effectue non seulement de façon stéréosélective, avec une stéréochimie relative *trans*(C₁-C₂)-*cis*(C₁-C₅), mais aussi de façon régiosélective. À basse température (- 70 °C), l'addition du radical sulfonyle s'effectue principalement sur la double liaison de l'allylsilane en raison des effets polaires et de la stabilité du radical β-silylé formé **262**[‡], qui diminue la vitesse de β-fragmentation du radical sulfonyle. À haute température (+ 80 °C), c'est sur l'autre double liaison que le radical s'additionne majoritairement, probablement parce que la vitesse de cyclisation du radical **260**[‡] est plus élevée et aussi pour des raisons stériques. Des rendements modérés à bons sont obtenus, et quelques limitations sont observées avec des oléfines substituées.

Des substrats bicycliques possédant un cycle thiophane fusionné avec un silylcyclopentane ont aussi été préparés, via une réaction en cascade avec des radicaux thiyles, donnant dans chaque cas un produit isolable avec de bons rendements, sous forme d'un seul diastéréoisomère. L'addition de radicaux thiyles et sulfonyles sur les 3-silylhepta-1,6-diènes s'effectue donc de manière hautement stéréosélective au niveau des trois centres C₁, C₂ et C₅.

- CHAPITRE V -

Fonctionnalisation des silylcyclopentanes

-

Vers une approche des cycles ABC

de l'acide hexacyclinique

V. 1. L'ACIDE HEXACYCLINIQUE ET LE FR182877

V. 1. 1. Introduction

L'acide hexacyclinique **296** (Figure 45) est un métabolite secondaire qui a récemment été isolé à partir de la souche *Streptomyces cellulosa* subsp. *griserubiginosus* (souche S 1013).¹⁴⁵ Ce composé possède des activités cytotoxiques faibles (sur les trois souches HM02, HEPG2 et MCF7, la valeur maximale du GI₅₀ est de 14,0 µmol.L⁻¹). D'après des études de biosynthèse, il est construit de sept unités acétate et de quatre unités propionate. Il possède une structure moléculaire particulière, composée d'un tricyclone 5/6/5 fusionné avec un autre système tricyclone ponté, comportant une δ-lactone et un hémicétal cyclique.

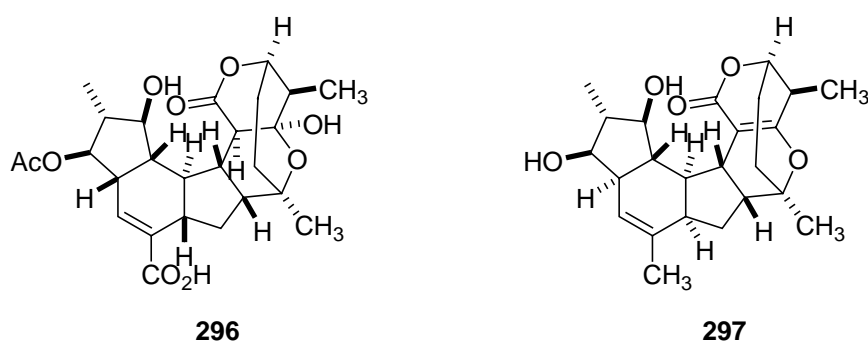


Figure 45. L'acide hexacyclinique (**296**) et le FR 182877 (**297**)

Cette structure unique est aussi présente dans un produit naturel très proche, connu sous l'appellation formelle FR182877 (**297**, Figure 45), isolé quelques années auparavant de la souche *Streptomyces* sp. No. 9885.¹⁴⁶ Ce composé possède des activités cytotoxiques importantes (MCF-7 IC₅₀ = 27 ng.mL⁻¹, A549 IC₅₀ = 73 ng.mL⁻¹, HT-29 IC₅₀ = 73 ng.mL⁻¹, Jurkat IC₅₀ = 33 ng.mL⁻¹, P388 IC₅₀ 21 ng.mL⁻¹ et B16 IC₅₀ = 67 ng.mL⁻¹) et a pour propriété de lier et de stabiliser les microtubules cellulaires, selon un mode d'action semblable à celui du Taxol.

¹⁴⁵ Höfs, R.; Walker, M.; Zeeck, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 18, 3258.

¹⁴⁶ Muramatsu, H.; Miyauchi, M.; Sato, S.; Yoshimura, S. *40th Symposium on the Chemistry of Natural Products* (Fukuoka, Japan) **1998**, Paper 83, 487. Sato, S.; Muramatsu, H.; Miyauchi, M.; Hori, Y.; Takese, S.; Mino, M.; Hashimoto, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 123.

V. 1. 2. Biosynthèses du FR182877

À ce jour, deux synthèses du FR182877¹⁴⁷ ont été décrites, basées sur une même approche biomimétique, comportant les trois étapes suivantes: une condensation intramoléculaire, une réaction de Diels-Alder intramoléculaire et une réaction d'hétéro Diels-Alder transannulaire (Schéma 108).

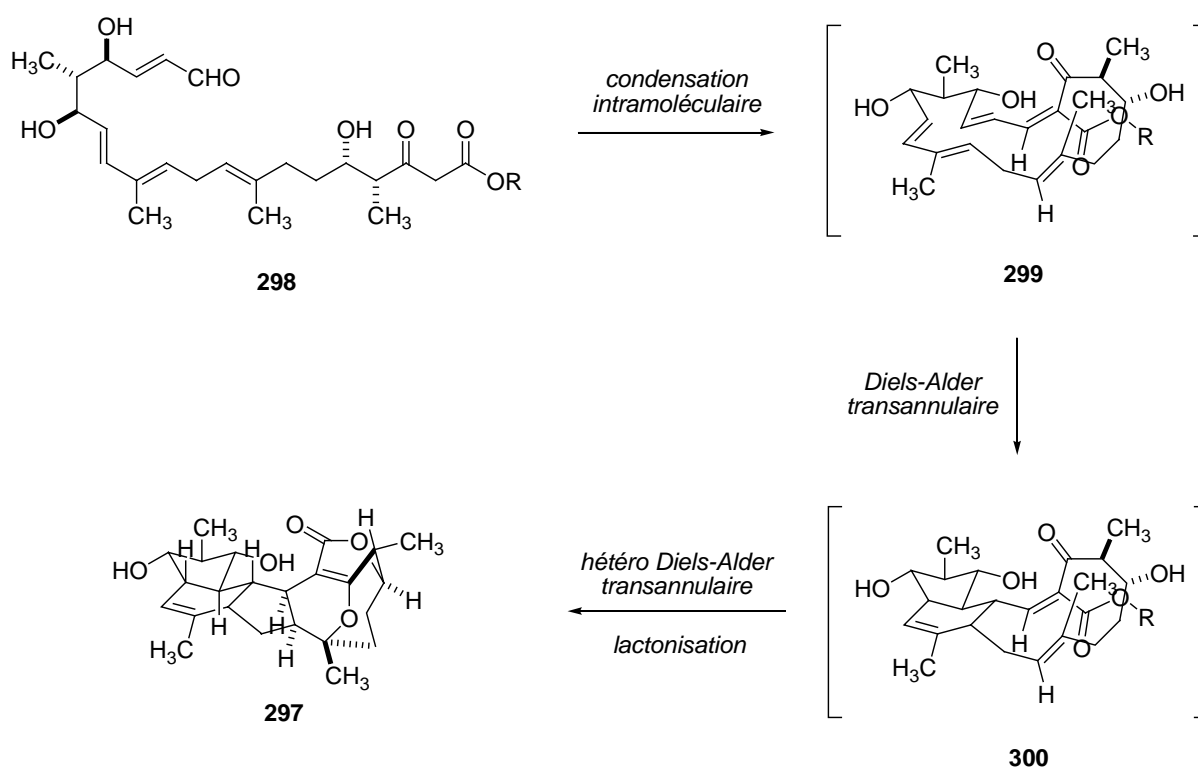


Schéma 108. Synthèse biomimétique du FR 182877 **297** proposée par Sorensen

Cette double séquence de Diels-Alder crée ainsi de manière remarquable un pentacycle complexe constitué de 7 nouveaux centres stéréogéniques totalement contrôlés, à partir du précurseur acyclique **298**.

L'acide hexacyclinique et le FR182877 présentent de fortes similitudes structurales et ont probablement une origine biologique commune. Cette hypothèse a notamment été confortée par l'analyse des configurations absolues des deux produits. Contrairement aux premiers résultats rapportés dans la littérature, Evans a montré que les deux composés possèdent bien des configurations absolues identiques et un précurseur commun **301** peut alors être envisagé (Schéma 109). Il propose que selon un mode de cycloaddition *endo* ou *exo*, la double réaction

¹⁴⁷ a) Vosburg, D. A.; Vanderwal, C. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4552. Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393. b) Evans, D. A.; Starr, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 10, 1787.

de Diels-Alder transannulaire conduirait dans le premier cas au FR182877 (jonction de cycle *trans*), et dans le second cas à l'acide hexacyclinique (jonction de cycle *cis*).

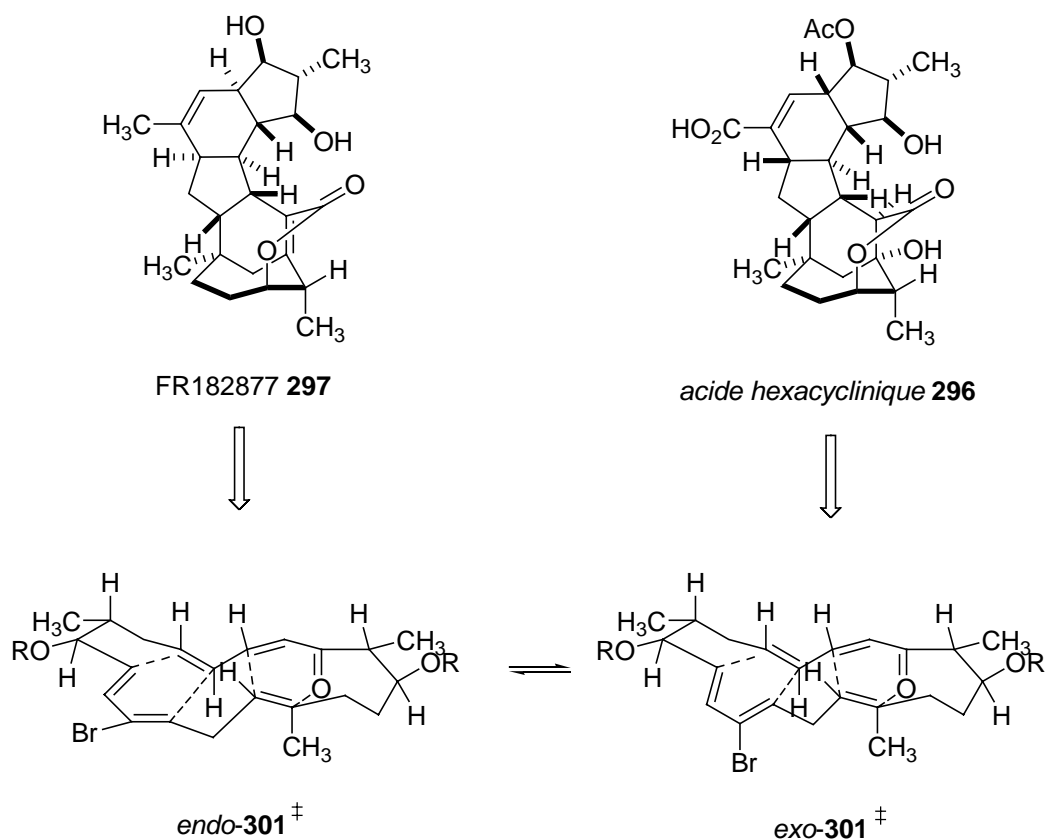


Schéma 109. Analyse rétrosynthétique du FR182877 et de l'acide hexacyclinique selon Evans

V. 2. APPROCHE SYNTHÉTIQUE DES CYCLES ABC DE L'ACIDE HEXACYCLINIQUE

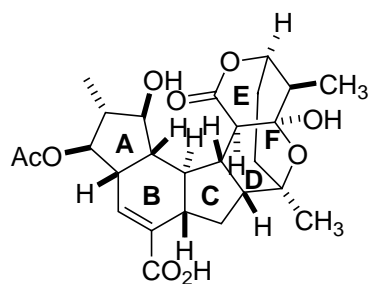
V. 2. 1. Rétrosynthèse

La sulfone présente sur le silylcyclopentane **184a**, obtenu après cyclisation radicalaire (cf. Tableau 7, § III. 2. 1. 2.), permet d'introduire des groupements électrophiles variés après déprotonation avec une base forte.¹⁴⁸ L'introduction d'un chaînon propargylique, donne ainsi accès à un silylcyclopentane possédant à la fois un motif vinylique et acétylénique. Cette ényne, peut ensuite être convertie via une réaction de Pauson-Khand¹⁴⁹ en un système

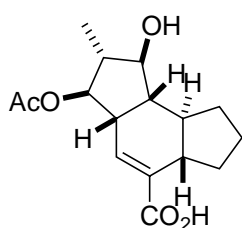
¹⁴⁸ Tetrahedron Organic Chemistry Series Volume 10, "Sulfones in Organic Synthesis", Nigel S. Simpkins, Pergamon Press **1993**.

¹⁴⁹ PKR par chauffage : Hoyer, T. R.; Suriano, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1659. Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; Jeong, N.; Huddecek, M.; Pauson, P. L. *Organometallics* **1993**, 12, 220. PKR avec les *N*-oxydes: Jeong, N.; Chung, Y. K.; Lee, S. H.; Yoo, S. E. *Synlett* **1991**, 204. PKR avec les amines: Sugihara, T.; Yamada, M.;

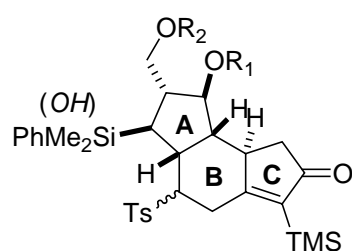
tricyclique 5/6/5, que l'on retrouve dans plusieurs produits naturels d'intérêt biologique dont l'acide hexacyclinique (Schéma 110).



acide hexacyclinique **296**



approche :



302

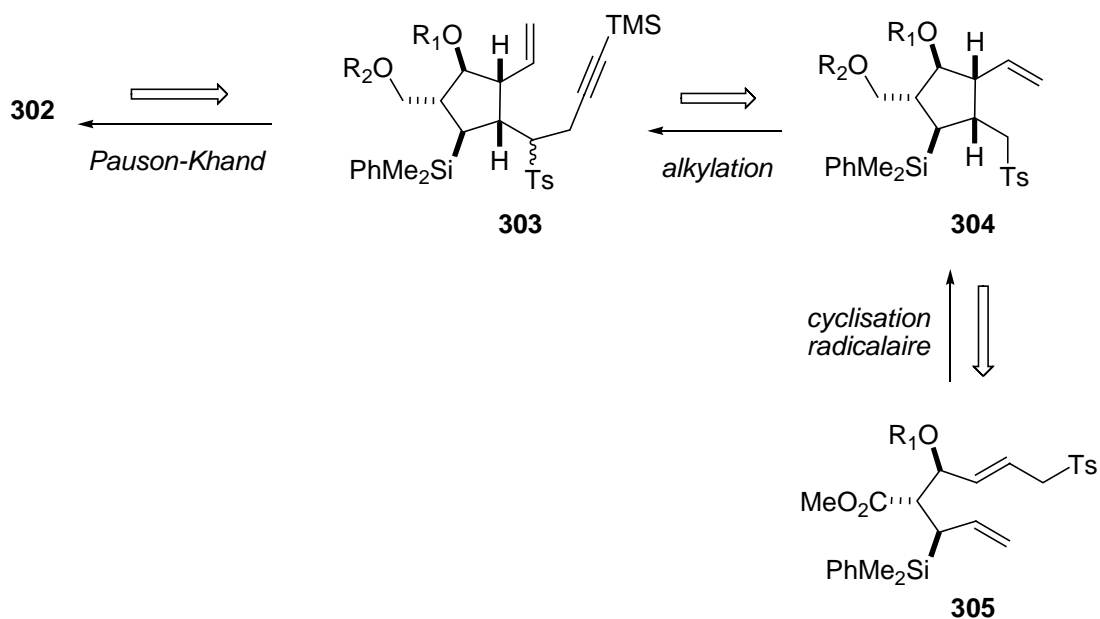


Schéma 110. Approche rétrosynthétique des cycles ABC de l'acide hexacyclinique

V. 2. 2. Étude modèle

Une étude modèle a tout d'abord été réalisée à partir du synthon « nu » **184a**, afin de s'affranchir dans un premier temps des problèmes de contrôle de la stéréochimie des autres centres asymétriques présents sur le silylcyclopentane.

Les électrophiles les plus simples, nous permettant de réaliser par la suite une réaction de Pauson-Khand, sont des dérivés propargyliques de type **306**. Pour éviter la réaction S_N2' concurrente et la déprotonation du proton acétylénique acide ($pK_a \approx 25$), nous avons préparé son homologue protégé avec un groupement $-TMS$, le 3-bromo-1-triméthylsilyl-prop-1-yne **306** selon une méthode décrite par Tour et coll.¹⁵⁰ (Schéma 111).

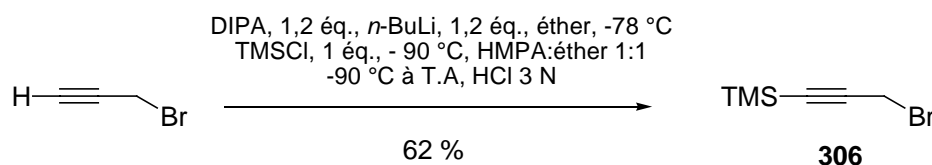


Schéma 111. Préparation du bromure de 3-(triméthylsilyl)-propargyle **306**

La sulfone **184a** est ensuite déprotonée à l'aide du *n*-butyllithium à basse température à -78 °C puis l'électrophile **306** est ajouté, en maintenant le milieu réactionnel à cette température. On obtient alors un mélange de diastéréoisomères **307** dans un rapport 2:1 avec un rendement de 79 % (Schéma 112).

L'ényne formée est ensuite complexée avec le complexe de cobalt $Co_2(CO)_8$, par agitation sous atmosphère inerte à température ambiante, en 1 heure, de manière quantitative. Le complexe brut est alors directement utilisé pour la réaction de Pauson-Khand, qui s'effectue dans les conditions classiques, avec 6 équivalents de triméthylamine-*N*-oxyde dihydratée ($TMANO \cdot 2H_2O$).¹⁵¹ Après 2 h 30, on obtient le système tricyclique 5/6/5 **308** souhaité avec un rendement de 76 %.

¹⁵⁰ Negishi, E.-I.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2568.

¹⁵¹ Jeong, M.; Chung, Y. K.; Lee, B. Y.; Lee, S. H.; Yoo, S.-E. *Synlett* **1992**, 204.

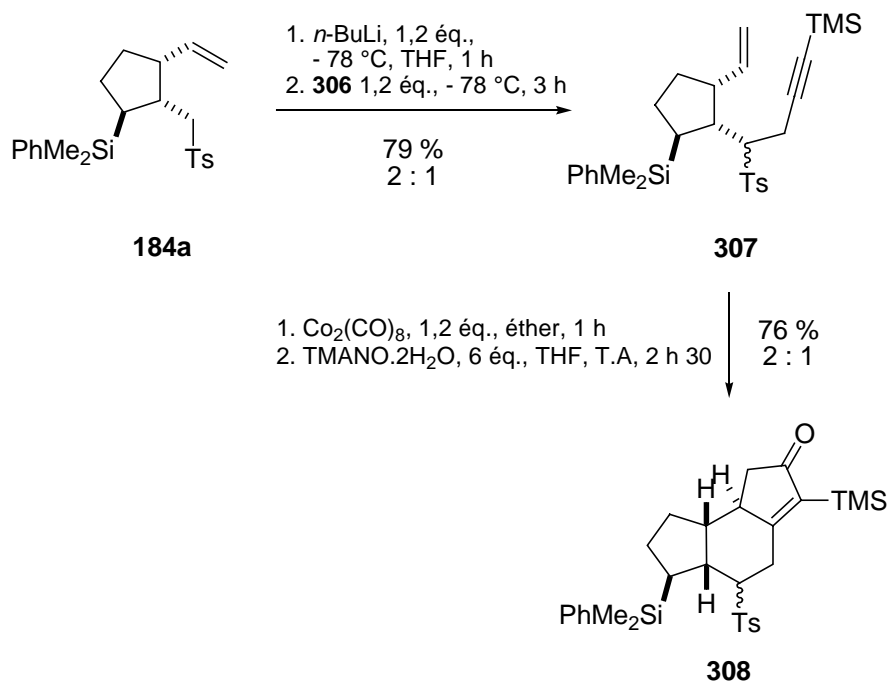


Schéma 112. Accès à la cétone tricyclique **308** par la réaction de Pauson-Khand

Le centre asymétrique formé lors de la réaction de Pauson-Khand cyclisation est contrôlé (le mélange de diastéréoisomères n'est dû qu'à la présence des épimères au niveau de la sulfone). La stéréochimie de ce centre a pu être déterminée sur le diastéréoisomère majoritaire d'après une corrélation NOESY entre un des protons H₄ et le proton H₂. Cette corrélation n'est possible, d'après les modèles moléculaires, que si le proton en C₂ a la stéréochimie indiquée (Figure 46).

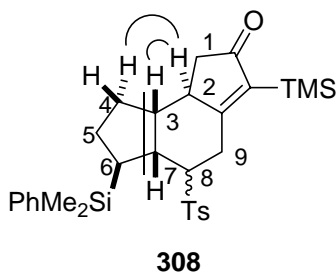


Figure 46. Corrélation NOESY entre les protons H₂ et H₄ confirmant la structure tricyclique **308**

V. 2. 3. Synthèse du système tricyclique **302**

V. 2. 3. 1. Aldolisation avec les β -silylénolates

L'approche rétrosynthétique de l'acide hexacyclinique peut donc être envisagée sur la base de ces résultats (cf. Schéma 110). Le diène silylé précurseur **305** correspondant doit alors

comporter 3 centres stéréogéniques contigus, de configuration relative *anti-anti*. Ainsi que nous l'avons développé antérieurement (cf. § I. 3. 3.), les β -silylénolates réagissent avec les aldéhydes de manière hautement diastéréosélective et la stéréochimie relative des trois centres asymétriques formés est dépendante de la géométrie de cet énolate, avec un stéréocontrôle – 1,2 *anti* total (cf. modèle de la contrainte allylique **IIa**, § I. 3. 1.).

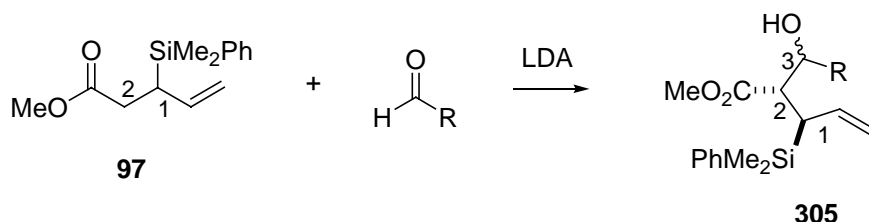


Schéma 113. Réaction aldol entre un ester β -silylé et un aldéhyde

Si on envisage une réaction aldol entre l'ester **97** et un aldéhyde (Schéma 113), on obtient rapidement la structure attendue du diène silylé précurseur **305**. Concernant la stéréochimie du centre en C₃, elle est contrôlée par la géométrie de l'énolate. Lorsque celui-ci est formé par déprotonation avec le LDA, c'est l'énolate (*E*) qui est formé majoritairement. Cependant, c'est l'énolate de configuration (*Z*) qui donne l'adduit *trans-trans* désiré pour notre synthèse (Schéma 110) et l'énolate (*E*), l'aldol *trans-cis* non désiré.

La formation sélective de ces énolates (*E*) et (*Z*) a été étudiée par Ireland.¹⁵² Il a montré que dans une solution de THF pur, la déprotonation d'un ester s'effectue selon un état de transition à six centres de type chaise, dans lequel l'oxygène de l'ester est coordonné au cation lithium et le transfert de proton s'effectue de façon intramoléculaire (Schéma 114). Dans ces conditions, l'énolate (*Z*) est défavorisé à cause d'une interaction 1,3-diaxiale entre un groupement isopropyle du LDA et la chaîne de l'ester (**A'**), c'est donc l'énolate (*E*) qui est formé majoritairement. En présence d'HMPA, le cation lithium est chélaté, empêchant la formation du cycle à 6 chaînons précédent. L'interaction principale défavorable résulte alors d'une interaction gauche entre la chaîne de l'ester (**R'**) et le groupement OR de l'ester (**B**), ce qui favorise cette fois l'énolate (*Z*).

¹⁵² Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 10, 2868.

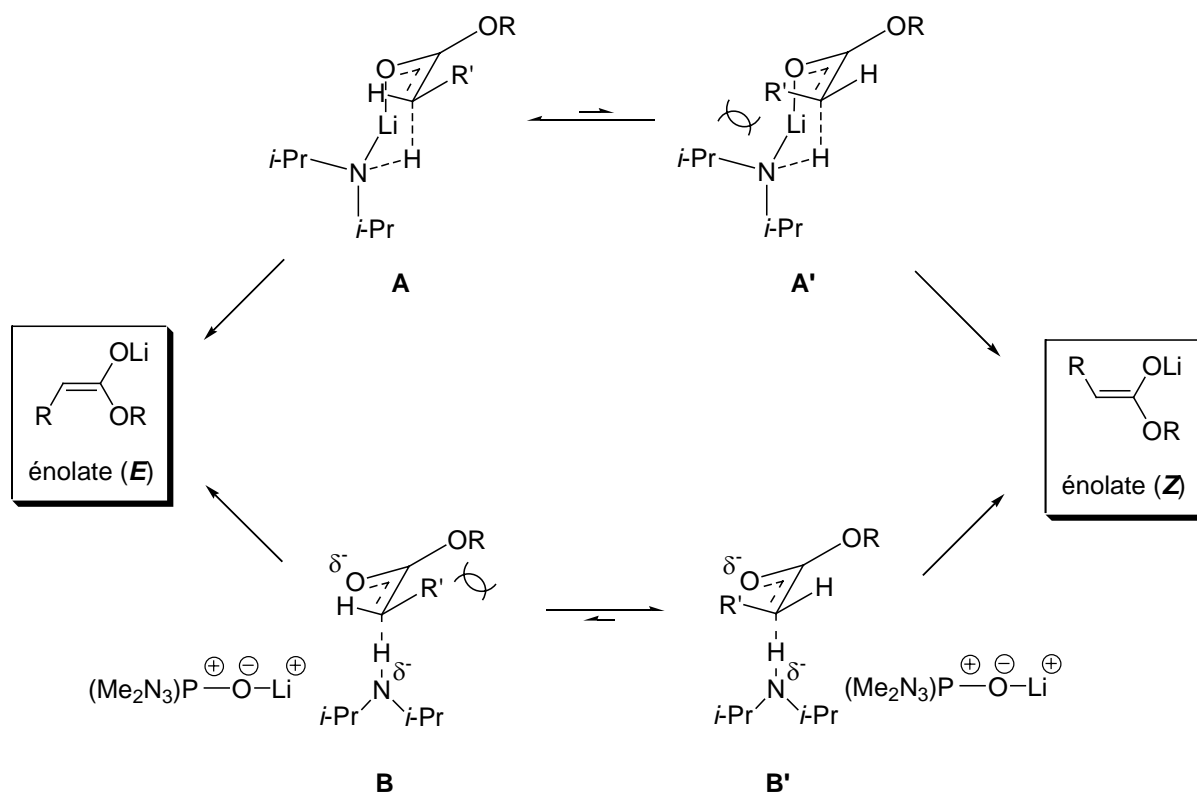


Schéma 114. Formation sélective des énolates d'ester (*E*) et (*Z*) en présence LDA dans le THF pur ou dans un mélange THF-HMPA

Nous avons préparé le diène précurseur par une réaction d'aldolisation entre le β -silylénolate d'ester et l'aldéhyde adéquat **310** (Schéma 115). Celui-ci est synthétisé par réduction du butyn-1,4-diol en alcène correspondant de configuration (*E*) par réduction avec LiAlH_4 . Le diol obtenu est ensuite protégé en monoacétate avec un très bon rendement de 80 % (comparativement à la séquence réalisée sur le substrat **194**, Schéma 80, cf. § III. 2. 2. 3.). L'oxydation en aldéhyde est ensuite réalisée avec le réactif de Dess-Martin de manière quantitative.

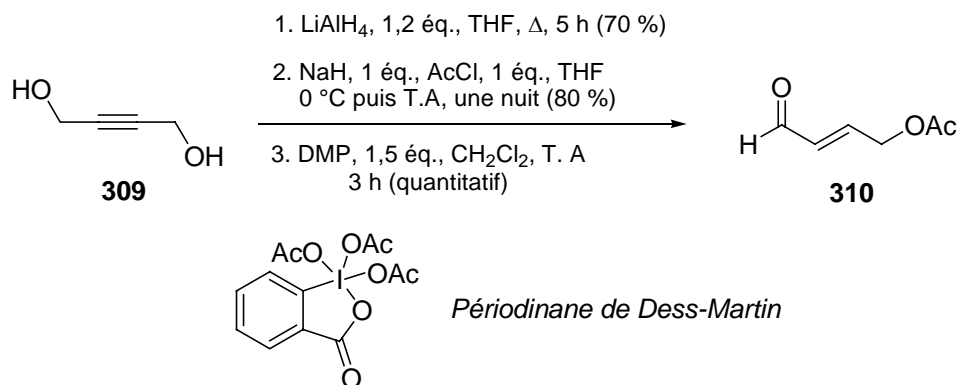


Schéma 115. Préparation de l'aldéhyde **310** pour la réaction aldol

L'aldolisation a été réalisée selon les deux conditions opératoires précédemment évoquées (Schéma 114). Dans le THF pur, l'adduit *anti-syn* **311a** est formé très majoritairement par rapport à l'adduit *syn-syn* **311b** désiré, avec un rapport de 93:7 et un rendement total de 69 %. Afin d'obtenir majoritairement le composé souhaité, la réaction est effectuée en présence de 23 % d'HMPA (conditions optimum) dans le THF. La sélectivité est alors inversée partiellement: **311a:311b** : 35:65, et avec un rendement un peu plus faible de 40 %.

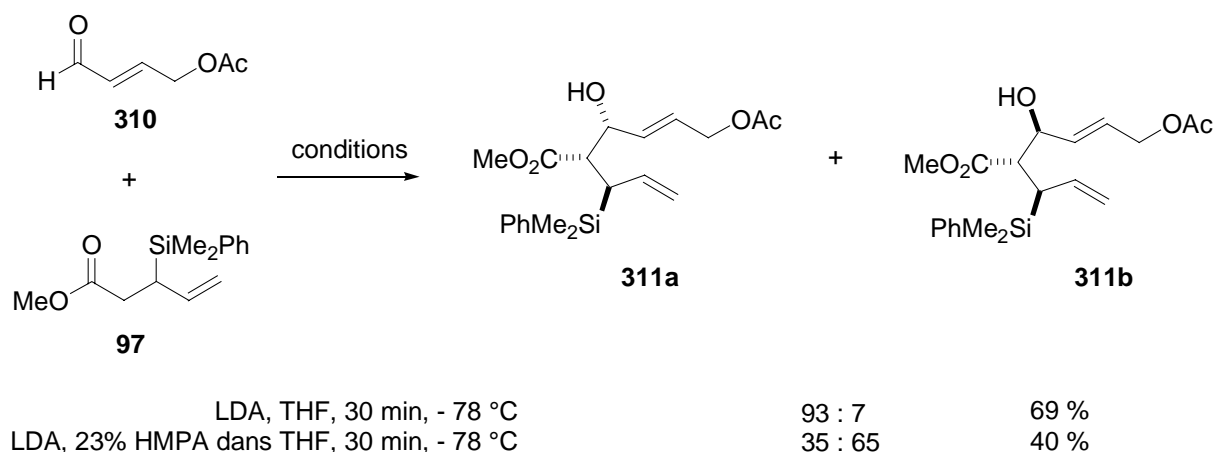


Schéma 116. Réaction aldol entre le β-silylénolate et l'aldéhyde **310**

V. 2. 3. 2. Cyclisation radicalaire des précurseurs **311a** et **311b**

Les acétates allyliques ont ensuite été convertis en sulfone allylique de stéréochimie (*E*) dans les conditions habituelles avec de bons rendements (Schéma 117).

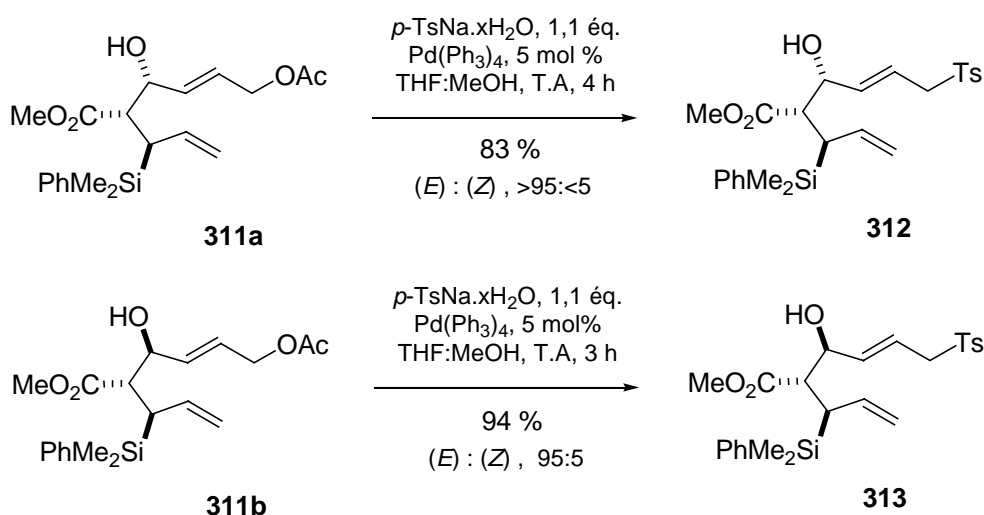
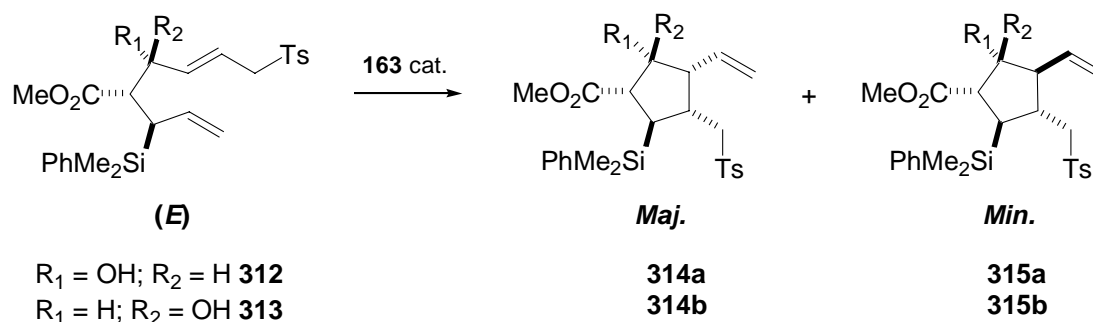


Schéma 117. Préparation des sulfones allyliques à partir des produits d'aldolisation **311a** et **311b**

Ces deux substrats ont ensuite été soumis aux conditions de cyclisation radicalaire (Tableau 20).

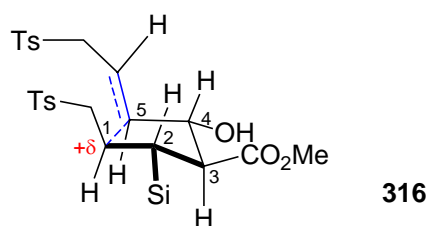
Tableau 20. Cyclisation 5-*exo*-trig des produits d'aldolisation **312** et **313** comportant une sulfone allylique



Entrée	Silane	Solvant	163 (éq.)	T (°C)	Système	t (h)	314:315 ^a	Rdt (%) ^b
1	312	CH ₂ Cl ₂	0,15	- 25	hv	1	82:18	88 ^c
2	313	CH ₂ Cl ₂	0,15	- 25	hv	2	>95:<5	77 ^d

^a mesuré par RMN ¹H sur le brut réactionnel; ^b rendement après purification sur colonne de silice; ^c diastéréoisomères inséparables; ^d purification sur colonne de silice avec 5 % de triéthylamine

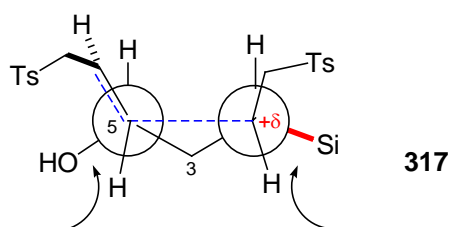
Les deux substrats **312** et **313** sont réactifs jusqu'à - 25 °C dans les conditions de cyclisation photochimiques, avec des temps de réactions rapides, comparables à ceux observés précédemment. Le substrat *trans-cis* **312** donne cependant une stéréosélectivité modeste, **314a:315a** : 82:18 (Tableau 20, Entrée 1). Par contre, le diène *trans-trans* **313** donne une sélectivité excellente, **314b:315b** : >95:<5 (mesure RMN ¹H brut, Entrée 2). Ces résultats peuvent s'expliquer à la lumière des états de transition de Beckwith-Houk (**316**, Figure 47). En effet, dans le cas du diène **313**, les trois substituants sont en position *pseudo*-équatoriale à l'état de transition, minimisant ainsi les contraintes stériques. Des effets électroniques ou « effets polaires » sont aussi à prendre en considération (**317**, Figure 47). La liaison carbone-oxygène de la fonction alcool est ici coplanaire avec le système π , augmentant sa réactivité vis-à-vis d'un radical nucléophile. De manière opposée, la liaison carbone-silicium est pratiquement alignée avec le liaison carbone-carbone en formation. Le radical nucléophile est donc en interaction avec une oléfine pauvre en électron, et cette complémentarité entre les deux fonctions réactives contribue à favoriser l'état de transition **317**. Les effets stériques et électroniques s'ajoutent donc, et contribuent ainsi à différencier nettement l'énergie des deux états de transition qui conduisent respectivement au produit majoritaire et au produit minoritaire lors de la cyclisation **314b** et **315b**.



316

substituants en position
pseudo-équatoriale

minimisation des contraintes stériques



317

alignement σ_{C-OH} et système π

alignement σ_{C-Si} et liaison C-C
en formation

effets polaires

Figure 47. Effets stériques et électroniques favorables intervenant dans la formation de **314b**

Dans le cas du substrat épimère **313**, la différence d'énergie entre les deux états de transition n'est pas aussi prononcée, pour les raisons opposées à celles énoncées précédemment, et conduit donc à une sélectivité moindre.

Par ailleurs, on observe que le cyclopentane **314b** est peu stable en milieu acide comme le montre la faible rendement en produit isolé (26 %) obtenu après chromatographie sur silice. Une représentation en perspective de **314b** fait apparaître une conformation dite en W entre les centres Si-C₂-C₃-C₄-O (Figure 48). Dans cette conformation, une interaction percaudale (effet γ du silicium, cf. § I. 1. 2.) entre les liaisons Si-C₂ et C₄-O est favorisée et permettrait d'expliquer la réactivité particulière de ce γ -hydroxysilane en milieu acide. Ce problème peut toutefois être résolu en utilisant une silice neutralisée avec de la triéthylamine, permettant d'isoler le produit avec un rendement de 77 %.



Figure 48. Représentation de l'interaction percaudale dans le silylcyclopentane **314b**

La stéréochimie des produits majoritaires **314a** et **314b** a pu être identifiée par des expériences RMN NOESY, confirmant d'une part la configuration relative des trois centres formés lors de l'adolsation avec le β -silylénolate dérivé de l'ester **97**, et d'autre part, la stéréochimie relative *cis* lors du processus de cyclisation radicalaire (Figure 49).

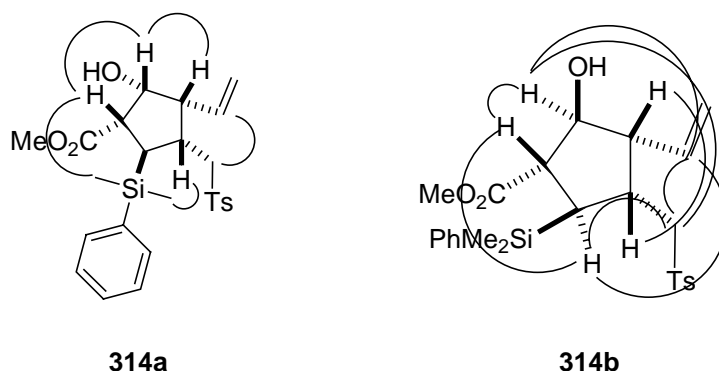


Figure 49. Corrélations NOESY pour les substrats **314a** et **314b**

V. 2. 3. 3. Alkylation de la sulfone **304** et bicyclisation de Pauson-Khand

Avant d'introduire le chaînon propargylique, les fonctions réactives dans les conditions d'alkylation sont protégées. Ainsi dans une première étape on effectue la réduction de l'ester, puis on protège les deux alcools par un groupement méthoxyméthyléther (MOM). Les trois étapes de cyclisation, réduction et protection peuvent être réalisées sans purifications intermédiaires avec un rendement global de 46 %, ce qui permet d'éviter la dégradation du substrat sur silice (Schéma 117).

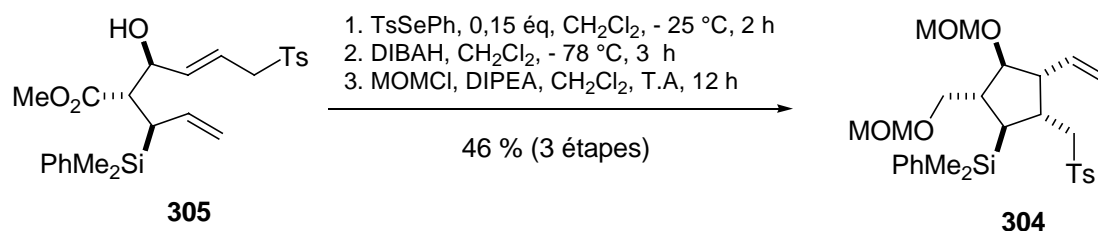


Schéma 117. Étapes de cyclisation-réduction-protection

La sulfone **304** est ensuite soumise à la réaction d'alkylation dans les mêmes conditions que celles utilisées avec la sulfone **184a**. Cependant, le produit de départ est retrouvé inchangé, vraisemblablement en raison de l'encombrement stérique du substrat. Ceci est vérifié en effectuant la déprotonation sur un autre substrat modèle **319**, issu de la cyclisation de l'ester **184b** (cf. § III. 2. 1. 2.), pour lequel seules des traces de produits d'alkylation sont observées. Il est préparé en deux étapes, après réduction avec LiAlH_4 de l'ester puis protection avec un groupement *tert*-butyldiméthylphénylsilyle (Schéma 118).

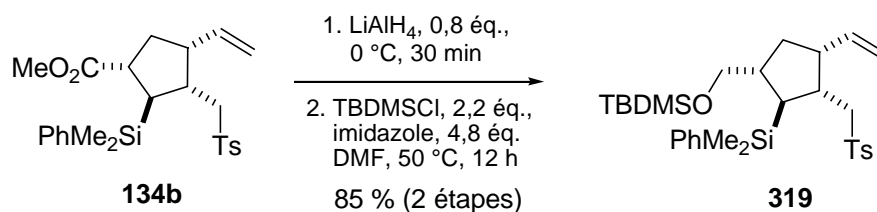


Schéma 118. Préparation du silylcyclopentane **319**

Après de multiples essais, le produit désiré **303** a finalement pu être obtenu en utilisant la super-base de Schlosser, *n*-BuLi/*tert*-BuOK (Schéma 119).

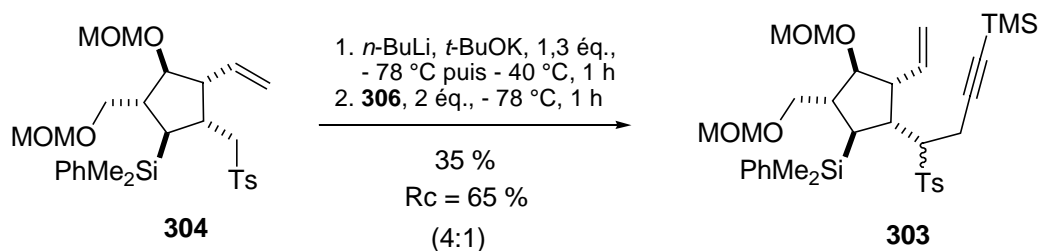


Schéma 119. Alkylation de la sulfone **304** avec la super-base de Schlosser

Enfin, la réaction de cyclisation de Pauson-Khand a été réalisée à partir du diastéréoisomère majoritaire **303** pur isolé après chromatographie, dans les mêmes conditions que celles utilisées pour le substrat **307** (Schéma 120, cf. Schéma 112). Cependant, lorsque le produit **302** est purifié après réaction par chromatographie sur gel de silice, il s'avère impossible de le récupérer (même en présence de 5 % de triéthylamine). Il est toutefois isolé par simple filtration et la cétone tricyclique **302** est alors obtenue avec un rendement de 74 % brut. La conversion de l'ényne de départ est totale, > 95 % par RMN ^1H et le centre formé au cours de la réaction de Pauson-Khand est totalement contrôlé.

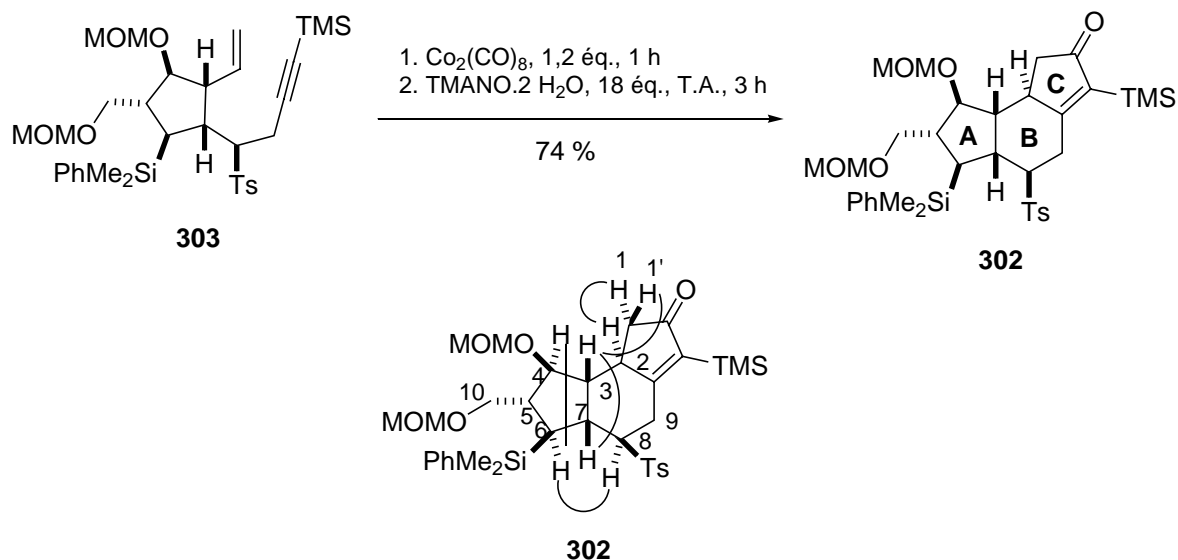


Schéma 120. Bicyclisation de Pauson-Khand conduisant au système tricyclique **302**

Les études structurales réalisées à partir d'expériences NOESY sur le composé **302** ont permis d'attribuer la stéréochimie relative des différents centres asymétriques générés au cours de la cyclisation. Notamment, la stéréochimie du centre C_2 a pu être confirmée par des corrélations NOESY significatives entre les protons H_1 et H_2 , $\text{H}_{1'}$ et H_3 . La stéréochimie du centre en C_8 a elle aussi pu être élucidée via les corrélations entre les protons H_6 et H_8 , H_4 et H_6 . Enfin, une corrélation est aussi observée entre les protons H_3 et H_7 , ce qui confirme une nouvelle fois la jonction *cis* des cycles A et B. L'ensemble de ces corrélations nous permet donc de proposer pour le composé **302** une structure de type hexacyclique.

L'accès au système tricyclique du composé naturel est donc tout à fait envisageable par cette méthode. Cela nécessite toutefois encore la transformation de la sulfone en fonction vinyloxy et l'oxydation de la liaison carbone-silicium.

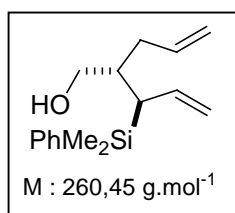
V. 3. CONCLUSION

La cyclisation par voie radicalaire des 3-silylhepta-1,6-diènes et dérivés comportant une sulfone en position allylique constitue une méthode efficace pour la préparation stéréocontrôlée de silylcyclopentanes hautement fonctionnalisés. Ces précurseurs ont été utilisés avec succès pour l'élaboration de systèmes tricycliques proches des cycles ABC de l'acide hexacyclique. En effet, la réaction de cyclisation radicalaire, ainsi que la réaction de Pauson-Khand, nous ont ainsi permis de contrôler les 6 centres asymétriques présents dans l'acide hexacyclique et de constituer le motif tricyclique 5-6-5 souhaité en un nombre restreint d'étapes.

- PARTIE EXPÉRIMENTALE -

^1H NMR and ^{13}C NMR were recorded on a Bruker AC-250 FT (^1H : 250 MHz, ^{13}C : 62.9 MHz), Bruker AC-300 FT and (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75.46 MHz), Bruker ARX-400 FT (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz) using CDCl_3 as internal reference unless otherwise indicated. The chemical shifts (δ) and coupling constants (J) are expressed in ppm and Hz respectively. Gas chromatography was run on a Fisons Instruments, GC 8000 series. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer 1710 spectrophotometer, on a Perkin-Elmer Paragon 500 FT-IR spectrophotometer or on a Perkin-Elmer Mattson Unicam 500 16PC FT-IR. Mass spectra were recorded on a Nermag R10-10C. High resolution mass spectra were recorded on a FTICR mass spectrometer Bruker 4.7T BioApex II. Elemental analyses were performed by the Service Central d'analyse du CNRS, 69390 Vernaison B.P. 22 (France). Melting points were not corrected and determined by using a Büchi Totolli apparatus. Merk silica gel 60 (70-230 mesh), (230-400 mesh ASTM) and Baker silica gel (0.063-0.200 mm) were used for flash chromatography. CH_2Cl_2 , Et_3N , (*i*-Pr) $_2\text{NH}$ were distilled from CaH_2 . THF and Et_2O were distilled from sodium and benzophenone. Chlorosilanes were distilled from magnesium. Photochemical reactions used a 300 W sunlamp or a middle pressure mercury lamp.

2-Allyl-3-(dimethylphenylsilyl)-pent-4-en-1-ol **84**



General procedure for reduction of esters with LiAlH_4 :

To a stirred solution of ester **99** (1.766 g, 6.12 mmol) in dry ether (60 mL) under nitrogen atmosphere was added dropwise at 0 °C a 1.0 M solution of LiAlH_4 in ether (5.2 mL, 5.2 mmol). After 1 h at this temperature, NaOH 5 % was added dropwise. The mixture was filtered through celite and the precipitate washed several times with ether. The layers were then separated and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. Flash chromatography (Petroleum ether/ EtOAc 9/1) afforded a colourless oil (1.482 g, 93 %).

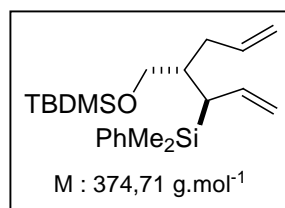
IR (neat) $\nu = 3352$ (O-H)_{st}, 3070, 2956, 1639, 1623, 1427, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1112 (Si-Ph)_{st}, 1045, 997, 907, 830, 814, 732, 700, 657, 550 cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.52$ (m, 2 H, aromatic H), 7.39 (m, 3 H, aromatic H), 5.60-5.85 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.90-5.40 (m, 4 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.58-3.35 (m, 2 H, CH_2OH), 2.15 (m, 2 H, $\text{CHCH}_2\text{OH} + \text{CHHCH}=\text{CH}_2$), 1.95 (m, 1 H, $\text{CHHCH}=\text{CH}_2$), 1.75 (m, 1 H, CHSi), 1.25 (br s, 1 H, OH), 0.32 (s, 3 H, CH_3Si), 0.31 (s, 3 H, CH_3Si).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ = 137.95 (aromatic C), 137.39 (CH=), 136.71 (CH=), 133.92 (aromatic CH), 129.08 (aromatic CH), 127.78 (aromatic CH), 116.00 (=CH₂), 115.09 (=CH₂), 65.12 (CH₂OH), 40.75 (CHCH₂OH), 36.80 (CHSi), 33.73 (CH₂CH=CH₂), -3.20 (CH₃Si), -3.95 (CH₃Si).

MS (CI, NH₃) m/z (%) = 278 (M⁺ + NH₃, 13), 261 (M+H⁺, 13), 259 (22), 243 (5), 217 (7), 200 (24), 183 (35), 152 (89), 142 (4), 135 (35), 126 (15), 109 (100), 94 (25), 78 (28), 58 (10).

{[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-1-vinyl-pent-4-enyl]-dimethyl-silyl}-benzene **85**



A solution of alcohol **84** (346 mg, 1.33 mmol), imidazole (217 mg, 3.19 mmol), and TBDMSO (220 mg, 1.46 mmol) in DMF (3.4 mL) was stirred at 45 °C for 30 h under nitrogen atmosphere. The cooled reaction mixture was then poured into saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with ether. The combined extracts were washed with 10 % aqueous HCl, water, brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was then purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95/5) to give a colourless oil (410 mg, 82 %).

IR (neat) ν = 3071, 2954, 2928, 2898, 2856, 2639, 1623, 1471, 1427, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1095 (Si-Ph)_{st}, 901, 833, 812, 774, 731, 699, 656 cm⁻¹.

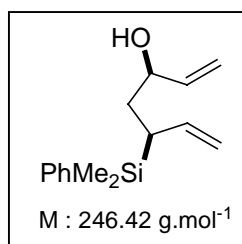
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ = 7.51 (m, 2 H, aromatic H), 7.46 (m, 3 H, aromatic H), 5.65 (m, 2 H, CH=), 4.90 (m, 4 H, =CH₂), 3.36 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 1 H, CHHOTBDMS), 3.27 (dd, J = 17.1, 9.5 Hz, 1 H, CHHOTBDMS), 2.23 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1 H, CHHCH=), 2.08 (m, 1 H, CHHCH=), 1.88 (m, 1 H, CHSi), 1.75 (m, 1 H, CHCH₂OTBDMS), 0.82 (s, 9 H, (CH₃)₃C), 0.32 (s, 3 H, CH₃Si), 0.31 (s, 3 H, CH₃Si), -0.03 (s, 3 H, CH₃SiO), -0.04 (s, 3 H, CH₃SiO).

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3) δ = 137.53 (CH=), 137.38 (aromatic C), 136.39 (CH=), 134.00 (aromatic CH), 128.86 (aromatic CH), 127.64 (aromatic CH), 115.62 (=CH₂), 115.09 (=CH₂), 64.08 (CH₂O), 40.73 (CHCHSi), 35.18 (CHSi), 33.40 (CH₂CH=CH₂), 25.92 ((CH₃)₃C), 18.21 ((CH₃)₃C), -3.14 (CH₃Si), -3.57 (CH₃Si), -5.38 (CH₃Si).

MS (FAB+) m/z (%) = 397 (M+Na⁺, 2), 359 (2), 341 (2), 329 (5), 317 (6), 307 (4), 297 (3), 288 (100), 281 (4).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₂H₃₈OSi₂ + Na⁺ 397.3258. Found 397.2346.

5-(dimethylphenylsilyl)-hepta-1,6-dien-3-ol **86**



To a stirred solution of aldehyde **92** (1.22 g, 5.59 mmol) in dry THF (50 mL) under nitrogen atmosphere was added a 1.0 M solution of vinylmagnesium bromide in THF (5.59 mL, 5.6 mmol) at 0 °C. After being stirred for 2 h, an aqueous solution of NH₄Cl was added. The organic layer was then extracted with ether, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Crude contained a 36:64 mixture of the two diastereoisomers **86:87**. Separation by flash chromatography (Petroleum ether/AcOEt 9/1) gave the two diastereoisomers as a colourless oils (670 mg, 49 % global yield **86** + **87**).

IR (neat) ν = 3394 (O-H)_{st}, 3070, 2958, 2924, 1624, 1487, 1427, 1411, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 997, 919, 895, 843, 813, 776, 731, 700, 655 cm⁻¹.

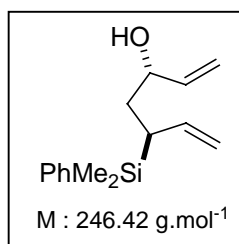
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ = 7.52 (m, 2 H, aromatic H), 7.39 (m, 3 H, aromatic H), 5.85 (ddd, J = 17.4, 10.7, 5.5 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.65 (dt, J = 17.1, 10.1 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.19 (dt, J = 17.4, 1.5 Hz, 1 H, CH=CHH), 5.07 (dt, J = 10.7, 1.5 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.99 (dd, J = 10.7, 1.8 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.93 (dd, J = 17.1, 0.9 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.15 (m, 1 H, CHOH), 2.17 (dt, J = 10.0, 4.9 Hz, CHSi), 1.68 (br s, 1 H, OH), 1.57 (m, 2 H, CH₂CHSi), 0.31 (s, 3 H, CH₃), 0.30 (s, 3 H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 141.44 (CHOHCH=CH₂), 139.00 (SiCHCH=CH₂), 137.09 (aromatic C), 134.01 (aromatic CH), 133.95 (aromatic CH), 129.02 (aromatic CH), 127.64 (aromatic CH), 113.80 (CHOHCH=CH₂), 113.50 (SiCHCH=CH₂), 70.92 (CHOH), 35.71 (CH₂CHSi), 30.03 (CHSi), -4.65 (CH₃Si), -5.33 (CH₃Si).

MS (Cl⁺) m/z (%) = 264 (MH⁺+NH₃, 6), 247 (M+H⁺, 9), 229 (6), 186 (3), 169 (14), 152 (100), 135 (34), 123 (3), 112 (6), 95 (61), 78 (16), 58 (5).

Anal. calcd. for C₁₅H₂₂OSi C, 73.11; H, 9.00. Found C, 72.86; H, 8.97.

5-(dimethylphenylsilyl)-hepta-1,6-dien-3-ol **87**



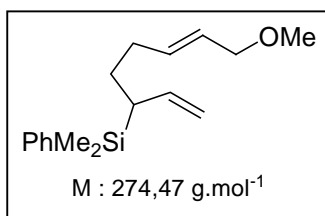
IR (neat) ν = 3343 (O-H)_{st}, 3070, 2957, 2924, 1624, 1427, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1114 (Si-Ph)_{st}, 994, 896, 839, 814, 783, 731, 699, 654 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ = 7.52 (m, 2 H, aromatic H), 7.39 (m, 3 H, aromatic H), 5.78-5.58 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.17 (dt, J = 17.1, 1.5 Hz, 1 H, CH=CHH), 5.10 (br d, 1 H, CH=CHH), 4.93 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.87 (ddd, J = 17.1, 1.8, 0.9 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.11 (q, J = 7.3 Hz, 1 H, CHOH), 1.87 (br s, 1 H, OH), 1.85-1.65 (m, 2 H, CH₂CHSi), 1.55 (br ddd, 1 H, CHSi), 0.31 (s, 3 H, CH₃Si), 0.30 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 140.08 (CHOHCH=CH₂), 139.33 (SiCHCH=CH₂), 137.00 (aromatic C), 134.00 (aromatic CH), 129.05 (aromatic CH), 127.64 (aromatic CH), 115.70 (CHOHCH=CH₂), 113.06 (SiCHCH=CH₂), 73.53 (CHOH), 35.53 (CH₂CHSi), 31.39 (CHSi), -4.65 (CH₃Si), -5.52 (CH₃Si).

MS (Cl⁺): m/z (%) = 264 (MH⁺+NH₃, 4), 247 (M+H⁺, 6), 233 (5), 219 (21), 169 (6), 152 (100), 135 (18), 128 (3), 109 (5), 95 (19), 84 (8), 78 (17), 58 (16).

(6-methoxy-1-vinyl-hex-4-enyl)-dimethylphenylsilane **88**



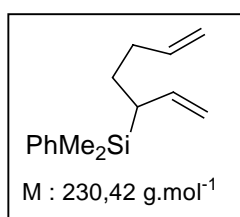
To a suspension of NaH (94 mg, 3.92 mmol) in THF (10.5 mL) under nitrogen atmosphere was successively added alcohol **103** (680 mg, 2.61 mmol) in THF (5 mL) and methyl iodide (245 μ L, 3.92 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 3 h and stirred overnight at room temperature. Water was added and the product was extracted with pentane. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) to afford the methyl ether (93 %, 663 mg).

IR (neat) ν = 3069, 2957, 2922, 2847, 1624, 1427, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1114 (Si-Ph)_{st}, 970, 895, 833, 813, 774, 731, 699, 654 cm⁻¹.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ = 7.49 (m, 2 H, aromatic H), 7.37 (m, 3 H, aromatic H), 5.70-5.40 (m, 3 H, $\text{CH}=\text{CH} + \text{CH}=\text{CH}_2$), 4.91 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 4.83 (dd, J = 17.0, 1.1 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 3.75 (d, J = 6.0 Hz, 2 H, CH_2OMe), 3.31 (s, 3 H, CH_3O), 2.15 (m, 1 H, $\text{CHHCH}=\text{CHCH}_2\text{OMe}$), 1.90 (m, 1 H, $\text{CHHCH}=\text{CHCH}_2\text{OMe}$), 1.76 (m, 1 H, CHSi), 1.56-1.35 (m, 2 H, CH_2CHSi), 0.28 (s, 3 H, CH_3Si), 0.27 (s, 3 H, CH_3Si).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ = 139.32 ($\text{CH}=\text{}$), 137.64 (aromatic C), 134.52 ($\text{CH}=\text{}$), 134.03 ($\text{CH}=\text{}$), 128.94 (aromatic CH), 127.61 (aromatic CH), 126.30 (aromatic CH), 112.92 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 73.26 (CH_2O), 57.67 (CH_3O), 33.97 (CHSi), 31.78 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 27.96 (CH_2CHSi), -4.49 (CH_3Si), -5.27 (CH_3Si).

Dimethylphenyl-(1-vinylpent-4-enyl)-silane **89**



To a suspension of $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$ (2.690 g, 7.53 mmol) in THF (53 mL) under nitrogen atmosphere was added LiHMDS (preparation: A 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexane (2.7 mL, 6.72 mmol) was added dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to hexamethyldisilazane (1.5 mL, 7.06 mmol) in THF (7 mL). After the addition, the temperature was allowed to warm to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and was stirred for 15 min at this temperature before use). The resulting yellow mixture was stirred at room temperature for 15 min before being cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$, and to which was added a solution of the aldehyde **92** (781 mg, 3.36 mmol) in THF (8 mL). The reaction mixture was kept at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 15 min and was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The mixture was extracted with pentane and the organic layers were combined and washed with brine, dried with MgSO_4 . Removal of solvent under reduced pressure followed by flash chromatography (Petroleum ether) afforded a colourless oil (93 %, 717 mg).

IR (neat) ν = 3070, 2958, 2925, 2849, 1639, 1624, 1427, 1248 ($\text{Si}-\text{CH}_3$)_{st}, 1114 ($\text{Si}-\text{Ph}$)_{st}, 997, 896, 833, 812, 774, 730, 699, 654 cm^{-1} .

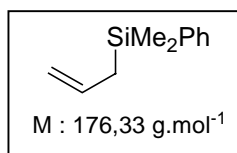
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7.50 (m, 2 H, aromatic H), 7.35 (m, 3 H, aromatic H), 5.73 (ddd, J = 10.1, 7.0, 6.3 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.58 (ddd, J = 17.1, 10.4, 9.5 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.99-4.87 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.83 (ddd, J = 17.1, 2.1, 0.9 Hz, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.11 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.85 (m, 1 H, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 1.45 (m, 2 H, CH_2CHSi), 0.28 (s, 3 H, CH_3Si), 0.27 (s, 3 H, CH_3Si).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 139.40 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 138.79 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.73 (aromatic C), 134.05 (aromatic CH), 128.93 (aromatic CH), 127.62 (aromatic CH), 114.49 ($\text{CH}=\text{CH}_2$),

112.91 (CH=CH₂), 33.79 (CH), 33.21 (CH₂CH=), 27.79 (CH₂CHSi), -4.48 (CH₃Si), -5.26 (CH₃Si).

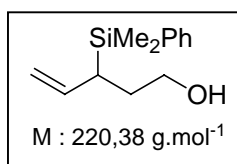
Anal. calcd. for C₁₅H₂₂Si C, 78.19; H, 9.62. Found C, 77.79; H, 9.72.

Allyldimethylphenylsilane **90**



A solution of allylbromide (10.3 mL, 119.2 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise onto a mixture of magnesium turnings (3.14 g, 131.2 mmol), PhMe₂SiCl **93** (20 mL, 119.2 mmol) and THF (92 mL) under nitrogen atmosphere so as to maintain a gentle reflux. The mixture was stirred 24 h at room temperature and aqueous NH₄Cl was added. The organic layer was then separated, washed with brine, dried with MgSO₄, and concentrated to give a colourless oil (98 %, 20.6 g). The allylsilane was used without further purification.¹⁵³

3-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-4-en-1-ol **91**

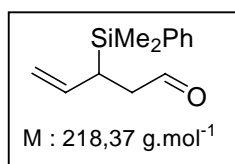


Allyldimethylphenylsilane **90** (4.48 g, 25.41 mmol) was dissolved in THF (120 mL) under nitrogen atmosphere and TMEDA (3.8 mL, 25.41 mmol) was added. After cooling to -78 °C, the solution was treated with a 1.3 M solution of *sec*-BuLi in hexanes (19.5 mL, 25.41 mmol). The temperature was allowed to warm to 0 °C and the mixture was stirred at this temperature during 2 h. Ethylene oxide in THF (9.63 mL, 25.41 mmol) was then added dropwise after cooling to -78 °C, and the mixture stirred during 3 h at this temperature. Hydrolysis was carried out with NH₄Cl solution at 0 °C and the mixture was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. Crude contained a 95:5 mixture of the two regioisomers α : γ . The residue was purified by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) to afford a colourless oil (4.05 g, 72 %).¹⁵⁴

¹⁵³ Soderquist, J. A.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1801.

¹⁵⁴ Akiyama, T.; Ishida, Y. *Synlett* **1998**, *10*, 1150.

3-(dimethyl(phenyl)silyl)pent-4-enal **92**



General procedure for Swern oxidation of alcohols:

To a solution of (COCl)₂ (5.4 mL, 60.5 mmol) in CH₂Cl₂ (400 mL) at -78 °C was added DMSO (7.6 mL, 144 mmol). The resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 min before a solution of alcohol **91** (10.43 g, 47.3 mmol) in CH₂Cl₂ (80 mL) was added. The reaction mixture was kept at -78 °C for another 30 min and NEt₃ (33 mL, 237 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h before being quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure and purification by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 96/4) afforded the product as a colourless oil (90 %, 9.3 g).

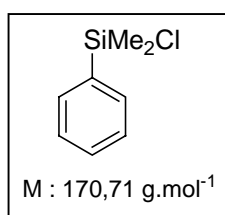
Second procedure: reduction of ester **97**. To a solution of ester **97** (4 g, 16.1 mmol) in dichloromethane (100 mL) under nitrogen atmosphere was added at -78 °C a 1 M solution of DIBALH in CH₂Cl₂ (18.5 mL, 18.5 mmol). The reaction was stirred for 3 h at this temperature, and quenched with MeOH. The mixture was then allowed to warm to room temperature and an aqueous solution of NaHCO₃ was added. The mixture was filtered through celite and the gelatinous precipitate was washed extensively with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum, to afford the aldehyde as a colourless oil (98 %, 3.46 g).

IR (neat) ν = 3070, 2957, 2899, 2812, 2715, 1723 (C=O)_{st}, 1626, 1427, 1409, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1114 (Si-Ph)_{st}, 1020, 998, 900, 835, 814, 778, 735, 700, 654 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 9.61 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1 H, CH=O), 7.53 (m, 2 H, aromatic H), 7.39 (m, 3 H, aromatic H), 5.80 (ddd, J = 17.7, 10.2, 7.5 Hz, 1 H, CH=), 5.01 (br d, J = 10.2 Hz, 1 H, =CHH), 4.85 (br d, J = 17.0 Hz, 1 H, =CHH), 2.55-2.35 (m, 3 H, CHSi + CH₂CHO), 0.36 (s, 3 H, CH₃Si), 0.34 (s, 3 H, CH₃Si).

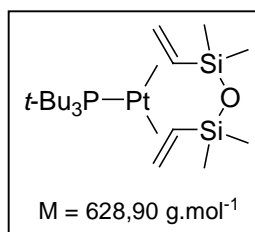
¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 202.55 (C=O), 137.25 (CH=), 136.11 (aromatic C), 133.79 (aromatic CH), 129.28 (aromatic CH), 127.73 (aromatic CH), 113.91 (=CH₂), 41.79 (CH₂CHO), 27.69 (CHSi), -4.86 (CH₃Si), -5.68 (CH₃Si).

Chlorodimethylphenylsilane 93



Into a three-necked flask equipped with a thermometer, a magnetic stirrer and an adding funnel, magnesium turnings (18.47 g, 0.77 mol) was placed and dry ether (100 mL) was added. A solution of bromobenzene (80 mL, 0.76 mol) in ether (100 mL) was then added dropwise at 0 °C. After the Grignard reaction, the brown mixture was refluxed for 2 h. The mixture was cooled at 0 °C, then a solution of Me₂SiCl₂ (87 mL, 71 mmol) in dry ether (100 mL) was quickly added via an adding funnel under good stirring. The temperature was then allowed to warm to room temperature. The mixture was refluxed for 48 h and recooled to room temperature. Salts were filtered under vacuum and washed with dry pentane (330 mL). Solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was distilled to give a mixture of PhMe₂SiCl-PhMe₂SiBr in a 85:15 ratio as a colourless steaming liquid (85 g, 70 %) (bp = 52-65 °C under 1.5 mmHg).¹⁵⁵

Tri-(*tert*-butylphosphine)-divinyl-tetramethyl-disiloxane platinum (0) complex 94



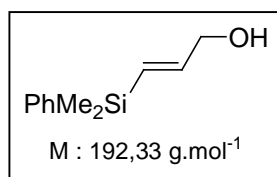
H₂PtCl₆.xH₂O (500 mg) in water (60 μL) was placed under nitrogen atmosphere and divinyltetramethyldisiloxane (6.2 mL) was added. The mixture was heated at 55 °C for 18 h (until it became homogenous). The volatiles (C₂H₄, C₄H₆, and HCl) were not trapped. The reaction mixture was cooled (ice bath), neutralized with NaHCO₃ (500 mg, added in small portions) and filtered. To the yellow chloride-free filtrate was added *t*-Bu₃P (333 μL), the mixture was heated for 5 min at 65 °C and cooled to ambient temperature. The catalyst was filtered, washed with divinyltetramethyldisiloxane (2.5 mL), and dried under vacuum, affording a white powder (120 mg).¹⁵⁶

Mp: 132 °C

¹⁵⁵ Lewis, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1115.

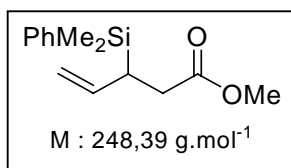
¹⁵⁶ Chandra, G.; Lo, P. Y.; Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F. *Organometallics* **1987**, *6*, 191.

1-hydroxyprop-2-ene-3-dimethylphenylsilane **96**



To a solution of propargyl alcohol (10.4 mL, 178 mmol) in dry THF was added dimethylphenylsilane (30 mL, 196 mmol) and a small piece of sodium metal (10 mg). The solution was stirred for 15 min and bis(η -divinyltetramethyldisiloxane)tri-*tert*-butylphosphineplatinum(0) **94** (65 mg) was added (caution: may be exothermic). The reaction mixture was then heated under reflux for 5 h. The orange solution was cooled to ambient temperature, and the solvent was removed under reduced pressure to yield a crude orange residue. The oil was subjected to chromatography on silica gel (gradient elution 5, 10, 20, 35 % EtOAc in Petroleum ether) providing a pale yellow oil (30.8 g, 90 %).¹⁵⁷

3-(dimethyl-phenyl-silyl)-pent-4-enoic acid methyl ester **97**



A mixture of the alcohol **96** (20 g, 104 mmol), trimethylorthoacetate (53 mL, 416 mmol) and propionic acid (100 μ L, catalyst) in dry toluene (215 mL) was heated under reflux for 5 h. The apparatus was then rearranged to allow for removal of volatiles by distillation and the volume of the reaction mixture reduced to \sim 150 mL. A further portion of trimethylorthoacetate (25 mL) and propionic acid (50 μ L) in toluene (80 mL) was then added and the distillation continued. The mixture was then heated overnight under reflux. This protocol was repeated until no more starting material was observed by TLC. After cooling, the reaction mixture was washed with an aqueous solution of NaHCO₃, brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95/5) to give a colourless oil (17.31 g, 67 %).

IR (neat) ν = 3070, 2953, 1740 (C=O)_{st}, 1627, 1428, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1194, 1171, 1114 (Si-Ph)_{st}, 998, 836, 815, 777, 734, 700, 654 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.45 (m, 2 H, aromatic H), 7.36 (m, 3 H, aromatic H), 5.72 (m, 1 H, CH=CH₂), 4.93 (ddd, J = 10.4, 1.5, 0.6 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.85 (dt, J = 17.1, 1.5

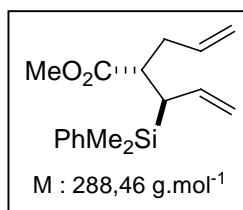
¹⁵⁷ Wakamatsu, K. L.; Nonaka, Y.; Okuda, Y.; Tueckmantel, W.; Oshima, K. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4427. Mohamed, M.; Brook, M. A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4165. Ostwald, R.; Chavant, P.-Y.; Stadtmueller, H.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4143.

Hz, 1 H, CH=CHH), 3.59 (s, 3 H, CH₃O), 2.41-2.30 (m, 3 H, CH₂CO₂Me + CHSi), 0.31 (s, 3 H, CH₃Si), 0.30 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 173.74 (C=O), 137.78, (CH=CH₂) 136.48 (aromatic C), 133.99 (aromatic CH), 129.60 (aromatic CH), 127.78 (aromatic CH), 112.80 (CH=CH₂), 51.47 (CH₃O), 35.56 (CH₂CO₂Me), 30.24 (CHSi), -4.68 (CH₃Si), -5.56 (CH₃Si).

Anal. calcd. for C₁₄H₂₀O₂Si C, 67.70; H, 8.12. Found C, 67.74; H, 8.04.

2-Allyl-3-(dimethyl-phenyl-silyl)-pent-4-enoic acid methyl ester **99**



A solution of DIPA (729 μL, 5.2 mmol) in freshly distilled THF (5.7 mL) at -78 °C was treated with a 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes (2.1 mL, 5.2 mmol) under nitrogen atmosphere. The solution was brought to 0 °C for 10 min and then recooled to -78 °C. A solution of ester **97** (1 g, 4.0 mmol) in THF (1.5 mL) was added via syringe to the cooled solution (-78 °C) of LDA. The light yellow solution was stirred for 30 min and allylbromide (692 μL, 8.0 mmol) in THF (1 mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature and stirred for 10 h before being diluted with saturated NH₄Cl. The mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated brine and dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum to afford crude product, which was then purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95/5) to give a colourless oil (1.007 g, 88 %).

IR (neat) ν = 3071, 2950, 1735 (C=O)_{st}, 1640, 1625, 1428, 1358, 1249 (Si-CH₃)_{st}, 1193, 1171, 1148, 1113 (Si-Ph)_{st}, 997, 911, 835, 814, 775, 735, 701, 656 cm⁻¹.

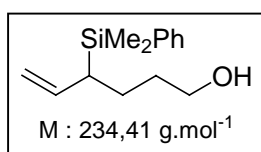
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.53 (m, 2 H, aromatic H), 7.37 (m, 3 H, aromatic H), 5.75-5.45 (m, 2 H, CH=), 5.05-4.85 (m, 4 H, =CH₂), 3.40 (s, 3 H, CH₃O), 2.59 (ddd, *J* = 10.1, 9.5, 4.0 Hz, 1 H, CHCO₂Me), 2.40-2.15 (m, 3 H, CH₂CH=CH₂ + CHSi), 0.36 (s, 3 H, CH₃Si), 0.31 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 174.82 (C=O), 136.90 (aromatic C), 136.21 (CH=), 135.42 (CH=), 134.15 (aromatic CH), 12.99 (aromatic CH), 127.49 (aromatic CH), 116.38 (=CH₂), 115.09 (=CH₂), 50.84 (CH₃O), 45.51 (CHCO₂Me), 37.05 (CHSi), 36.12 (CH₂CH=CH₂), -3.59 (CH₃Si), -4.56 (CH₃Si).

MS (FAB+): *m/z* (%) = 311 (M+Na⁺, 23), 288 (M⁺, 50), 247 (100), 211 (98).

HRMS (FAB+): calcd. for C₁₇H₂₄O₂Si + Na⁺ 288.1545. Found 288.1541.

4-(dimethyl-phenyl-silyl)-hex-5-en-1-ol **100**



Allyldimethylphenylsilane **90** (8.817 g, 50 mmol) was dissolved in THF (250 mL) under nitrogen atmosphere and TMEDA (7.6 mL, 50 mmol) was added. After cooling to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the solution was treated with a 1.4 M solution of *sec*-BuLi in hexanes (39 mL, 55 mmol). The temperature was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was stirred at this temperature during 2 h. Trimethylene oxide (4.2 mL, 65 mmol) was added dropwise after cooling to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was then allowed to warm then to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 12 h. Hydrolysis was carried out with NH_4Cl solution at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture was extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum. Crude contained a 2:1 mixture of the two regioisomeric alcohols $\alpha:\gamma$. The residue was purified by chromatography (Petroleum ether/ EtOAc 9/1) to afford an inseparable mixture of the regioisomeric alcohols as a colourless oil (7.48 g, 64 %).

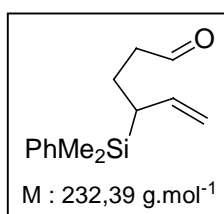
IR (neat) $\nu = 3348$ (O-H)_{st}, 3068, 2935, 2864, 1624, 1247 (Si-CH₃)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1057, 997, 894, 834, 730, 699, 654 cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) $\delta = 7.49$ (m, 2 H, aromatic H), 7.35 (m, 3 H, aromatic H), 5.59 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 9.5$ Hz, 1 H, CH=CH₂), 4.92 (br dd, $J = 10.4, 2.1$ Hz, 1 H, CH=CHH), 4.83 (ddd, $J = 17.1, 2.1, 1.2$ Hz, 1 H, CH=CHH), 3.56 (m, 2 H, CH₂OH), 2.18 (m, 1 H, CHSi), 1.80-1.30 (m, 4 H, CH₂-CH₂), 1.20 (m, 1 H, OH), 0.28 (s, 3 H, CH₃Si), 0.27 (m, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz) $\delta = 139.48$ (CH=CH₂), 137.62 (aromatic C), 134.01 (aromatic CH), 128.97 (aromatic CH), 127.63 (aromatic CH), 112.89 (CH=CH₂), 62.78 (CH₂OH), 34.18, (CHSi), 32.41 (CH₂CH₂OH), 24.55 (CH₂CHSi), -4.47 (CH₃Si), -5.30 (CH₃Si).

Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{OSi}$ C, 71.73; H, 9.46. Found C, 71.58; H, 9.46.

4-(dimethylphenylsilyl)-hex-5-enal **101**



See general procedure for Swern oxidation of alcohols (p 164). Amounts: $(\text{COCl})_2$ (3.42 mL, 38.47 mmol) in CH_2Cl_2 (250 mL), DMSO (4.83 mL, 91.38 mmol), alcohol **100** (7.046 g,

30.06 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL), NEt₃ (21 mL, 150 mmol). Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 96/4) afforded the product as a colourless oil (52 %, 3.635 g).

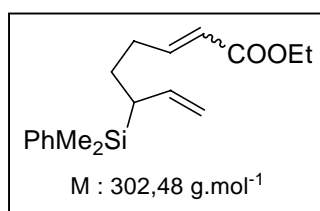
IR (neat) ν = 3070, 2957, 2818, 2716, 1724 (C=O)_{st}, 1625, 1427, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1114 (Si-Ph)_{st}, 998, 898, 835, 734, 700, 655 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9.71 (t, J = 1.5 Hz, 1 H, CH=O), 7.49 (m, 2 H, aromatic CH), 7.33 (m, 3 H, aromatic CH), 5.55 (ddd, J = 17.1, 10.2, 9.4 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.96 (dd, J = 10.2, 1.5 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.83 (d, J = 17.0 Hz, 1 H, CH=CHH), 2.51 (m, 1 H, CHHC=O), 2.32 (m, 1 H, CHHC=O), 1.88-1.65 (m, 2 H, CH₂CH), 1.62 (m, 1 H, CHSi), 0.30 (s, 3 H, CH₃Si), 0.29 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 202.81 (HC=O), 138.48 (CH=CH₂), 137.08 (aromatic C), 134.01 (aromatic CH), 129.14 (aromatic CH), 127.73 (aromatic CH), 113.83 (CH=CH₂), 43.52 (CH₂C=O), 33.99 (CHSi), 20.97 (CH₂CH), -4.56 (CH₃Si), -5.45 (CH₃Si).

Anal. calcd. for C₁₄H₂₀OSi, C, 72.36; H, 8.67. Found C, 72.23; H, 8.63.

6-(dimethylphenylsilyl)-octa-2,7-dienoic acid ethyl ester **102**



To a suspension of NaH (78 mg, 3.23 mmol) in THF (9 mL) under nitrogen atmosphere was added at 0 °C, triethylphosphonoacetate (640 μ L, 3.23 mmol) and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature. The mixture was stirred at room temperature for an additional 1 h. After this period, the aldehyde **101** (506 mg, 2.18 mmol) in THF (4 mL) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for another 30 min and the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄ and filtered. Evaporation of solvents gave a crude product containing a mixture of two diastereoisomers (*E*):(*Z*), in a 89:11 ratio. Purification (Petroleum ether/EtOAc 9/1) of the residue afforded a colourless oil (95 %, 626 mg, (*E*):(*Z*) mixture).

IR (neat) ν = 3070, 3049, 2957, 2929, 2852, 1716 (C=O)_{st}, 1652, 1626, 1427, 1366, 1318, 1263 (Si-CH₃)_{st}, 1207, 1179, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1044, 998, 977, 897, 836, 813, 773, 732, 700, 655 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.48 (m, 2 H, aromatic H), 7.36 (m, 3 H, aromatic H), 6.87 (dt, J = 15.6, 7.0 Hz, 1 H, CH=CHCOOEt), 5.74 (dt, J = 15.6, 1.5 Hz, 1 H, CH=CHCOOEt), 5.55 (dt, J = 17.1, 10.1 Hz, 1 H, CHCH=CH₂), 4.95 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1 H, CHCH=CHH),

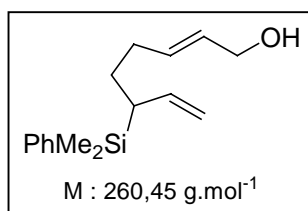
4.83 (ddd, $J = 17.1, 1.5, 0.9$ Hz, 1 H, CHCH=CHH), 4.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H, CH₂CH₃), 2.29 (m, 1 H, CHHCH=CHCOOEt), 2.04 (m, 1 H, CHHCH=CHCOOEt), 1.74 (dt, $J = 2.8, 9.5$ Hz, 1 H, CHSi), 1.65-1.40 (m, 2 H, CHCH₂), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.28 (s, 3 H, CH₃Si), 0.27 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 166.74$ (COOEt), 149.08 (CH=CHCOOEt), 138.80 (CH=CH₂), 137.28 (aromatic C), 134.01 (aromatic CH), 129.07 (aromatic CH), 127.71 (aromatic CH), 121.40 (CH=CH), 113.44 (CH=CH₂), 60.10 (CH₂CH₃), 33.99 (CHSi), 31.68 (CH₂CH=CH), 26.93 (CH₂CH), 14.26 (CH₂CH₃), -4.53 (CH₃Si), -5.41 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 303 (M+H⁺, 100), 287 (7), 261 (17), 248 (85), 233 (8), 225 (27), 217 (8).

HRMS (FAB+): calcd. for C₁₈H₂₆O₂Si + H⁺ 303.1780. Found 303.1785.

6-(dimethylphenylsilyl)-octa-2,7-dien-1-ol **103**



To a solution of the preceding ester **102** (502 mg, 1.66 mmol) in dichloromethane (17 mL) under nitrogen atmosphere was added at -78 °C a 1 M solution of DIBAH in CH₂Cl₂ (5 mL, 5 mmol). The reaction was stirred for 30 min, and quenched with MeOH. The mixture was then allowed to warm to room temperature and an aqueous solution of NaHCO₃ was added. The mixture was filtered through celite and the gelatinous precipitate was washed extensively with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2) afforded the alcohol as a colourless oil (93 %, 402 mg).

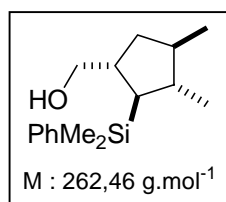
IR (neat) $\nu = 3331$ (O-H)_{st}, 3069, 2957, 2923, 2851, 1624, 1427, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1114 (Si-Ph)_{st}, 999, 969, 895, 833, 813, 731, 699, 655 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.49$ (m, 2 H, aromatic H), 7.34 (m, 3 H, aromatic H), 5.58 (m, 3 H, CH=), 4.92 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1 H, CH=CHH), 4.82 (ddd, $J = 0.9$ Hz, 2.1 Hz, 17.1 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.05 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H, CH₂OH), 2.14 (m, 1 H, CHHCH=CH), 1.90 (m, 1 H, CHHCH=CH), 1.75 (dt, $J = 10.3, 3.0$ Hz, 1 H, CHSi), 1.58-1.33 (m, 2 H, SiCHCH₂), 1.26 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H, OH), 0.28 (s, 3 H, CH₃Si), 0.27 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 139.32$ (CH=CH₂), 137.61 (aromatic C), 134.03 (CH=), 133.06 (CH=), 129.08 (aromatic CH), 128.96 (aromatic CH), 127.62 (aromatic CH), 112.95 (CH=CH₂), 63.80 (CH₂O), 33.96 (CHSi), 31.70 (CH₂CH=), 27.97 (CH₂CHSi), -4.48 (CH₃Si), -5.32 (CH₃Si).

Anal. calcd. for C₁₆H₂₄OSi C, 73.79; H, 9.29. Found C, 74.12; H, 9.36.

[2-(Dimethyl-phenyl-silyl)-3,4-dimethyl-cyclopentyl]-methanol 105



Into a 10 mL three-necked flask equipped with a nitrogen-inlet tube, thermometer, magnetic stirrer, kept under a static pressure of nitrogen and dried with a heat-gun was placed Cp₂ZrCl₂ (119 mg, 0.41 mmol) and THF (4.1 mL) was added. Temperature was cooled to – 78 °C and a 2.0 M solution of *n*-BuMgCl in ether (820 μL, 1.64 mmol) was added dropwise. 30 min. later, diene **84** (106 mg, 0.41 mmol) in THF (4.1 mL) was added dropwise and after 15 min temperature was allowed to warm slowly to room temperature. The orange solution was stirred at this temperature for 24 h. An aqueous solution of HCl 10 % (3 mL) was then added slowly at 0 °C, the mixture was filtered and the salts washed with EtOAc. The combined organic layer were washed with an aqueous solution of NaHCO₃, water, brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Crude contained a mixture of four diastereoisomers in a 42:46:4:8 ratio. The crude (106 mg) was purified by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 6/1) to give a colourless liquid (87 mg, 81 %, mixture of four diastereoisomers).

Isolation of the major diastereoisomer :

The procedure is identical as described above. Amounts: Cp₂ZrCl₂ (161 mg, 0.55 mmol), THF (5.5 mL), 2.0 M solution of *n*-BuMgCl in ether (1.1 mL, 2.20 mmol), diene **84** (143 mg, 0.55 mmol), THF (1.2 mL). The solution was stirred at 25 °C for 20 h. The apparatus was then rearranged and a dry condenser was placed instead of the thermometer (nitrogen flow was increased). The solution was heated at 45 °C for 24 h and finally refluxed for 12 h. Crude contained a 10:86:1:3 mixture of four diastereoisomers. Purification by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 6/1) gave a colourless liquid (46 mg, 32 %).

IR (neat) ν = 3341 (O-H)_{st}, 3071, 2957, 2874, 1461, 1425, 1373, 1249 (Si-CH₃)_{st}, 1114 (Si-Ph)_{st}, 1057, 1020, 896, 834, 782, 725, 693, 647 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.52 (m, 2 H, aromatic H), 7.34 (m, 3 H, aromatic H), 3.39 (dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, 1 H, CHHOH), 3.23 (m, 1 H, CHHOH), 2.10 (m, 2 H, CHCH₂OH + CHSi), 1.80 (m, 2 H, CHCH₃), 1.35 (br s, 1 H, OH), 1.30 (m, 1 H, CHHCHCH₂OH), 1.14 (m,

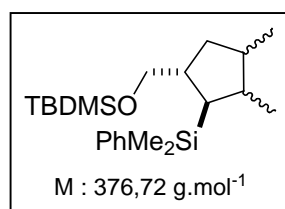
1 H, CHHCHCH₂OH), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH₃CH), 0.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH₃CH), 0.31 (s, 3 H, CH₃Si), 0.30 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) $\delta = 138.64$ (aromatic C), 133.77 (aromatic CH), 128.92 (aromatic CH), 127.70 (aromatic CH), 127.66 (aromatic CH), 68.52 (CH₂OH), 43.64 (CHCH₂OH), 38.76 (CHCH₃), 38.06 (CHCH₃), 37.58 (CH₂CHCH₃), 35.53 (CHSi), 18.47 (CH₃CH), 15.23 (CH₃CH), -4.30 (CH₃Si), -4.62 (CH₃Si).

MS (FAB+) m/z (%) = 285 (M+Na⁺, 25), 281 (12), 271 (12), 267 (7), 259 (6), 255 (6), 247 (13), 243 (6), 239 (5), 229 (6), 221 (14), 209 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₁₆H₂₆OSi + Na⁺ 285.1650. Found 285.1650.

***Tert*-butyldimethylsilyl[2-(Dimethyl-phenyl-silyl)-3,4-dimethyl-cyclopentyl]-methyl ether 106**



General procedure for cyclisation of dienes with zirconocene and n-BuLi:

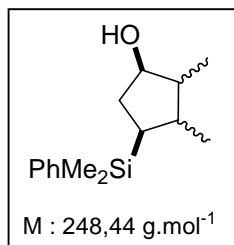
A 10 mL round-bottomed flask equipped with a stirring bar and a septum was charged with Cp₂ZrCl₂ (81 mg, 0.28 mmol) and THF (2.8 mL). The resulting solution was cooled to -78 °C with stirring and a 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes (228 μ L, 0.57 mmol) was added dropwise by syringe. After stirring 1 h at -78 °C, a solution of diene **85** (106 mg, 0.28 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise with syringe. The stirred reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was continued for 24 h. After this time, the pale orange mixture was cooled with an ice bath and a 10 % HCl solution was added slowly. The organic layer was then extracted with ether, washed successively with an aqueous solution of NaHCO₃, water, brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Crude contained a 4:13:83:0 mixture of diastereoisomers. Purification by chromatography (Petroleum ether) give a colourless oil (50 mg, 47 %, mixture of diastereoisomers).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) *Major*: $\delta = 7.52$ (m, 2 H, aromatic H), 7.36 (m, 3 H, aromatic H), 3.40 (dd, $J = 9.5, 4.3$ Hz, 1 H, CHHOTBDMS), 3.15 (dd, $J = 9.5, 7.9$ Hz, 1 H, CHHOTBDMS), 2.12-1.87 (m, 2 H, CHCH₂OTBDMS + CHSi), 1.85-1.68 (m, 2 H, CHCH₃), 1.20 (m, 2 H, CH₂CHCH₃), 0.88 (s, 9 H, (CH₃)₃C), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃CH), 0.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃CH), 0.30 (s, 3 H, CH₃Si), 0.29 (s, 3 H, CH₃Si), -0.03 (s, 6 H, CH₃Si).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) *Major*: $\delta = 139.00$ (aromatic C), 133.86 (aromatic CH), 128.75 (aromatic CH), 127.61 (aromatic CH), 68.07 (CH₂OTBDMS), 44.31 (CHCH₂OTBDMS),

38.87 (CHCH₃), 38.09 (CHCH₃), 37.79 (CH₂), 34.85 (CHSi), 25.92 ((CH₃)₃C), 18.44 (CH₃CH), 17.65 ((CH₃)₃C), 15.35 (CH₃CH), -4.32 (CH₃Si), -4.38 (CH₃Si), -5.36 (CH₃Si).

4-(Dimethyl-phenyl-silyl)-2,3-dimethyl-cyclopentanol 107

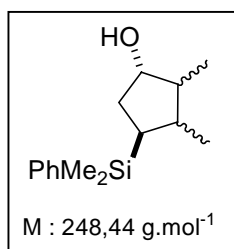


To a solution of diene **86** (97 mg, 0.39 mmol) in THF (3.8 mL) under nitrogen atmosphere was added dropwise at 0 °C a 2.0 M solution of *n*-BuMgCl in ether (785 μL, 1.57 mmol). After 15 min, temperature was allowed to warm to room temperature. Cp₂ZrCl₂ (114 mg, 0.39 mmol) was added and the colour of the mixture got brown intense. The mixture was stirred 24 h and HCl 10 % was added slowly. The organic layer was then extracted with ether, washed with an aqueous solution of NaHCO₃, water, brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Crude contained a 80:20 mixture of two diastereoisomers. Purification by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 6/1) give a colourless oil (34 mg, 35 %).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7.53 (m, 2 H, aromatic H), 7.36 (m, 3 H, aromatic H), 3.75 (q, *J* = 6.1 Hz, 1 H, CHOH Major), 3.65 (q, *J* = 7.6 Hz, 1 H, CHOH minor), 2.20-2.00 (m, 2 H, CH₂CHOH), 1.65 (m, 2 H, CH₃CHCHCH₃), 1.32 (m, 1 H, CHSi), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃CH minor), 0.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃CH minor), 0.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃CH Major), 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃CH Major), 0.37 (s, 6 H, CH₃Si, minor), 0.31 (s, 3 H, CH₃Si Major), 0.30 (s, 3 H, CH₃Si Major).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 138.62 (aromatic C), 133.80 (aromatic CH), 128.89 (aromatic CH), 127.67 (aromatic CH), 79.31 (CHOH), 46.20 (CHCH₃), 36.36 (CHCH₃), 35.58 (CH₂), 28.71 (CHSi), 17.99 (CH₃CH), 12.30 (CH₃CH), -4.39 (CH₃Si), -4.47 (CH₃Si).

4-(Dimethyl-phenyl-silyl)-2,3-dimethyl-cyclopentanol 108



To a solution of diene **87** (113 mg, 0.46 mmol) in THF (4.4 mL) under nitrogen atmosphere was added dropwise at 0 °C a 2.0 M solution of *n*-BuMgCl in ether (915 μL, 1.83 mmol). After 15 min, temperature was allowed to warm to room temperature. Cp₂ZrCl₂ (134 mg, 0.46 mmol) was added and the colour of the mixture got brown intense. The mixture was stirred 24 h and HCl 10 % was added slowly. The organic layer was then extracted with ether, washed with an aqueous solution of NaHCO₃, water, brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Crude contained a 95:5 mixture of two diastereoisomers. Purification by flash chromatography (Petroleum ether/AcOEt 6/1) give a colourless oil (33 mg, 29 %, 95:5 mixture of two diastereoisomers).

IR (neat) ν = 3325 (O-H)_{st}, 3066, 2952, 2869, 1456, 1425, 1249 (Si-CH₃)_{st}, 1114 (Si-Ph)_{st}, 1005, 828, 771, 730, 699 cm⁻¹.

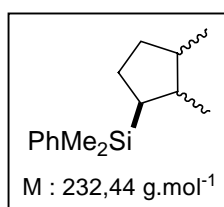
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.56 (m, 2 H, aromatic H), 7.41 (m, 3 H, aromatic H), 3.60 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, CHOH), 1.60-1.88 (m, 2 H, CH₂CHOH), 1.45 (br s, 1 H, OH), 1.30 (m, 2 H, CH₃CHCH₃), 1.17 (m, 1 H, CHSi), 0.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 6 H, CH₃CH), 0.28 (s, 3 H, CH₃Si), 0.27 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ = 138.62 (aromatic C), 133.84 (aromatic CH), 128.85 (aromatic CH), 127.65 (aromatic CH), 80.25 (CHOH), 52.20 (CHCH₃), 41.92 (CHCH₃), 35.94 (CH₂), 29.91 (CHSi), 20.37 (CH₃CH), 16.21 (CH₃CH), -4.17 (CH₃Si), -4.33 (CH₃Si).

MS (FAB⁺): *m/z* (%) = 288 (100), 271 (M+Na⁺, 8), 255 (5), 231 (13).

HRMS (FAB⁺): calcd. for C₁₅H₂₄OSi + Na⁺ 271.1494. Found 271.1493.

Dimethyl(2,3-dimethylcyclopentyl)phenylsilane 109



See general procedure for cyclisation of dienes with zirconocene and *n*-BuLi (p 172). Amounts: Cp₂ZrCl₂ (156 mg, 0.53 mmol), *n*-BuLi (428 μL, 1.07 mmol), THF (5.3 mL), diene **89** (123 mg, 0.53 mmol), THF (1.2 mL), stirring for 2 h. Crude contained a 64:36 mixture of

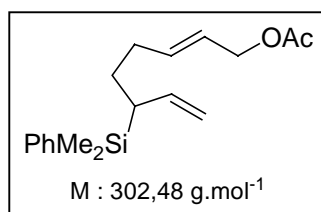
two diastereoisomers. Chromatography (Petroleum ether) gave a colourless liquid (82 mg, 67 %, 64:36 mixture of two diastereoisomers).

IR (neat) $\nu = 3068, 3049, 2998, 2952, 2867, 1455, 1427, 1375, 1247$ (Si-CH₃)_{st}, 1111 (Si-Ph)_{st}, 909, 876, 829, 811, 768, 731, 699, 647 cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) *Mixture of the two diastereoisomers*: $\delta = 7.55$ (m, 2 H, aromatic H), 7.36 (m, 3 H, aromatic H), 2.00-1.13 (m, 7 H, SiCHCH₂CH₂CHCH), 0.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, CH₃CH), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H, CH₃CH, Major), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH₃CH, minor), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, CH₃CH, minor), 0.30 (s, 3 H, CH₃Si), 0.29 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) *Major diastereoisomer*: $\delta = 139.39$ (aromatic C), 133.86 (aromatic CH), 133.72 (aromatic CH), 128.63 (aromatic CH), 127.55 (aromatic CH), 127.52 (aromatic CH), 44.58 (CHCH₃), 38.43 (CHCH₃), 35.22 (CH₂), 34.85 (CHSi), 26.43 (CH₂), 19.73 (CH₃CH), 18.31 (CH₃CH), -4.04 (CH₃Si), -4.30 (CH₃Si).

Acetic acid 6-(dimethylphenylsilyl)-octa-2,7-dienyl ester **117**



To a stirred solution of alcohol **103** (992 mg, 3.81 mmol) and triethylamine (1.3 mL, 9.22 mmol) in CH₂Cl₂ (20.5 mL) under nitrogen atmosphere was added acetic anhydride (1.1 mL, 11.73 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature, stirred 24 h, and then quenched successively with 5 % NaOH, 10 % HCl and water, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95/5) gave the allylic acetate **117** (1.081 g, 94 %) as a colourless liquid.

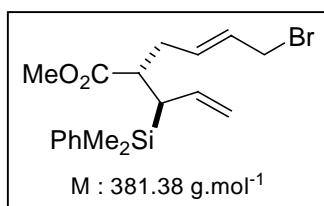
IR (neat) $\nu = 3070, 2957, 2928, 2850, 1740$ (C=O)_{st}, 1625, 1427, 1380, 1362, 1249 (Si-CH₃)_{st}, 1229, 1114 (Si-Ph)_{st}, 1024, 966, 896, 833, 813, 732, 700, 655 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.48$ (m, 2 H, aromatic H), 7.35 (m, 3 H, aromatic H), 5.75-5.40 (m, 3 H, CH=), 4.92 (br dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1 H, CH=CHH), 4.82 (ddd, $J = 17.1, 2.1, 0.9$ Hz, 1 H, CH=CHH), 4.48 (br d, $J = 6.4$ Hz, 2 H, CH₂OAc), 2.16 (m, 1 H, CHHCH=CH), 2.06 (s, 3 H, CH₃C=O), 1.90 (hexl, 1 H, CHHCH=CH), 1.74 (br dt, 1 H, CHSi), 1.58-1.35 (m, 2 H, CH₂CHSi), 0.27 (s, 3 H, CH₃Si), 0.26 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 170.79$ (C=O), 139.19 (CH=CH₂), 137.56 (aromatic C), 136.17 (CH=), 134.01 (aromatic CH), 128.96 (aromatic CH), 127.62 (aromatic CH), 123.98 (CH=), 113.02 (CH=CH₂), 65.23 (CH₂CO), 33.91 (CHSi), 31.73 (CH₂CH=), 27.71 (CH₂CHSi), 21.00 (CH₃C=O), -4.47 (CH₃Si), -5.32 (CH₃Si).

Anal. calcd. for C₁₈H₂₆O₂Si C, 71.47; H, 8.66. Found C, 71.72; H, 8.38.

6-Bromo-2-[1-(dimethyl-phenyl-silanyl)-allyl]-hex-4-enoic acid methyl ester **118**



A solution of diisopropylamine (591 μ L, 4.22 mmol) in freshly distilled THF (4.6 mL) under nitrogen atmosphere was treated with a 2 M solution of *n*-BuLi in hexanes (2.1 mL, 4.22 mmol) at -78 $^{\circ}$ C. The solution was brought to 0 $^{\circ}$ C for 10 min and then cooled to -78 $^{\circ}$ C. A solution of ester **97** (806 mg, 3.24 mmol) in THF (1.2 mL) was added via a syringe to the cooled solution (-78 $^{\circ}$ C) of LDA. The light yellow solution was stirred for 30 min and *trans*-1,4-dibromobutene (1.386 g, 6.48 mmol) in THF (0.8 mL) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 10 h before being diluted with saturated NH₄Cl. The mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated brine and dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum to afford the crude product, which was then purified by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 97/3) to give a colourless oil (760 mg, 62 %).

IR (neat) ν = 3070, 2951, 1736 (C=O)_{st}, 1625, 1428, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1203, 1171, 1113 (Si-Ph)_{st}, 998, 966, 903, 834, 734, 701, 655 cm⁻¹.

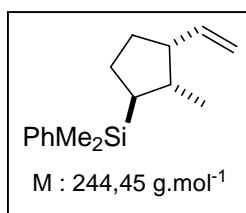
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.49 (m, 2 H, aromatic H), 7.36 (m, 3 H, aromatic H), 5.60 (m, 2 H, CH=CH), 5.50 (dt, J = 17.0, 10.6 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.00 (dd, J = 1.5, 10.2 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.88 (m, 1 H, CH=CHH), 3.85 (m, 2 H, CH₂Br), 3.38 (s, 3 H, CH₃O), 2.53 (m, 1 H, CHCO₂Me), 2.37-2.12 (m, 3 H, CH₂CH=CH + CHCH=CH₂), 0.32 (s, 3 H, CH₃Si), 0.27 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 174.78 (C=O), 136.75 (aromatic C), 136.06 (CH=), 134.25 (CH=), 132.78 (aromatic CH), 129.15 (aromatic CH), 128.46 (aromatic CH), 127.63 (=CHCH₂Br), 115.47 (=CH₂), 51.19 (CH₃O), 45.33 (CHCO₂Me), 37.01 (CHSi), 34.47 (CH₂Br), 32.82 (CH₂CH=), -3.54 (CH₃Si), -4.54 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 403 (M+Na⁺, 10), 381 (M+H⁺, 13), 367 (18), 351 (5), 305 (69), 288 (95), 247 (100), 223 (22).

HRMS (FAB+): calcd. for C₁₈H₂₅BrO₂Si + Na⁺ 403.0704. Found 403.0704.

Dimethyl-(2-methyl-3-vinyl-cyclopentyl)-phenylsilane **119**



General procedure for cyclisation of dienes via metallo-ene reaction:

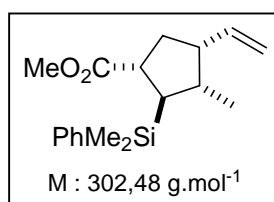
Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.017 mmol) was added to a stirred 0.5 M solution of acetoxydiene **117** (100 mg, 0.33 mmol) in Et₂O (6.6 mL) under argon atmosphere. After 3 min, a 1 M solution of Et₂Zn in hexane (1.65 mL, 1.65 mmol) was added dropwise to the yellow solution. The mixture was heated under reflux until appearance of a deep brown colour (2 h) then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under vacuum to afford the crude product, which was then purified by chromatography (Petroleum ether) to give a colourless oil (24 mg, 30 %).

IR (neat) ν = 3068, 2953, 2866, 1637, 1455, 1426, 1374, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 998, 908, 829, 811, 770, 731, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.53 (m, 2 H, aromatic H), 7.35 (m, 3 H, aromatic H), 5.78 (m, 1 H, CH=CH₂), 4.95 (br d, 2 H, CH=CH₂), 2.38 (quint, J = 7.3 Hz, 1 H, CHCH=CH₂), 1.99 (hex, J = 7.4 Hz, 1 H, CHCH₃), 1.84 (m, 1 H, CHHCHSi), 1.65 (m, 1 H, CHHCHCH=CH₂), 1.52 (m, 1 H, CHHCHCH=CH₂), 1.45 (m, 1 H, CHHCHSi), 0.99 (q, J = 9.0 Hz, 1 H, CHSi), 0.78 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₃CH), 0.28 (s, 3 H, CH₃Si), 0.27 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 140.34 (CH=CH₂), 139.07 (aromatic C), 133.86 (aromatic CH), 128.74 (aromatic CH), 127.61 (aromatic CH), 113.76 (CH=CH₂), 49.46 (CHCH=), 39.03 (CHCH₃), 32.35 (CH₂CHCH=), 31.95 (CHSi), 27.49 (CH₂CHSi), 18.60 (CH₃CH), -4.23 (CH₃Si), -4.37 (CH₃Si).

2-(Dimethyl-phenyl-silyl)-3-methyl-4-vinyl-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester **120**



See general procedure for cyclisation of dienes *via* metallo-ene reaction (p 177). Amounts: Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.017 mmol), diene **118** (132 mg, 0.35 mmol), Et₂O (7 mL), 1 M solution

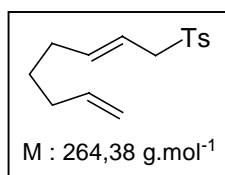
of Et₂Zn in hexane (1.75 mL, 1.75 mmol), reflux until appearance of a yellow suspension (40 min). Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 95/5) yielded a colourless oil (54 mg, 51 %).

IR (neat) $\nu = 2924, 2853, 1738$ (C=O)_{st}, 1459, 1376, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1166, 1114 (Si-Ph)_{st}, 906, 834, 730, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) $\delta = 7.52$ (m, 2 H, aromatic H), 7.36 (m, 3 H, aromatic H), 5.79 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 7.9$ Hz, 1 H, CH=CH₂), 4.96 (m, 2 H CH=CH₂), 3.52 (s, 3 H, CH₃O), 2.66 (dt, $J = 9.9, 7.4$ Hz, 1 H, CHCO₂Me), 2.36 (m, 1 H, CHCH=CH₂), 2.10 (hex, $J = 7.0$ Hz, 1 H, CHCH₃), 1.95 (m, 1 H, CHHCHCO₂Me), 1.78 (dt, $J = 12.1, 10.1$ Hz, 1 H, CHHCHCO₂Me), 1.43 (dd, $J = 10.0, 6.6$ Hz, 1 H, CHSi), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃O), 0.31 (s, 6 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 176.91$ (C=O), 139.07 (CH=), 137.61 (aromatic C), 133.92 (aromatic CH), 128.99 (aromatic CH), 127.63 (aromatic CH), 114.59 (=CH₂), 51.47 (CH₃O), 48.82 (CHCH=CH₂), 45.70 (CHCO₂Me), 39.19 (CHCH₃), 36.86 (CHSi), 36.26 (CH₂), 18.82 (CH₃), -4.51 (CH₃Si), -4.54 (CH₃Si).

1-Methyl-4-(octa-2,7-diene-1-sulfonyl)-benzene **160**

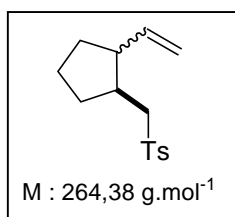


General procedure for the preparation of allylsulfones:

To a solution of sodium *p*-tolylsulfinate tetrahydrate (1.165 g, 6.54 mmol) in methanol (4.8 mL) was successively added a solution of diene **186** (1 g, 5.94 mmol) in THF (18 mL) and a solution of Pd(PPh₃)₄ (347 mg, 0.3 mmol) in THF (18 mL) at room temperature under nitrogen atmosphere. The mixture was stirred overnight and KCN was added (77 mg, 1.19 mmol) and the solvent evaporated. The residue was purified by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) to afford a yellow oil (792 mg, 64 %).¹⁵⁸

¹⁵⁸ Smith, T. A. K.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 319.

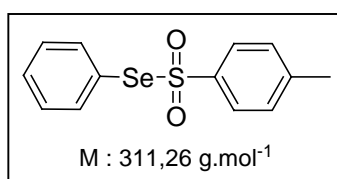
1-((2-vinylcyclopentyl)methylsulfonyl)-4-methylbenzene **161** et **162**



General procedure for cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety by irradiation with a sun lamp:

A mixture containing the diene **160** (130 mg, 0.49 mmol) and *p*-TolSO₂SePh **163** (22 mg, 0.07 mmol) in degassed benzene (39 mL) under a nitrogen atmosphere was irradiated for 6 h at 16 °C with a sun lamp placed at 10-15 cm of the flask. The solvent was then evaporated and the residue (74:26 mixture of diastereoisomeric products) was purified by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) to afford a colourless liquid (54 mg, 42 %, mixture of diastereoisomers).¹⁵⁹

Para-toluenephenselenosulfonate **163**



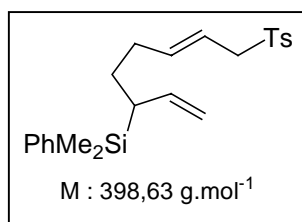
A solution of *p*-tosylhydrazine TsNHNH₂ (1.97 g, 1.06 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) was added dropwise over 15-30 min to a suspension of PhSeO₂H (2.00 g, 1.06 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). A vigorous reaction with gas evolution was observed. The pale yellow solution was evaporated to dryness under reduced pressure and the solid residue was crystallized from MeOH to afford the corresponding selenosulfonate.

Mp : + 80 °C.¹⁶⁰

¹⁵⁹ Voir ref. 157.

¹⁶⁰ Chuang, C.-P. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 3151.

Dimethyl-phenyl-[6-(toluene-4-sulfonyl)-1-vinyl-hex-4-enyl]-silane 182



See general procedure for the preparation of allylsulfones (p 178). Amounts: sodium *p*-tolylsulfinate tetrahydrate (153 mg, 0.86 mmol) in methanol (0.6 mL), allylacetate **117** (236 mg, 0.78 mmol) in THF (1.2 mL), Pd(PPh₃)₄ (45 mg, 0.04 mmol) in THF (1.2 mL), stirred 3 h, KCN (10 mg, 0.16 mmol). Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) yielded a yellow oil (276 mg, 89 %, (*E*):(*Z*) : >95:<5).

IR (neat) ν = 2923, 2853, 1627, 1597, 1459, 1376, 1319 (S=O)_{st}, 1295, 1247 (Si-CH₃)_{st}, 1145 (S=O)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1087, 967, 896, 834, 813, 732, 699 cm⁻¹.

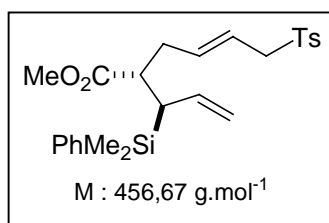
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.40 (m, 2 H, aromatic H), 7.29 (m, 3 H, aromatic H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 5.54-5.18 (m, 3 H, CH=), 4.84 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1 H, =CHH), 4.73 (m, 1 H, =CHH), 3.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH₂SO₂), 2.34 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.09-1.95 (m, 1 H, CHHCH=), 1.84-1.70 (m, 1 H, CHHCH=), 1.61 (m, 1 H, CHSi), 1.38-1.16 (m, 2 H, CH₂CHSi), 0.20 (s, 3 H, CH₃Si), 0.18 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 144.33 (aromatic C), 141.09 (CH=CH₂), 138.92 (CH=CHCH₂Ts), 137.36 (aromatic C), 135.42 (aromatic C), 133.88 (aromatic CH), 129.43 (aromatic CH), 128.93 (aromatic CH), 128.41 (aromatic CH), 127.58 (aromatic CH), 116.27 (=CHCH₂Ts), 113.03 (=CH₂), 60.05 (CH₂Ts), 33.64 (CHSi), 31.92 (CH₂CH=), 27.49 (CH₂CHSi), 21.46 (CH₃Ph), -4.52 (CH₃Si), -5.44 (CH₃Si).

MS (FAB+): *m/z* (%) = 421 (M+Na⁺, 69), 399 (M+H⁺, 7), 288 (14), 275 (19), 213 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₃H₃₀O₂SSi + Na⁺ 421.1657. Found 421.1678.

2-[1-(Dimethyl-phenyl-silyl)-allyl]-6-(toluene-4-sulfonyl)-hex-4-enoic acid methyl ester 183



See general procedure for the preparation of allylsulfones (p 178). Amounts: sodium *p*-tolylsulfinate tetrahydrate (1.2 g, 6.75 mmol) in methanol (4.7 mL), allylbromide **118** (2.34 g, 6.14 mmol) in THF (9.4 mL), Pd(PPh₃)₄ (210 mg, 0.18 mmol) in THF (9.4 mL), stirred 4 h,

KCN (80 mg, 1.23 mmol). Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2) yielded a yellow oil (2.84 g, 89 %, (*E*):(*Z*) : 95:5).

IR (neat) ν = 3869, 3847, 2952, 2922, 1733 (C=O)_{st}, 1664, 1625, 1597, 1493, 1428, 1404, 1359, 1319 (S=O)_{st}, 1302 (S=O)_{st}, 1249 (Si-CH₃)_{st}, 1149 (S=O)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 970, 903, 835, 815, 774, 735, 702, 658, 628 cm⁻¹.

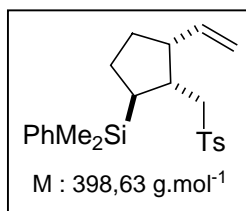
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, aromatic H), 7.45 (m, 2 H, aromatic H), 7.32 (m, 3 H, aromatic H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, aromatic H), 5.48 (dt, J = 17.0, 10.4 Hz, CH=), 5.32 (m, 2 H, CH=), 4.95 (m, 1 H, =CHH), 4.83 (m, 1 H, =CHH), 3.62 (m, 2 H, CH₂Ts), 3.32 (s, 3 H, CH₃O), 2.40 (m, 1 H, CHCO₂Me), 2.37 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.18 (m, 2 H, CH₂CH=), 2.10 (m, 1 H, CHSi), 0.29 (s, 3 H, CH₃Si), 0.23 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 174.21 (C=O), 144.13 (aromatic C), 137.57 (CH=CH₂), 136.36 (aromatic C), 135.60 (CH=CHCH₂Ts), 135.29 (aromatic C), 133.85 (aromatic CH), 129.27 (aromatic CH), 128.89 (aromatic CH), 128.07 (aromatic CH), 127.35 (aromatic CH), 118.00 (=CHCH₂Ts), 115.14 (=CH₂), 59.58 (CH₂Ts), 50.87 (CH₃O), 44.86 (CHCO₂Me), 36.85 (CHSi), 34.20 (CH₂CH=), 21.24 (CH₃Ph), -3.75 (CH₃), -4.77 (CH₃).

MS (FAB+): m/z (%) = 479 (M+Na⁺, 100), 457 (M+H⁺, 5), 406 (25), 379 (29), 329 (5), 312 (7), 247 (14).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₅H₃₂O₄SSi + Na⁺ 479.1688. Found 479.1687.

Dimethylphenyl-[2-(toluene-4-sulfonylmethyl)-3-vinyl-cyclopentyl]-silane **184a**



See general procedure for cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety by irradiation with a sun lamp (p 179). Amounts: diene **182** (43 mg, 0.11 mmol), *p*-TolSO₂SePh **163** (8.4 mg, 0.03 mmol), degassed CHCl₃ (8.5 mL), irradiated for 30 min at - 50 °C. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) yielded a pale yellow oil (34 mg, 84 %).

IR (neat) ν = 3068, 2951, 2864, 1597, 1426, 1315 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1249 (Si-CH₃)_{st}, 1149 (S=O)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1087, 998, 917, 812, 772, 735, 701, 656 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.44 (m, 2 H, aromatic H), 7.35 (m, 3 H, aromatic H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 5.61 (ddd, J = 17.1, 10.4, 8.9 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.07 (dd, J = 10.4, 2.1 Hz, 1 H, CH=CHH), 5.01 (ddd, J = 17.1, 2.1, 0.8 Hz, 1 H, CH=CHH), 3.00 (dd, ABX, J_{AB} = 14.2 Hz, J_{AX} = 9.7 Hz, $\Delta\nu/J$ = 9, 1 H, CHHSO₂), 2.82 (m, 1 H, CHCH=CH₂), 2.79 (dd, ABX, J_{AX} = 9.7 Hz, J_{BX} = 2.7 Hz, $\Delta\nu/J$ = 9,

1 H, CHHSO_2), 2.44 (s, 3 H, CH_3PhSO_2), 2.38 (m, 1 H, CHCH_2SO_2), 1.89 (m, 1 H, CHHCHSi), 1.64-1.53 (m, 3 H, $\text{CHHCHSi} + \text{CH}_2\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 1.15 (m, 1 H, CHSi), 0.26 (s, 6 H, CH_3Si).

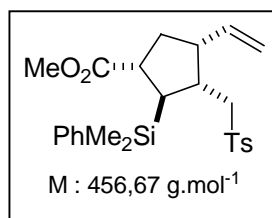
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 144.71 (aromatic C), 138.26 (aromatic C), 137.93 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 137.58 (aromatic C), 134.35 (aromatic CH), 129.55 (aromatic CH), 128.59 (aromatic CH), 128.38 (aromatic CH), 128.32 (aromatic CH), 128.24 (aromatic CH), 117.55 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 57.34 (CH_2Ts), 47.33 ($\text{CHCH}=\text{}$), 39.86 (CHCH_2Ts), 31.90 ($\text{CH}_2\text{CHCH}=\text{}$), 28.18 (CHSi), 25.32 (CH_2CHSi), 22.04 (CH_3Ph), - 3.36 (CH_3Si), - 4.95 (CH_3Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 421 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 20), 399 ($\text{M}+\text{H}^+$, 4), 398 (M, 2), 383 (17), 321 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SSi} + \text{Na}^+$ 421.1633. Found 421.1644.

Anal. calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SSi}$ C, 69.30; H, 7.59. Found C, 69.16; H, 7.62.

2-(Dimethyl-phenyl-silyl)-3-(toluene-4-sulfonylmethyl)-4-vinyl-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester **184b**



See General procedure for cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety by irradiation with a sun lamp (p 179). Amounts: diene **183** (48 mg, 0.11 mmol), *p*-TolSO₂SePh **163** (8.1 mg, 0.03 mmol), degassed CHCl_3 (8.3 mL), irradiated for 30 min at -50°C . Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2) yielded a pale yellow solid (38 mg, 79 %).

IR (neat) ν = 2952, 2359, 1729 ($\text{C}=\text{O}$)_{st}, 1596, 1427, 1361, 1314 ($\text{S}=\text{O}$)_{st}, 1302 ($\text{S}=\text{O}$)_{st}, 1252 ($\text{Si}-\text{CH}_3$)_{st}, 1204, 1148 ($\text{S}=\text{O}$)_{st}, 1112 ($\text{Si}-\text{Ph}$)_{st}, 1087, 1017, 921, 856, 818, 773, 736, 702, 653 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.48 (m, 2 H, aromatic H), 7.35 (m, 3 H, aromatic H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, aromatic H), 5.62 (ddd, J = 17.3, 10.4, 7.9 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.04 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 4.94 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 3.58 (s, 3 H, CH_3O), 3.06 (dd, J = 14.1, 7.0 Hz, 1 H, CHHTs), 2.92 (dd, J = 14.1, 4.9 Hz, 1 H, CHHTs), 2.76 (ddd, J = 10.0, 7.8, 6.1 Hz, 1 H, CHCO_2Me), 2.61 (m, 1 H, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 2.55 (m, 1 H, CHCH_2Ts), 2.44 (s, 3 H, CH_3Ph), 1.98 (ddd, J = 13.3, 10.0, 6.3 Hz, 1 H, $\text{CHHCHCH}=\text{}$), 1.88 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, CHSi), 1.75 (dt, J = 12.5, 6.1 Hz, 1 H, $\text{CHHCHCH}=\text{}$), 0.32 (s, 6 H, CH_3Si).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 177.08 ($\text{C}=\text{O}$), 144.30 (aromatic C), 137.34 (aromatic C), 136.96 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.86 (aromatic C), 134.03 (aromatic CH), 129.70 (aromatic CH), 129.34 (aromatic CH), 127.90 (aromatic CH), 127.82 (aromatic CH), 117.47 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 56.82

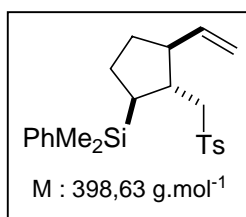
(CH₂Ts), 51.87 (CH₃O), 47.23 (CHCHCH=CH₂), 43.78 (CHCO₂Me), 39.54 (CHCH₂Ts), 35.33 (CH₂CHCO₂Me), 33.01 (CHSi), 21.56 (CH₃Ph), -3.98 (CH₃Si), -4.99 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 479 (M+Na⁺, 68), 456 (M⁺, 2), 379 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₅H₃₂O₄SSi + Na⁺ 479.1688. Found 479.1689.

Mp (Cyclohexane/EtOAc): + 116.7 °C

Dimethylphenyl-[2-(toluene-4-sulfonylmethyl)-3-vinyl-cyclopentyl]-silane **185a**



General procedure for cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety under thermal conditions:

A mixture containing the diene **182** (400 mg, 1.00 mmol), *p*-TolSO₂SePh **163** (46.7 mg, 0.15 mmol) and AIBN (14.2 mg, 0.10 mmol, added by portions every 1.5 h) in degassed benzene (75 mL) was refluxed under nitrogen atmosphere until TLC revealed completion of the reaction (more AIBN was added if necessary). The solvent was then evaporated and the residue (86:14 mixture of the two diastereoisomers **184a:185a**) was purified by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) to afford a pale yellow oil (35 mg, 9 % for pure **185a**; **184a** and **185a** were isolated in 69 % global yield).

IR (neat) ν = 3068, 2951, 2863, 1637, 1597, 1427, 1316 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1147 (S=O)_{st}, 1112 (Si-Ph)_{st}, 1087, 1018, 997, 913, 815, 770, 734, 701 cm⁻¹.

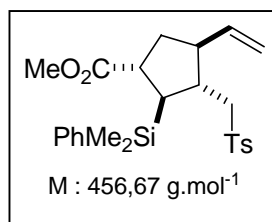
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, aromatic H), 7.40-7.27 (m, 7 H, aromatic H), 5.54 (ddd, *J* = 17.3, 10.2, 7.9 Hz, 1 H, CH=), 4.96 (br d, *J* = 16.9 Hz, 1 H, CHH=), 4.86 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1 H, CHH=), 2.92 (dd, *J* = 14.1, 8.8 Hz, 1 H, CHHTs), 2.83 (dd, *J* = 14.1, 3.2 Hz, 1 H, CHHTs), 2.77 (m, 1 H, CHCH=), 2.45 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.05 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 1.80-1.60 (m, 2 H, CHHCHCH= + CHHCHSi), 1.57-1.37 (m, 2 H, CHHCHCH= + CHHCHSi), 1.08 (m, 1 H, CHSi), 0.23 (s, 6 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ = 144.25 (aromatic C), 141.41 (=CH), 137.74 (aromatic C), 137.11 (aromatic C), 133.88 (aromatic CH), 129.65 (aromatic CH), 129.05 (aromatic CH), 128.17 (aromatic CH), 127.96 (aromatic CH), 127.81 (aromatic CH), 113.59 (=CH₂), 61.29 (CH₂Ts), 49.15 (CHCH=), 41.09 (CHCH₂Ts), 33.29 (CH₂CHCH=), 32.57 (CHSi), 27.24 (CH₂CHSi), 21.60 (CH₃Ph), -4.11 (CH₃Si), -5.09 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 421 (M+Na⁺, 22), 383 (19), 321 (100), 211 (38).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₃H₃₀O₂SSi + Na⁺ 421.1633. Found 421.1630.

2-(Dimethyl-phenyl-silyl)-3-(toluene-4-sulfonylmethyl)-4-vinyl-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester 185b



See general procedure for cyclization of dienes containing an allylsulfone moiety under thermal conditions (p 183). Amounts: diene **183** (149 mg, 0.33 mmol), *p*-TolSO₂SePh **163** (15 mg, 0.05 mmol) and AIBN (4.7 mg, 0.03 mmol) in degassed benzene (25 mL) was refluxed for 8 h. The residue (60:40 mixture of the two diastereoisomers **184b**:**185b**) was purified by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2) to afford a pale yellow oil (40 mg, 27 % for pure **185b**; **184b** and **185b** were isolated in 75 % global yield).

IR (neat) ν = 2926, 2853, 2366, 1726 (C=O)_{st}, 1596, 1430, 1316 (S=O)_{st}, 1254 (Si-CH₃)_{st}, 1166, 1145 (S=O)_{st}, 1111 (Si-Ph)_{st}, 1088, 917, 818, 766, 735, 693 cm⁻¹.

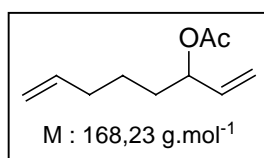
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.42-7.34 (m, 7 H, aromatic H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, aromatic H), 5.47 (ddd, J = 17.4, 10.3, 7.5 Hz, 1 H, CH=CH₂), 4.95 (dt, J = 17.2, 1.3 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.88 (dt, J = 10.3, 1.1 Hz, 1 H, CH=CHH), 3.55 (s, 3 H, CH₃O), 3.04 (dd, ABX, J_{AB} = 14.1 Hz, J_{AX} = 9.4 Hz, $\Delta\nu/J$ = 5, 1 H, CHHTs), 2.89 (dd, ABX, J_{AB} = 14.1 Hz, J_{BX} = 3.2 Hz, $\Delta\nu/J$ = 5, 1 H, CHHTs), 2.84 (m, 1 H, CHCH=CH₂), 2.65 (dt, J = 8.7, 6.9 Hz, 1 H, CHCO₂Me), 2.41 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.22 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 1.89 (m, 1 H, CHHCHCH=), 1.73 (m, 1 H, CHHCHCH=), 1.50 (t, J = 8.8 Hz, 1 H, CHSi), 0.26 (s, 3 H, CH₃Si), 0.24 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 176.38 (C=O), 144.41 (aromatic C), 140.03 (CH=), 136.94 (aromatic C), 136.50 (aromatic C), 134.01 (aromatic CH), 129.72 (aromatic CH), 129.33 (aromatic CH), 128.13 (aromatic CH), 127.87 (aromatic CH), 114.38 (=CH₂), 61.57 (CH₂Ts), 51.75 (CH₃O), 48.34 (CHCH=CH₂), 44.97 (CHCO₂Me), 40.93 (CHCH₂Ts), 37.73 (CH₂CHCO₂Me), 35.88 (CHSi), 21.61 (CH₃Ph), - 4.35 (CH₃Si), - 4.88 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 479 (M+Na⁺, 31), 441 (19), 406 (13), 379 (100), 347 (10).

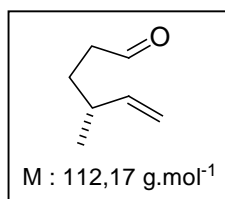
HRMS (FAB+): calcd. for C₂₅H₃₂O₄SSi + Na⁺ 479.1688. Found 479.1700.

Acetic acid 1-vinyl-hex-5-enyl ester 186



A solution of 5-bromopentene (5 mL, 42.2 mmol) in dry THF (50 mL) was added dropwise at room temperature under nitrogen atmosphere to a stirred suspension of magnesium turnings (2.05 g, 84.4 mmol) activated by addition of a few drops of 1,2-dibromoethane in THF (20 mL). The dropwise addition was regulated as to maintain a gentle reflux. After the alkyl bromide addition was complete, the mixture was stirred an additional 30 min at room temperature. The Grignard solution was then cannulated and to it was added at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ dropwise a solution of acroleine (2.8 mL, 42 mmol) in THF (12 mL) under nitrogen atmosphere. The temperature was allowed to warm to room temperature slowly, stirred 1 h and was quenched with anhydride acetic (12 mL, 126 mmol). The solution was then diluted with ether and washed with water. The organic layer was separated and washed with an aqueous solution of NaHCO_3 , brine, was dried with MgSO_4 and concentrated under vacuum. Flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 96/4) afford a colourless oil (2.4 g, 34 %).¹⁶¹

4-methyl-hex-5-enal 187



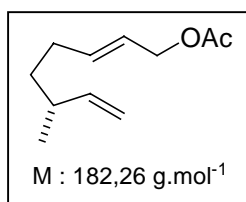
To a stirred mixture of *m*-chloroperbenzoic acid 70-75 % (26.18 g, 110 mmol) and sodium bicarbonate (15.19 g) in CH_2Cl_2 (450 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added, in one portion, (*R*)-(-)-citronellene (16.4 mL, 90 mmol). The reaction mixture was stirred for 1.5 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and was then quenched by the addition of 10 % aqueous Na_2SO_3 (150 mL). The resulting mixture was stirred for 15 min and then NaHCO_3 (25 g) in water (50 mL) was added. The organic layer was separated and then washed with two portions of water (200 mL) and then dried with MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to give a residue which was distilled under reduced pressure ($74\text{ }^{\circ}\text{C}/40\text{ mmHg}$) to give a mixture of the diastereoisomeric epoxides (11.8 g, 85 %).

To a stirred suspension of H_5IO_6 (19.1 g, 83.8 mmol) in Et_2O (250 mL) were added the mixture of the epoxides (11.8 g, 76.2 mmol) in ether (100 mL). After 3 h, an additional amount of H_5IO_6 (1.2 g) was added. After the suspension was stirred for a total of 5 h, the

¹⁶¹ Kaneda, K.; Kurosaki, H.; Terasawa, M.; Imanaka, T.; Teranishi, S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2356.

reaction mixture was filtered through Celite and washed with aqueous NaHCO_3 (100 mL) and 10 % aqueous Na_2SO_3 (100 mL). The combined aqueous washes were back-extracted with ether (50 mL), and the combined organic extracts were dried over MgSO_4 . The solvent was removed by distillation under reduced pressure (48 °C/40 mmHg) at atmospheric pressure through a 20-cm vigreux column (4.84 g, 57 %).¹⁶²

Acetic acid 6-methyl-octa-2,7-dienyl ester 189



To a suspension of NaH (802 mg, 20.06 mmol) in THF (60 mL) was added at 0 °C triethylphosphonoacetate (4 mL, 20.06 mmol) and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature. The mixture was stirred at room temperature for an additional 1 h. After this period, 4-methyl-hex-5-enal (1.5 g, 13.37 mmol) in THF (24 mL) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for another 30 min and the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under vacuum to afford the crude ester (2.3 g) which was used in the next step without further purifications. To a solution of the preceding α,β -unsaturated ester in dry CH_2Cl_2 (130 mL) was added at -78 °C a 1 M solution of DIBALH in CH_2Cl_2 (40 mL, 40 mmol). The reaction was stirred for 30 min, then quenched with MeOH. The mixture was allowed to warm to room temperature and an aqueous solution of NaHCO_3 was added. The mixture was filtered through celite and the gelatinous precipitate was washed extensively with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum to afford the desired allylic alcohol (1.68 g) which was used in the next step without further purifications. To a stirred solution of crude allylic alcohol and Et_3N (4.4 mL, 31.5 mmol) in CH_2Cl_2 (70 mL) at 0 °C was added acetic anhydride (3.8 mL, 40 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature, stirred overnight, and then quenched with 5 % NaOH, 10 % HCl and water, dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded the allylic acetate (1.83 g, 75 %, 3 steps) as a colourless liquid.

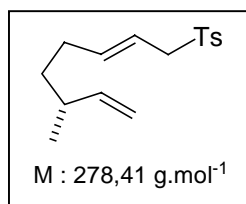
IR (neat) $\nu = 2927, 2853, 1742 (\text{C}=\text{O})_{\text{st}}, 1453, 1394, 1364, 1229, 1023, 970, 912 \text{ cm}^{-1}$.

¹⁶² Ireland, R. E.; Thaisrivongs, S.; Dussault, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5768. Ireland, R. E.; Anderson, R. C.; Badoud, R.; Fitzsimmons, B. J.; McGarvey, G. J.; Thaisrivongs, S.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1988.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ = 5.63 (m, 3 H, CH=), 4.92 (m, 2 H, =CH₂), 4.48 (d, *J* = 6.4 Hz, CH₂OAc), 2.03 (m, 6 H, CH₂CH= + CHCH₃ + CH₃C=O), 1.35 (q, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH), 0.97 (d, 3 H, *J* = 6.7 Hz, CH₃CH).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5) δ = 170.78 (C=O), 144.19 (CH=CH₂), 136.38 (CH=CHCH₂OAc), 123.76 (CH=CHCH₂OAc), 112.83 (=CH₂), 65.22 (CH₂O), 37.24 (CH₂CH₂CH=), 35.59 (CHCH₃), 29.87 (CH₂CH=), 20.96 (CH₃C=O), 20.08 (CH₃).

1-Methyl-4-(6-methyl-octa-2,7-diene-1-sulfonyl)-benzene **190**



See general procedure for the preparation of allylsulfones (p 178). Amounts: sodium *p*-tolylsulfinate tetrahydrate (784 mg, 4.4 mmol), MeOH (3.2 mL), allylic acetate **189** (725 mg, 4.0 mmol), THF (6 mL), Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0.2 mmol), THF (6 mL), stirred overnight at rt, KCN (52 mg, 0.8 mmol). Crude (mixture (*E*):(*Z*) : 91:9) was subjected to chromatography (Petroleum ether/AcOEt 9/1) to yield the sulfone as a yellow oil (790 mg, 71 %, (*E*):(*Z*) : 97:3).

IR (neat) ν = 3066, 3037, 2960, 2924, 2865, 1663, 1638, 1597, 1493, 1453, 1402, 1374, 1318 (S=O)_{st}, 1302 (S=O)_{st}, 1288, 1235, 1209, 1145 (S=O)_{st}, 1087, 1039, 1018, 996, 971, 912, 881, 815, 735 cm⁻¹.

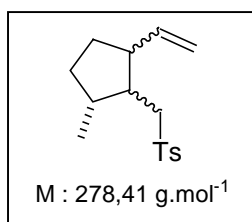
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ = 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 5.70-5.30 (m, 3 H, CH=), 4.91 (m, 2 H, =CH₂), 3.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H, CH₂Ts), 2.45 (s, 3 H, CH₃Ph), 1.98 (m, 3 H, CH₂C= + CHCH=), 1.98 (m, 2 H, CH₂CH₂CH), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH₃CH).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 144.49 (aromatic C), 144.03 (CH=CH₂), 141.41 (CH=CHCH₂Ts), 135.47 (aromatic C), 129.61 (aromatic CH), 128.51 (aromatic CH), 116.17 (=CH₂), 112.95 (CH=CHCH₂Ts), 60.20 (CH₂Ts), 36.99 (CH₂CH₂CH=), 35.36 (CHCH₃), 30.15 (CH₂CH=), 21.56 (CH₃Ph), 20.03 (CH₃CH).

MS (FAB+): *m/z* (%) = 301 (M+Na⁺, 86), 279 (M+H⁺, 11), 219 (13), 205 (15), 191 (21), 176 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₁₆H₂₂O₂S + Na⁺ 301.1238. Found 301.1245.

1-Methyl-4-(2-methyl-5-vinyl-cyclopentylmethanesulfonyl)-benzene **191**



See General procedure for cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety by irradiation with a sun lamp (p 179). Amounts: diene **190** (121 mg, 0.39 mmol), *p*-TolSO₂SePh **163** (18 mg, 0.06 mmol), degassed benzene (30 mL), irradiated for 24 h at 16 °C. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded a pale yellow oil (79 mg, 65 %, mixture of four diastereoisomers).

IR (neat) ν = 3075, 2952, 2869, 1638, 1597, 1493, 1456, 1402, 1379, 1315 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1148 (S=O)_{st}, 1087, 1018, 997, 916, 816, 760, 659, 632 cm⁻¹.

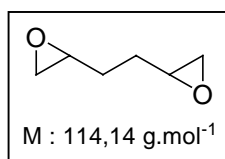
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.76 (br d, 2 H, aromatic H), 7.33 (br d, 2 H, aromatic H), 5.66-5.41 (m, 1 H, CH=), 5.00 (d, J = 10.2, 1.9 Hz, =CHH), 4.97-4.82 (m, =CH₂), 3.20 (dd, J = 14.3, 8.3 Hz, CH₂Ts), 3.16 (dd, J = 14.3, 4.2 Hz, CH₂Ts), 3.10-2.98 (m, CH₂Ts), 2.92 (dd, J = 14.3, 3.8 Hz, CH₂Ts), 2.82-2.61 (m, CHCH=), 2.57-2.46 (m, CHCH=), 2.42 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.30-2.09 (m, CH), 2.00-1.10 (m, CH + CH₂CH₂), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, CH₃CH), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, CH₃CH), 0.84 (d, J = 7.2 Hz, CH₃CH), 0.82 (d, J = 7.2 Hz, CH₃CH).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 144.33 (aromatic C), 144.27 (aromatic C), 141.04 (CH=), 140.86 (CH=), 139.82 (CH=), 138.34 (CH=), 137.21 (aromatic C), 137.09 (aromatic C), 129.76 (aromatic CH), 129.70 (aromatic CH), 129.66 (aromatic CH), 127.93 (aromatic CH), 127.87 (aromatic CH), 127.79 (aromatic CH), 116.46 (=CH₂), 116.03 (=CH₂), 115.43 (=CH₂), 114.68 (=CH₂), 59.61 (CH₂Ts), 56.24 (CH₂Ts), 55.06 (CH₂Ts), 54.32 (CH₂Ts), 51.84 (CH), 47.30 (CH), 46.99 (CH), 46.66 (CH), 45.74 (CH), 45.12 (CH), 43.28 (CH), 40.35 (CH), 39.67 (CH), 37.24 (CH), 35.67 (CH), 34.07 (CH), 33.01 (CH₂), 32.19 (CH₂), 32.15 (CH₂), 31.25 (CH₂), 30.77 (CH₂), 29.50 (CH₂), 29.26 (CH₂), 28.90 (CH₂), 21.50 (CH₃Ph), 20.36 (CH₃CH), 19.14 (CH₃CH), 16.67 (CH₃CH), 15.85 (CH₃CH).

MS (FAB+): m/z (%) = 301 (M+Na⁺, 25), 279 (M+H⁺, 100), 263 (21), 157 (97), 139 (39).

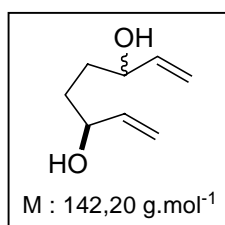
HRMS (FAB+): calcd. for C₁₆H₂₂O₂S + H⁺ 279.1418. Found 279.1413.

1,5-hexadiene diepoxide **192**



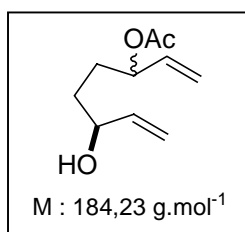
To a stirred solution of 1,5-hexadiene (3.6 mL, 30 mmol) in dry CH₂Cl₂ (60 mL) was added at 0 °C *m*-chloroperbenzoic acid (12.95 g, 75 mmol, 70-75 % in water) in four portions. After 24 h at room temperature, water (15 mL) was added and the solution was extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL). The organic layer was washed with 1 N KOH (6×25 mL), dried over MgSO₄, and concentrated. Flash chromatography (hexane/ether 70/30) gave the diepoxide (2.16, 95 %).¹⁶³

Octa-1,7-diene-3,6-diol **193**



To a stirred mixture of trimethylsulfonium iodide (6.12 g, 30 mmol) in dry THF (50 mL) under nitrogen atmosphere was added at - 10 °C a 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes (30 mmol, 12 mL). The resulting mixture was stirred at - 10 °C for 30 min, and a solution of diepoxide **192** (570 mg, 5 mmol) in dry THF (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, hydrolysed with saturated NH₄Cl (15 mL), extracted with CH₂Cl₂ (3×10 mL), dried over MgSO₄, and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (hexane/ether 50/50) to yield the diols (360 mg, 50 %).¹⁶⁴

Acetic acid 4-hydroxy-1-vinyl-hex-5-enyl ester **194**



Acetic anhydride (3.0 mL, 32.2 mmol) was added to a stirred solution of octa-1,7-diene-3,6-diol **193** (458 mg, 3.22 mmol) and YbCl₃.6 H₂O (124 mg, 0.32 mmol) in THF under a nitrogen atmosphere. After 36 h, the reaction was then diluted with ether, washed twice with

¹⁶³ Baylon, C.; Heck, M.-P.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3354.

¹⁶⁴ Voir ref. 162.

a saturated solution of NaHCO₃ solution and once with brine. The organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated to yield the crude product which was purified via chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2 then 7/3) to afford the monoacetate **194** (39 %, 230 mg).

IR (neat) ν = 3434 (O-H)_{st}, 2925, 2856, 1737 (C=O)_{st}, 1646, 1425, 1373, 1243, 1021, 991, 925, 609 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 5.90-5.67 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.06-5.29 (m, 5 H, CH=CH₂ + CHOAc), 4.09 (m, 1 H, CHOH), 2.10 (s, 3 H, CH₃C=O), 1.93 (s, 1 H, OH), 1.70 (m, 2 H, CH₂CHOAc), 1.54 (m, 2 H, CH₂CHOH).

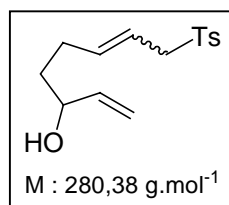
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 170.33 (C=O), 170.32 (C=O), 140.76 (CH=CH₂), 136.11 (CH=CH₂), 116.66 (CH=CH₂), 116.60 (CH=CH₂), 114.62 (CH=CH₂), 74.55 (CHOAc), 74.40 (CHOAc), 72.39 (CHOH), 72.30 (CHOH), 32.10 (CH₂CHOH), 32.03 (CH₂CHOH), 29.78 (CH₂CHOAc), 29.71 (CH₂CHOAc), 21.01 (CH₃C=O).

MS (FAB+): m/z (%) = 207 (M+Na⁺, 69), 185 (M+H⁺, 50), 137 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₁₀H₁₆O₃ + H⁺ 185.1177. Found 185.1176.

Anal. calcd. for C₁₀H₁₆O₃ C, 65.19; H, 8.75. Found C, 65.00; H, 8.87.

8-(Toluene-4-sulfonyl)-octa-1,6-dien-3-ol **195**



See general procedure for the preparation of allylsulfones (p 178). Amounts: sodium *p*-tolylsulfinate tetrahydrate (244 mg, 1.37 mmol), methanol (1.1 mL), allylacetate **194** (229 mg, 1.24 mmol), THF (1.9 mL), Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 0.062 mmol), THF (1.9 mL), stirred overnight at room temperature, KCN (16mg, 0.25 mmol). Crude consisted in a 83:17 : (*E*):(*Z*) mixture. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 7/3) yielded a yellow oil (212 mg, 61 %).

IR (neat) ν = 3505 (O-H)_{st}, 2923, 2854, 1596, 1402, 1315 (S=O)_{st}, 1300 (S=O)_{st}, 1288, 1142 (S=O)_{st}, 1086, 988, 971, 815, 735, 663, 628 cm⁻¹.

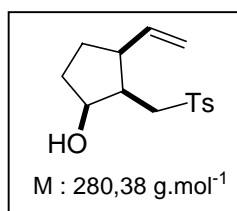
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 5.87-5.69 (m, 1 H, CH=), 5.60-5.31 (m, 2 H, CH=), 5.23-5.00 (m, 2 H, =CH₂), 3.98 (m, 1 H, CHOH), 3.70 (d, J = 7.0 Hz, 2 H, CH₂Ts), 2.41 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.08 (m, 2 H, CH₂CH=), 1.89 (br s, 1 H, OH), 1.48 (m, 2 H, CH₂CH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 144.44 (aromatic C), 140.70 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.13 (aromatic C), 129.49 (aromatic CH), 128.23 (aromatic CH), 116.27 ($=\text{CHCH}_2\text{Ts}$), 114.45 ($=\text{CH}_2$), 71.75 (CHOH), 59.88 (CH_2Ts), 35.47 (CH_2CHOH), 28.19 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 21.38 (CH_3).

MS (FAB+): m/z (%) = 303 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 279 (10), 157 (22), 139 (14).

HRMS (FAB+): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S} + \text{Na}^+$ 303.1030. Found 303.1022.

2-(Toluene-4-sulfonylmethyl)-3-vinyl-cyclopentanol **196**



See general procedure of cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety by irradiation with a sun lamp (p 179). Amounts: *p*-TolSO₂SePh **163** (25 mg, 0.076 mmol), allylic sulfone **195** (52 mg, 0.19 mmol, (*E*):(*Z*) : 93:7), degassed CHCl_3 (15 mL), irradiated for 2 h 30 at -50 °C. Crude consisted in a mixture of two diastereoisomers in a 73:27 ratio. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) to afford a pale yellow solid (25 mg, 48 %).

IR (neat) ν = 3526 (O-H)_{st}, 3069, 2950, 1636, 1597, 1492, 1477, 1438, 1402, 1300 (S=O)_{st}, 1288, 1145 (S=O)_{st}, 1087, 1039, 1018, 998, 898, 816, 764, 741, 691, 656, 634 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 5.77 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.93-4.84 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.55 (m, 1 H, CHOH), 3.30 (dd, ABX, $J_{\text{AB}} = 13.9$ Hz, $J_{\text{AX}} = 11.3$ Hz, $\Delta\nu/J = 8$, 1 H, CHHSO_2), 3.06 (dd, ABX, $J_{\text{AB}} = 13.9$ Hz, $J_{\text{BX}} = 3.8$ Hz, $\Delta\nu/J = 8$, 1 H, CHHTs), 2.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H, OH), 2.63 (m, 1 H, $\text{CHCH}=\text{}$), 2.45 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.42 (m, 1 H, CHCH_2Ts), 2.00 (m, 1 H, CHHCHOH), 1.83 (m, 2 H, $\text{CHHCHOH} + \text{CHHCHCH}=\text{}$), 1.69 (m, 1 H, $\text{CHHCHCH}=\text{}$).

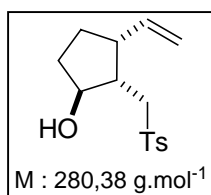
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 144.79 (aromatic C), 139.97 ($\text{CH}=\text{}$), 136.55 (aromatic C), 129.95 (aromatic CH), 127.79 (aromatic CH), 115.61 ($=\text{CH}_2$), 72.71 (CHOH), 54.26 (CH_2Ts), 46.77 ($\text{CHCH}=\text{}$), 42.32 (CHCH_2Ts), 33.40 (CH_2CHOH), 29.98 ($\text{CH}_2\text{CHCH}=\text{}$), 21.60 (CH_3).

MS (FAB+): m/z (%) = 303 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 281 ($\text{M}+\text{H}^+$, 64), 157 (59).

HRMS (FAB+): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S} + \text{Na}^+$ 303.1030. Found 303.1024.

Mp: $+90.3$ °C

2-(Toluene-4-sulfonylmethyl)-3-vinyl-cyclopentanol **197**



Same protocol as described above (8 mg, 15 %).

IR (neat) ν = 3500 (O-H)_{st}, 3076, 2923, 2872, 1597, 1401, 1300 (S=O)_{st}, 1288, 1146 (S=O)_{st}, 1087, 919, 817, 769, 665, 663 cm⁻¹.

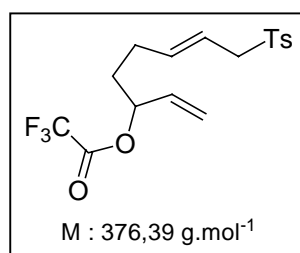
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ = 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 5.55 (ddd, J = 9.3, 10.3, 17.0 Hz, CH=CH₂), 4.96 (m, 2 H, CH=CH₂), 4.20 (q, J = Hz, CHOH), 3.31 (br s, 1 H, OH), 3.16 (dd, ABX, J_{AB} = 14.4 Hz, J_{BX} = 3.5 Hz, $\Delta\nu/J$ = 5, 1 H, CHHTs), 3.04 (dd, ABX, J_{AB} = 14.3 Hz, J_{AX} = 10.1 Hz, $\Delta\nu/J$ = 5, 1 H, CHHTs), 2.80 (m, 1 H, CHCH=), 2.46 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.35 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 2.20 (ddt, J = 13.7, 8.2, 6.5 Hz, 1 H, CHHCHOH), 2.04-1.93 (m, 1 H, CHHCHCH=), 1.74-1.64 (m, 1 H, CHHCHOH), 1.53-1.44 (m, 1 H, CHHCHCH=).

¹³C NMR (CDCl₃, 63 MHz) δ = 144.95 (aromatic C), 137.65 (CH=), 136.15 (aromatic C), 130.01 (aromatic CH), 128.06 (aromatic CH), 116.80 (=CH₂), 77.15 (CHOH), 58.02 (CH₂Ts), 46.78 (CHCH=), 45.63 (CHCH₂Ts), 32.41 (CH₂CHOH), 28.43 (CH₂CHCH=), 21.64 (CH₃).

MS (FAB⁺): m/z (%) = 303 (M+Na⁺, 100), 281 (M+H⁺, 18), 157 (34).

HRMS (FAB⁺): calcd. for C₁₅H₂₀O₃S + Na⁺ 303.1030. Found 303.1027.

8-tosyl-octa-1,6-dien-3-yl 2,2,2-trifluoroacetate **198**



A solution of alcohol **195** (100 mg, 0.35 mmol) in pyridine (0.5 mL) was added at 0 °C trifluoroacetic anhydride (250 μ L). The reaction mixture stirred overnight and then diluted in ether, washed with water (3 times), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was then purified by flash chromatography (Petroleum ether/ EtOAc 7/3) to give a colourless liquid (105 mg, 77 %, (E):(Z) mixture). Pure stereoisomer (E) was isolated in 43 % yield.

IR (neat) ν = 3032, 2926, 2861, 1783 (C=O), 1597, 1494, 1381, 1319 (S=O)_{st}, 1302 (S=O)_{st}, 1221, 1163 (S=O)_{st}, 1088, 1017, 988, 971, 937, 873, 816, 776, 729, 663, 628 cm⁻¹.

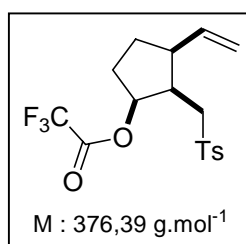
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ = 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2 H aromatic H), 5.73 (ddd, J = 17.1, 10.4, 7.0 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.55-5.16 (m, 5 H, CH=CH₂ + CH=CH + CHOCOCF₃), 3.70 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, CH₂Ts), 2.40 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.04 (m, 2 H, CH₂CH₂CH=), 1.72 (m, 2 H, CH₂CH=).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 144.64 (aromatic C), 138.94 (CH=), 136.92 (CH=), 135.33 (aromatic C), 133.47 (CH=), 133.41 (CH=), 129.61 (aromatic CH), 129.58 (aromatic CH), 129.40 (aromatic CH), 128.30 (aromatic CH), 119.49 (CH₂=), 117.61 (CH=), 116.80 (CF₃), 78.67 (CH₂Ts), 59.82 (CHOCOCF₃), 32.52 (CH₂CH=), 27.67 (CH₂CH₂CH=), 21.43 (CH₃Ph).

MS (FAB+): m/z (%) = 399 (M+Na⁺, 9), 345 (7), 288 (17), 271 (31), 251 (26), 237 (45), 209 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₁₇H₁₉F₃O₄S + Na⁺ 399.0853. Found 399.0850.

2-(tosylmethyl)-3-vinylcyclopentyl 2,2,2-trifluoroacetate **199**



See general procedure for cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety by irradiation with a sun lamp (p 179). Amounts: diene **198** (70 mg, 0.19 mmol), *p*-TolSO₂-SePh **163** (26 mg, 0.09), degassed CH₂Cl₂ (14.7 mL), irradiated for 8 h below 10 °C. Crude consisted in a mixture of the starting material **198** and the cyclized product **199**, respectively in a 48:52 ratio. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2) yielded a pale yellow oil (12 mg, 17 %).

IR (neat) ν = 3078, 2929, 2879, 1785 (C=O), 1638, 1597, 1494, 1442, 1387, 1344, 1315 (S=O)_{st}, 1303 (S=O)_{st}, 1220, 1150 (S=O)_{st}, 1087, 1000, 916, 862, 816 cm⁻¹.

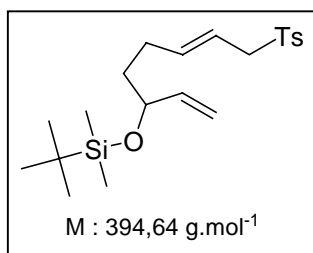
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, aromatic H), 5.98 (dt, J = 16.5, 10.1 Hz, 1 H, CH=), 5.80 (m, 2 H, =CHH), 5.39 (m, 1 H, =CHH), 5.33 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H, =CHH), 3.57 (dd, J = 14.3, 9.8 Hz, 1 H, CHHTs), 3.43 (dd, J = 14.3, 4.0 Hz, 1 H, CHHTs), 3.30-3.17 (m, 1 H, CHCH=CH₂), 3.10 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 2.82 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.60-2.20 (m, 3 H, CH₂CHOCOCF₃ + CHHCHCH=CH₂), 2.25 (m, 1 H, CHHCHCH=CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 145.06 (aromatic C), 138.24 (CH=), 136.57 (aromatic C), 130.08 (aromatic CH), 128.04 (aromatic CH), 117.32 (=CH₂), 81.16 (CHOCOCF₃), 53.36 (CH₂Ts), 46.21 (CH₂), 40.91 (CH₂), 31.77 (CH), 29.25 (CH), 21.60 (CH₃Ph).

MS (FAB+): m/z (%) = 399 (M+Na⁺, 100), 377 (M+H⁺, 42), 349 (6), 305 (8), 263 (17), 176 (12), 157 (34).

HRMS (FAB+): calcd. for C₁₇H₁₉F₃O₄S + H⁺ 377.1034. Found 377.1034.

***Tert*-butyldimethylsilyl-8-(Toluene-4-sulfonyl)-octa-1,6-dien-3-yl ether 200**



A solution of alcohol **195** (150 mg, 0.53 mmol), imidazole (172 mg, 2.54 mmol), and *tert*-butyldimethylsilylchloride (174 mg, 1.16 mmol) in DMF (1.35 mL) was mechanically stirred at 45 °C for 30 h. The cooled reaction mixture was poured into aqueous NaHCO₃ and extracted with ether. The combined extracts were washed with 10 % HCl, water, brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude was then purified by flash chromatography (Petroleum ether/ EtOAc 7/3) to give a colourless liquid (178 mg, 85 %).

IR (neat) ν = 2954, 2928, 2856, 1597, 1471, 1320, 1302 (S=O)_{st}, 1252 (Si-CH₃)_{st}, 1144 (S=O)_{st}, 1087, 1031, 836, 776, 736, 663, 627 cm⁻¹.

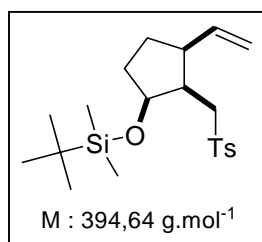
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic CH), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic CH), 5.73 (m, 1 H, =CH), 5.45 (m, 2 H, CH=), 5.10 (dt, J = 17.3, 1.5 Hz, 1 H, =CHH), 5.01 (br d, J = 10.2 Hz, =CHH), 3.70 (d, J = 6.8 Hz, 2 H, CH₂Ts), 2.43 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.03 (m, 2 H, CH₂CH=), 1.43 (m, 2 H, CH₂CHO), 0.88 (s, 9 H, *t*-BuSi), 0.02 (s, 3 H, CH₃Si), 0.01 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 144.47 (aromatic C), 141.26 (CH=), 141.18 (CH=), 135.47 (aromatic C), 129.54 (aromatic CH), 128.49 (aromatic CH), 116.10 (=CH), 113.97 (=CH₂), 73.00 (CHOSi), 60.15 (CH₂Ts), 36.87 (CH₂CH=), 28.13 (CH₂CHOSi), 25.81 (CH₃C), 25.66 (CH₃C), 25.61 (CH₃C), 21.58 (CH₃Ph), 18.15 ((CH₃)₃C), -4.39 (CH₃Si), -4.91 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 417 (M+Na⁺, 100), 337 (28), 263 (7), 231 (3).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₁H₃₄O₃SSi + Na⁺ 417.1895. Found 417.1903.

Tert*-butyldimethylsilyl-2-(Toluene-4-sulfonylmethyl)-3-vinyl-cyclopentyl ether **201*



See general procedure for cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety by irradiation with a sun lamp (p 179). Amounts: diene **200** (62 mg, 0.16 mmol), *p*-TolSO₂-SePh **163** (19 mg, 0.06 mmol), degassed CH₂Cl₂ (13 mL), irradiated for 8 h below 10 °C. Crude consisted in a mixture of cyclized product **201**, starting material **200** and deprotected cyclized product **196** (free hydroxyl group), respectively in a 52:31:17 ratio. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc/NEt₃ 85/10/5) yielded a pale yellow oil (31 mg, 51 %).

IR (neat) ν = 2924, 2854, 1461, 1314 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1252 (Si-CH₃)_{st}, 1150 (S=O)_{st}, 1072, 1004, 939, 836, 776 cm⁻¹.

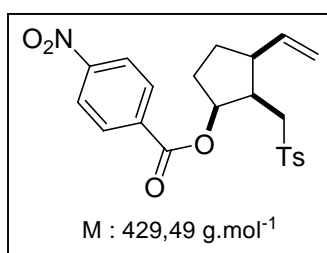
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 5.70 (dt, J = 17.1, 10.4 Hz, 1 H, CH=CH₂), 4.83 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.77 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.38 (m, 1 H, CHOSi), 3.25 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 1 H, CHHTs), 3.00 (dd, J = 14.4, 4.0 Hz, 1 H, CHHTs), 2.62 (m, 1 H, CHCH=CH₂), 2.46 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.41 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 1.92 (m, 1 H, CHHCHCH=CH₂), 1.73 (m, 2 H, CH₂CHOSi), 1.64 (m, 1 H, CHHCHCH=CH₂), 0.88 (s, 9 H, (CH₃)₃C), 0.10 (s, 3 H, CH₃Si), 0.08 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 144.35 (aromatic C), 141.67 (CH=CH₂), 137.32 (aromatic C), 129.83 (aromatic CH), 127.89 (aromatic CH), 115.31 (CH=CH₂), 74.81 (CHOSi), 53.82 (CH₂Ts), 46.07 (CHCH=CH₂), 42.65 (CHCH₂Ts), 34.54 (CH₂CHCH=CH₂), 29.70 (CH₂CHOSi), 25.82 ((CH₃)₃C), 21.60 (CH₃Ph), 17.90 ((CH₃)₃C), -4.50 (CH₃Si), -4.96 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 417 (M+Na⁺, 78), 395 (M+H⁺, 27), 379 (12), 337 (100), 263 (6), 237 (9), 213 (12).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₁H₃₄O₃SSi + Na⁺ 417.1895. Found 417.1897.

2-(tosylmethyl)-3-vinylcyclopentyl 4-nitrobenzoate **202**



To a solution of alcohol **196** (67 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (0.7 mL), was added successively triethylamine (1 mL), DMAP (3 mg) and *p*-nitrobenzoyl chloride (67 mg, 0.36 mmol). After stirring under nitrogen atmosphere for 48 h, an aqueous NH₄Cl solution was added and the aqueous layer was washed with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Purification by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2 then 7/3) afforded a white solid (68 mg, 66 %).

IR (neat) ν = 2923, 2853, 1723 (C=O)_{st}, 1526 (N=O)_{st as}, 1347 (N=O)_{st sy}, 1272, 1143 (S=O)_{st}, 1103, 974, 719, 600 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H, aromatic H), 8.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H, aromatic H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, aromatic H), 5.77 (dt, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.44 (dt, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 1 H, CHO), 5.06 (m, 2 H, CH=CH₂), 3.33 (dd, *J* = 14.3, 7.9 Hz, 1 H, CHHTs), 3.22 (dd, *J* = 14.3, 5.3 Hz, 1 H, CHHTs), 2.90 (m, 1 H, CHCH=CH₂), 2.69 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 2.38 (s, 1 H, CH₃Ph), 2.20 (m, 1 H, CHHCHCH=CH₂), 2.04-1.87 (m, 2 H, CH₂CHO), 1.73 (m, 1 H, CHHCHCH=CH₂).

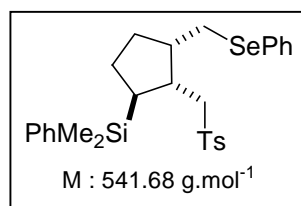
¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 163.53 (C=O), 150.50 (aromatic C), 144.79 (aromatic C), 138.49 (CH=), 136.56 (aromatic C), 135.53 (aromatic C), 130.42 (aromatic CH), 129.94 (aromatic CH), 127.81 (aromatic CH), 123.61 (aromatic CH), 117.19 (CH₂=), 78.39 (CHO), 53.74 (CH₂Ts), 46.01 (CH), 41.50 (CH), 31.90 (CH₂), 29.30 (CH₂), 21.55 (CH₃Ph).

MS (FAB+): *m/z* (%) = 452 (M+Na⁺, 100), 259 (17), 221 (18), 207 (11).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₂H₂₃NO₆S + Na⁺ 52.1143. Found 452.1129.

Mp (MeOH): + 126.7 °C.

Dimethylphenyl-[3-phenylselenylmethyl-2-(toluene-4-sulfonylmethyl)-cyclopentyl]-silane
241



General procedure for selenosulfonylation of dienes by irradiation with a sun lamp:

A mixture containing the diene **89** (52.7 mg, 0.23 mmol) and *p*-TolSO₂SePh **163** (78 mg, 0.25 mmol) in degassed CH₂Cl₂ (18 mL) under nitrogen atmosphere, was irradiated for 5 h at -70 °C with a sun lamp placed at 10-15 cm of the flask. After this time, the solvent was evaporated and the residue contained a 90:10 mixture of the two regioisomers **241:242**. Chromatography (Petroleum ether) afforded a pale yellow oil (72 mg **241+242**, 58 % global yield; 65 mg of pure **241**, 52 %).

IR (neat) ν = 3067, 2925, 2868, 1597, 1578, 1477, 1437, 1428, 1404, 1312 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1148 (S=O)_{st}, 1114 (Si-Ph)_{st}, 1087, 1021, 998, 939, 813, 772, 735, 701, 692, 662, 632 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz) δ = 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 7.54 (m, 2 H, aromatic H), 7.48-7.20 (m, 10 H, aromatic H), 3.09 (dd, ABX, J_{AB} = 11.2 Hz, J_{BX} = 4.6 Hz, $\Delta\nu/J$ = 17, 1 H, CHHSePh), 3.07 (dd, ABX, J_{AB} = 14.4 Hz, J_{AX} = 9.2 Hz, $\Delta\nu/J$ = 8, CHHTs), 2.87 (dd, ABX, J_{AB} = 14.4 Hz, J_{BX} = 4.1 Hz, $\Delta\nu/J$ = 8, 1 H, CHHTs), 2.75 (dd, ABX, J_{AB} = 11.2 Hz, J_{AX} = 10.5 Hz, $\Delta\nu/J$ = 17, 1 H, CHHSePh), 2.55-2.40 (m, 5 H, CH₃Ph, CHCH₂Se, CHCH₂Ts), 1.95-1.84 (m, 1 H, CHHCHSi), 1.83-1.72 (m, 1 H, CHHCHCH₂Se), 1.67-1.52 (m, 2 H, CHHCHSi, CHHCHCH₂SePh), 1.38-1.29 (m, 1 H, CHSi), 0.27 (s, 6 H, CH₃Si).

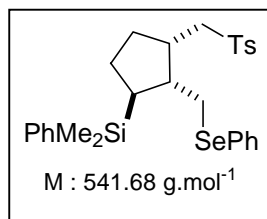
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 144.40 (aromatic C), 137.67 (aromatic C), 136.71 (aromatic C), 133.86 (aromatic CH), 132.34 (aromatic CH), 130.28 (aromatic C), 129.72 (aromatic CH), 129.14 (aromatic CH), 126.64 (aromatic CH), 56.27 (CH₂Ts), 41.74 (CHCH₂Se), 39.23 (CHCH₂Ts), 31.45 (CH₂CHCH₂Se), 28.01 (CHSi), 27.96 (CH₂Se), 24.49 (CH₂CHSi), 21.63 (CH₃Ph), -3.85 (CH₃Si), -5.42 (CH₃Si).

RMN ⁷⁷Se (CDCl₃, 76.3 MHz) δ = 269.1.

MS (FAB+): m/z (%) = 565 (M+Na⁺, 77), 564 (17), 542 (M⁺, 49), 541 (15), 465 (78), 421 (59), 385 (30), 321 (95), 307 (32), 288 (21), 273 (17), 251 (20), 227 (22), 213 (88), 211 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₈H₃₄O₂SSeSi 542.1214. Found 542.1203.

Dimethyl-phenyl-[2-phenylselenylmethyl-3-(toluene-4-sulfonylmethyl)-cyclopentyl]-silane **242**



General procedure for selenosulfonylation of dienes under thermal conditions:

A flask equipped with a condenser containing the diene **89** (110 mg, 0.48 mmol) and *p*-TolSO₂SePh **163** (150 mg, 0.48 mmol) in degassed benzene (38 mL) under a nitrogen atmosphere, was heated under reflux for 6 h and AIBN (8 mg, 0.05 mmol) was added by portions every 1 h-1 h 30. The solvent was then evaporated and the residue contained a 38:62 mixture of the two regioisomers **241**:**242**. Chromatography (Petroleum ether) afforded a pale yellow oil (139 mg **241**+**242**, 53 % global yield; 112 mg of pure **242**, 43 %).

IR (neat) ν = 2923, 2853, 1597, 1460, 1376, 1314 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1144 (S=O)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1087, 1021, 815, 770, 735, 700, 665 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.80 (m, 2 H, aromatic H), 7.47 (m, 2 H, aromatic H), 7.43-7.24 (m, 10 H, aromatic H), 3.30 (dd, ABX, J_{AB} = 14.0 Hz, J_{BX} = 4.2 Hz, $\Delta\nu/J$ = 9, 1 H, CHHTs), 3.10 (dd, ABX, J_{AB} = 13.9 Hz, J_{AX} = 9.5 Hz, $\Delta\nu/J$ = 9, 1 H, CHHTs), 2.76 (dd, ABX, J_{AB} = 11.7 Hz, J_{BX} = 6.3 Hz, $\Delta\nu/J$ = 5, 1 H, CHHSePh), 2.64 (dd, ABX, J_{AB} = 11.7 Hz, J_{AX} = 8.0 Hz, $\Delta\nu/J$ = 5, 1 H, CHHSePh), 2.48 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.32 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 2.25 (m, 1 H, CHCH₂SePh), 1.93 (m, 1 H, CHHCHSi), 1.79 (m, 1 H, CHHCHCH₂Ts), 1.68 (m, 1 H, CHHCHCH₂Ts), 1.55 (m, 1 H, CHHCHSi), 1.27 (m, 1 H, CHSi), 0.27 (s, 6 H, CH₃Si).

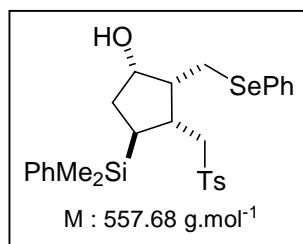
¹³C NMR (CDCl₃, 75) δ = 144.40 (aromatic C), 137.78 (aromatic C), 136.59 (aromatic C), 133.74 (aromatic CH), 132.40 (aromatic CH), 129.75 (aromatic CH), 129.99 (aromatic CH), 128.94 (aromatic CH), 127.95 (aromatic CH), 127.72 (aromatic CH), 126.76 (aromatic CH), 55.94 (CH₂Ts), 43.66 (CHCH₂SePh), 38.03 (CHCH₂Ts), 30.69 (CH₂CHCH₂Ts), 30.53 (CH₂Se), 29.48 (CHSi), 25.93 (CH₂CHSi), 21.55 (CH₃PhSO₂), -4.20 (CH₃Si), -4.86 (CH₃Si).

⁷⁷Se NMR (CDCl₃, 76.3 MHz) δ = 268.1.

MS (FAB+): m/z (%) = 565 (M+Na⁺, 81), 564 (17), 542 (M⁺, 34), 541 (11), 465 (50), 385 (100), 307 (13), 275 (7), 251 (12), 227 (7), 213 (92), 211 (31).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₈H₃₄O₂SSeSi 542.1214. Found 542.1223.

4-(Dimethyl-phenyl-silyl)-2-phenylselenylmethyl-3-(toluene-4-sulfonylmethyl)-cyclopentanol 243



See general procedure for selenosulfonylation of dienes by irradiation with a sun lamp (p 197). Amounts: diene **87** (117 mg, 0.47 mmol), *p*-TolSO₂-SePh **163** (163 mg, 0.52 mmol), degassed CH₂Cl₂ (37 mL), irradiated for 5 h. Crude contained a 85:15 mixture of the two regioisomers **243:244**, which were unseparable by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2), yellow oil (228 mg, 87 %).

IR (neat) ν = 3516 (O-H)_{st}, 3067, 2951, 2923, 1596, 1578, 1477, 1437, 1426, 1403, 1311 (S=O)_{st}, 1300 (S=O)_{st}, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1145 (S=O)_{st}, 1111 (Si-Ph)_{st}, 1086, 1041, 1021, 871, 813, 771, 736, 701, 660 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.43 (m, 4 H, aromatic H), 7.35-7.20 (m, 8 H, aromatic H), 4.06 (m, 1 H, CHOH), 3.27 (dd, *J* = 13.9, 4.9 Hz, 1 H, CHHTs), 3.19 (dd, *J* = 13.9, 7.5 Hz, 1 H, CHHTs), 2.96 (m, 2 H, CH₂SePh), 2.67 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 2.41 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.01 (br s, 1 H, OH), 1.90 (m, 2 H, CHSi, CHCH₂SePh), 1.83 (m, 1 H, CHHCHSi), 1.71 (m, 1 H, CHHCHSi), 0.28 (s, 3 H, CH₃Si), 0.24 (s, 3 H, CH₃Si).

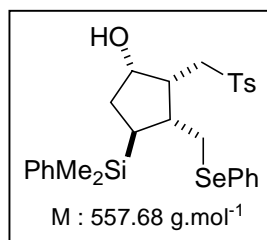
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 144.27 (aromatic C), 137.60 (aromatic C), 137.51 (aromatic C), 133.95 (aromatic CH), 132.63 (aromatic CH), 129.83 (aromatic C), 129.76 (aromatic CH), 129.13 (aromatic CH), 129.05 (aromatic CH), 127.77 (aromatic CH), 127.01 (aromatic CH), 74.24 (CHOH), 58.91 (CH₂Ts), 48.07 (CHCH₂Se), 36.63 (CHCH₂Ts), 35.97 (CH₂CHOH), 28.38 (CHSi), 23.89 (CH₂Se), 21.58 (CH₃Ph), -4.17 (CH₃Si), -4.60 (CH₃Si).

⁷⁷Se NMR (CDCl₃, 76.3 MHz) δ = 281.4.

MS (FAB+): *m/z* (%) = 581 (M+Na⁺, 14), 558 (M⁺, 11), 481 (16), 423 (3), 401 (7), 323 (3), 267 (3), 251 (12), 211 (17), 171(9), 149 (51), 135 (100).

HRMS (ES+): calcd. for C₂₈H₃₄O₃SSeSi + Na⁺ 581.1058. Found 581.1061.

4-(Dimethyl-phenyl-silyl)-3-phenylselenylmethyl-2-(toluene-4-sulfonylmethyl)-cyclopentanol 244



See general procedure for selenosulfonylation of dienes under thermal conditions (p 198). Amounts: diene **87** (102 mg, 0.41 mmol), *p*-TolSO₂-SePh **163** (128 mg, 0.41 mmol), degassed benzene (33 mL), AIBN (6.6 mg, 0.04 mmol), refluxed for 6 h. Crude contained a 25:75 mixture of the two regioisomers **243:244**, which were unseparable by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2), yellow oil (110 mg, 49 %).

IR (neat) ν = 3517 (O-H)_{st}, 3050, 2950, 1596, 1576, 1477, 1437, 1426, 1404, 1300 (S=O)_{st}, 1249 (Si-CH₃)_{st}, 1144 (S=O)_{st}, 1112 (Si-Ph)_{st}, 1086, 1046, 1021, 919, 813, 770, 735, 701, 660 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.45-7.18 (m, 12 H, aromatic H), 4.41 (m, 1 H, CHOH), 3.47 (dd, J = 13.8, 10.0 Hz, 1 H, CHHTs), 3.37 (dd, J = 13.8, 3.5 Hz, 1 H, CHHTs), 2.93 (dd, J = 12.2, 6.0 Hz, CHHSe), 2.81 (dd, J = 12.2, 6.7 Hz, 1 H, CHHSe), 2.65 (d, J = 4.5 Hz, OH), 2.47 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.32 (m, 2 H, CHCH₂Ts + CHCH₂Se), 1.92 (ddd, J = 13.8, 8.7, 1.7 Hz, CHHCHSi), 1.70 (ddd, J = 13.9, 10.4, 5.2 Hz, CHHCHSi), 1.55 (m, 1 H, CHSi), 0.21 (s, 6 H, CH₃Si).

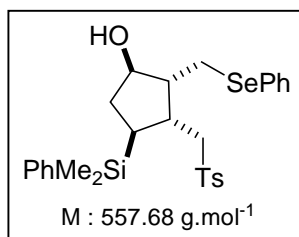
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 144.72 (aromatic C), 137.40 (aromatic C), 136.54 (aromatic C), 133.95 (aromatic C), 133.77 (aromatic CH), 132.79 (aromatic CH), 132.61 (aromatic CH), 129.93 (aromatic CH), 129.74 (aromatic CH), 129.10 (aromatic CH), 129.02 (aromatic CH), 127.78 (aromatic CH), 126.92 (aromatic CH), 73.76 (CHOH), 53.38 (CH₂Ts), 42.87 (CHCH₂Ts or CHCH₂Se), 42.39 (CHCH₂Se or CHCH₂Ts), 35.93 (CH₂CHSi), 32.23 (CH₂Se), 29.10 (CHSi), 21.59 (CH₃Ph), -4.30 (CH₃Si), -4.60 (CH₃Si).

⁷⁷Se NMR (CDCl₃, 76.3 MHz) δ = 278.4.

MS (FAB⁺): m/z (%) = 581 (M+Na⁺, 95), 558 (M⁺, 75), 481 (83), 403 (74), 323 (24), 251 (77), 213 (100).

HRMS (FAB⁺): calcd. for C₂₈H₃₄O₃SSeSi 558.1163. Found 558.1166.

4-(Dimethyl-phenyl-silyl)-2-phenylselenylmethyl-3-(toluene-4-sulfonylmethyl)-cyclopentanol **245**



See general procedure for selenosulfonylation of dienes by irradiation with a sun lamp (p 197). Amounts: diene **86** (190 mg, 0.77 mmol), *p*-TolSO₂-SePh **163** (264 mg, 0.85 mmol), degassed CH₂Cl₂ (61 mL), irradiated for 5 h. Crude contained a 90:10 mixture of the two regioisomers **245:246**. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1 then 8/2) yielded pure **245** as a pale yellow oil (204 mg, 61 %).

IR (neat) ν = 3519 (O-H)_{st}, 3067, 2951, 2927, 1596, 1578, 1478, 1427, 1312 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1145 (S=O)_{st}, 1112 (Si-Ph)_{st}, 1085, 1021, 814, 773, 736, 702, 692, 668 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 7.52 (m, 2 H, aromatic H), 7.40-7.23 (m, 10 H, aromatic H), 4.25 (m, 1 H, CHOH), 3.13 (dd, ABX, J_{AB} = 11.6 Hz, J_{BX} = 4.9 Hz, $\Delta\nu/J$ = 25, 1 H, CHHSePh), 2.99 (dd, ABX, J_{AB} = 14.4 Hz, J_{AX} = 10.4 Hz, $\Delta\nu/J$ = 8, 1 H, CHHTs), 2.79 (dd, ABX, J_{AB} = 14.4 Hz, J_{BX} = 3.4 Hz, $\Delta\nu/J$ = 8, 1 H, CHHTs), 2.63 (t, ABX, J_{AB} = 11.4 Hz, J_{AX} = 11.4 Hz, $\Delta\nu/J$ = 25, 1 H, CHHSePh), 2.44 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.35 (m, 1 H, CHCH₂SePh), 2.14 (m, 1 H, CHHCHOH), 1.50 (br s, 1 H, OH), 1.45 (m, 1 H, CHHCHOH), 1.22 (m, 1 H, CHSi), 0.21 (s, 6 H, CH₃Si).

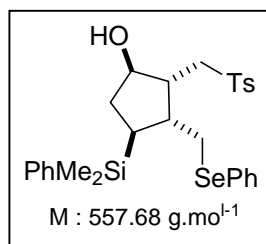
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 144.54 (aromatic C), 137.53 (aromatic C), 136.41 (aromatic C), 133.82 (aromatic CH), 132.36 (aromatic CH), 129.75 (aromatic CH), 129.31 (aromatic CH), 129.15 (aromatic CH), 128.00 (aromatic CH), 126.91 (aromatic CH), 77.81 (CHOH), 55.91 (CH₂Ts), 49.70 (CHCH₂Se or CHCH₂Ts), 37.17 (CHCH₂Se or CHCH₂Ts), 34.40 (CH₂SePh), 27.06 (CHSi), 26.37 (CH₂CHSi), 21.60 (CH₃Ph), -3.69 (CH₃Si), -5.70 (CH₃Si).

⁷⁷Se NMR (CDCl₃, 76.3 MHz) δ = 261.3.

MS (FAB+): m/z (%) = 581 (M+Na⁺, 33), 558 (M⁺, 30), 481 (25), 323 (22), 281 (23), 251 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₈H₃₄O₃SSeSi 558.1163. Found 558.1152.

4-(Dimethyl-phenyl-silyl)-3-phenylselenylmethyl-2-(toluene-4-sulfonylmethyl)-cyclopentanol 246



See general procedure for selenosulfonylation of dienes under thermal conditions (p 198). Amounts: diene **86** (134 mg, 0.54 mmol), *p*-TolSO₂-SePh **163** (168 mg, 0.54 mmol), degassed benzene (43 mL), AIBN (8 mg, 0.05 mmol), refluxed 3.5 h. Crude contained a 11:89 mixture of the two regioisomers **245:246**. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1 then 8/2) yielded a viscous pale yellow oil (50 % global yield; 120 mg of pure **246**, 41 %)

IR (neat) ν = 3506 (O-H)_{st}, 3066, 2952, 2919, 1596, 1578, 1477, 1437, 1426, 1404, 1312 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1143 (S=O)_{st}, 1111 (Si-Ph)_{st}, 1086, 1021, 938, 814, 771, 735, 701, 666 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.42 (m, 2 H, aromatic H), 7.33 (m, 5 H, aromatic H), 7.23 (m, 5 H, aromatic H), 4.24 (m, 1 H, OH), 3.36 (dd, ABX, J_{AB} = 14.2 Hz, J_{BX} = 5.0 Hz, $\Delta\nu/J$ = 8, 1 H, CHHTs), 3.18 (dd, ABX, J_{AB} = 14.2 Hz, J_{AX} = 8.9 Hz, $\Delta\nu/J$ = 8, CHHTs), 2.77 (dd, ABX, J_{AB} = 11.8 Hz, J_{BX} = 5.6 Hz, $\Delta\nu/J$ = 8, 1 H, CHHSePh), 2.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H, OH), 2.59 (dd, ABX, J_{AB} = 11.8 Hz, J_{AX} = 7.8 Hz, $\Delta\nu/J$ = 8, 1 H, CHHSePh), 2.46 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.44 (m, 1 H, CHCH₂SePh), 2.19 (m, 2 H, CHHCHOH + CHCH₂Ts), 1.45 (ddd, J = 13.1, 10.6, 7.4 Hz, 1 H, CHHCHOH), 1.24 (m, 1 H, CHSi), 0.25 (s, 3 H, CH₃Si), 0.24 (s, 3 H, CH₃Si).

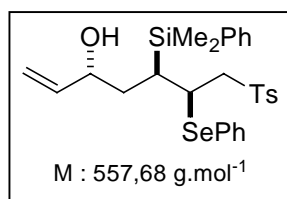
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 144.81 (aromatic C), 137.47 (aromatic C), 136.06 (aromatic C), 133.78 (aromatic CH), 132.70 (aromatic CH), 129.91 (aromatic CH), 129.88 (aromatic C), 129.08 (aromatic CH), 128.12 (aromatic CH), 127.86 (aromatic CH), 127.03 (aromatic CH), 76.68 (CHOH), 55.78 (CH₂Ts), 45.34 (CHCH₂Ts), 41.20 (CHCH₂SePh), 35.60 (CH₂CHOH), 30.98 (CH₂SePh), 27.81 (CHSi), 21.62 (CH₃Ph), -4.16 (CH₃Si), -5.00 (CH₃Si).

⁷⁷Se NMR (CDCl₃, 76.3 MHz) δ = 264.9.

MS (FAB+): m/z (%) = 581 (M+Na⁺, 70), 558 (M⁺, 56), 541 (100), 403 (37), 323 (27), 251 (97).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₈H₃₄O₃SSeSi 558.1163. Found 558.1139.

5-(dimethyl(phenyl)silyl)-6-(phenylselanyl)-7-tosylhept-1-en-3-ol **247**



See general procedure for selenosulfonylation of dienes by irradiation with a sun lamp (p 197). Amounts: diene **86** (58.2 mg, 0.24 mmol), *p*-TolSO₂-SePh **163** (81 mg, 0.26 mmol), degassed CH₂Cl₂ (19 mL), irradiated for 5 h. The crude contained a 68:10:22 mixture between **245:246:247**. **247** was isolated by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1 then 8/2) as a pale yellow oil (10 mg, 7 %); **245** was isolated with 41 % yield, 55 mg.

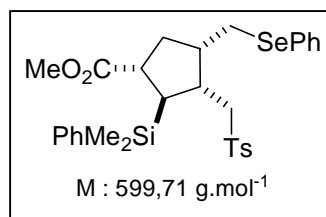
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.62 (m, 2 H, aromatic H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.38 (m, 3 H, aromatic H), 7.33-7.12 (m, 7 H, aromatic H), 5.83 (ddd, *J* = 12.1, 10.6, 5.3 Hz, 1 H, CH=), 5.20 (br d, *J* = 17.0 Hz, 1 H, =CHH), 5.08 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1 H, =CHH), 4.28 (m, 1 H, CHOH), 3.89 (ddd, *J* = 10.2, 3.8, 1.9 Hz, 1 H, CHSePh), 3.30 (dd, *J* = 14.5, 10.3 Hz, 1 H, CHHTs), 3.18 (dd, *J* = 14.5, 3.6 Hz, 1 H, CHHTs), 2.46 (br s, 1 H, OH), 2.44 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.26 (dt, *J* = 11.3, 2.3 Hz, 1 H, CHSi), 1.90 (ddd, *J* = 14.7, 11.7, 3.0 Hz, 1 H, CHHCHSi), 1.61 (ddd, *J* = 14.3, 9.8, 2.6 Hz, 1 H, CHHCHSi), 0.47 (s, 3 H, CH₃Si), 0.41 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 144.63 (aromatic C), 140.61 (CH=), 137.45 (aromatic C), 136.15 (aromatic C), 134.59 (aromatic CH), 134.22 (aromatic CH), 129.84 (aromatic CH), 129.48 (aromatic CH), 129.40 (aromatic C), 129.34 (aromatic CH), 127.98 (aromatic CH), 127.86 (aromatic CH), 127.70 (aromatic CH), 114.30 (=CH₂), 69.22 (CHOH), 61.00 (CH₂Ts), 40.67 (CHSe), 36.44 (CH₂CHSi), 26.61 (CHSi), 21.63 (CH₃Ph), -1.88 (CH₃Si), -2.45 (CH₃Si).

MS (FAB+): *m/z* (%) = 581 (M+Na⁺, 34), 541 (5), 425 (27), 401 (37), 349 (6), 291 (3), 251 (24), 213 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₈H₃₄O₃SSeSi + Na⁺ 581.1060. Found 581.1063.

Methyl 2-(dimethyl(phenyl)silyl)-4-((phenylselenanyl)methyl)-3-(tosylmethyl)cyclopentane-carboxylate **248**



See general procedure for selenosulfonylation of dienes by irradiation with a sun lamp (p 197). Amounts: diene **99** (300 mg, 1.04 mmol), *p*-TolSO₂-SePh **163** (356 mg, 1.14 mmol), degassed CH₂Cl₂, 82 mL), irradiated for 1.3 h. The crude contained a 77:23 mixture of the two regioisomers **248:249**. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2) yielded pure **248** as a colourless oil (378 mg, 61 %) and pure **249** as a colourless oil (119 mg, 19 %), in 80 % global yield.

IR (neat) ν = 3049, 2950, 2925, 1728 (C=O)_{st}, 1596, 1578, 1478, 1436, 1312 (S=O)_{st}, 1302 (S=O)_{st}, 1257 (Si-CH₃)_{st}, 1207, 1148 (S=O)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1087, 1021, 949, 818, 737, 702, 692, 667 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.48-7.21 (m, 12 H, aromatic H), 3.58 (s, 3 H, CH₃O), 3.11 (dd, *J* = 14.3, 6.8 Hz, 1 H, CHHTs), 3.02 (dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1 H, CHHTs), 2.96 (dd, *J* = 12.0, 6.2 Hz, 1 H, CHHSe), 2.75 (m, 1 H, CHCO₂Me), 2.71 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 1 H, CHHSe), 2.59 (quint, *J* = 6.4 Hz, 1 H, CHCH₂Ts), 2.45 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.24 (m, 1 H, CHCH₂Se), 2.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CHSi), 1.92 (m, 2 H, CH₂CHCO₂Me), 0.29 (s, 3 H, CH₃Si), 0.28 (s, 3 H, CH₃Si).

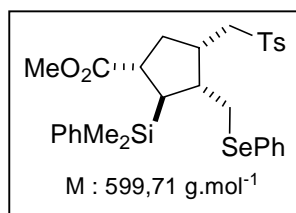
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 176.95 (C=O), 144.30 (aromatic C), 136.95 (aromatic C), 136.60 (aromatic C), 133.87 (aromatic CH), 132.42 (aromatic CH), 129.65 (aromatic CH), 129.23 (aromatic CH), 128.93 (aromatic CH), 127.79 (aromatic CH), 127.74 (aromatic CH), 126.71 (aromatic CH), 55.94 (CH₂Ts), 51.83 (CH₃O), 45.52 (CHCO₂Me), 42.62 (CHCHCH₂Se), 38.93 (CHCH₂Ts), 35.57 (CH₂CHCO₂Me), 32.98 (CHSi), 27.50 (CH₂Se), 21.46, (CH₃Ph) -4.22 (CH₃Si), -4.97 (CH₃Si).

MS (FAB+): *m/z* (%) = 623 (M+Na⁺, 100), 600 (M⁺, 12), 569 (3), 523 (61), 443 (21), 365 (7), 329 (3), 311 (7), 289 (4), 251 (32).

HRMS (ES+): calcd. for C₃₀H₃₆O₄SSeSi + Na⁺ 623.1152 . Found 623.1167.

Mp (CH₂Cl₂): + 116.8 °C.

Methyl 2-(dimethyl(phenyl)silyl)-3-((phenylselenanyl)methyl)-4-(tosylmethyl)cyclopentane-carboxylate **249**



See general procedure for selenosulfonylation of dienes under thermal conditions (p 198). Amounts: diene **99** (109 mg, 0.38 mmol), *p*-TolSO₂-SePh **163** (129 mg, 0.42 mmol), degassed benzene (30 mL), AIBN (6 mg, 0.04 mmol), refluxed for 1 h. The crude contained a 38:62 mixture of the two regioisomers **248:249**. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2) yielded pure **248** (82 mg, 36 %) and pure **249** (128 mg, 56 %), in 92 % global yield.

IR (neat) ν = 3050, 2951, 2923, 2853, 1728 (C=O)_{st}, 1596, 1578, 1477, 1436, 1312 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1251 (Si-CH₃)_{st}, 1207, 1168, 1147 (S=O)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1087, 1021, 815, 773, 736, 702, 668 cm⁻¹.

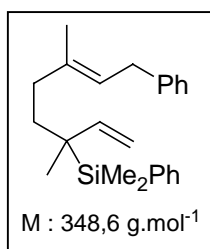
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.48-7.22 (m, 12 H, aromatic H), 3.57 (s, 3 H, CH₃O), 3.28 (dd, *J* = 13.9, 4.5 Hz, 1 H, CHHTs), 3.15 (dd, *J* = 13.9, 8.7 Hz, 1 H, CHHTs), 2.78 (m, 2 H, CH₂Se), 2.72 (m, 1 H, CHCO₂Me), 2.47 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.30 (m, 2 H, CHCH₂Ts + CHCH₂SePh), 2.00 (m, 2 H, CH₂CHCO₂Me), 1.79 (dd, *J* = 7.9, 6.0 Hz, 1 H, CHSi), 0.27 (s, 3 H, CH₃Si), 0.26 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 176.60 (C=O), 144.50 (aromatic C), 136.62 (aromatic C), 136.59 (aromatic C), 133.81 (aromatic C), 132.40 (aromatic CH), 129.69 (aromatic CH), 129.24 (aromatic CH), 128.98 (aromatic CH), 127.81 (aromatic CH), 127.76 (aromatic CH), 126.79 (aromatic CH), 55.95 (CH₂Ts), 51.81 (CH₃O), 44.41 (CHCO₂Me), 44.14 (CHCH₂Se), 38.03 (CHCH₂Ts), 34.89 (CH₂CHCO₂Me), 33.97 (CHSi), 30.18 (CH₂Se), 21.53 (CH₃Ph), -4.38 (CH₃Si), -4.73 (CH₃Si).

MS (FAB+): *m/z* (%) = 623 (M+Na⁺, 26), 600 (M⁺, 29), 523 (32), 443 (77), 365 (14), 289 (18), 251 (100), 226 (25).

HRMS (ES+): calcd. for C₃₀H₃₆O₄SSeSi + Na⁺ 623.1178. Found 623.1167.

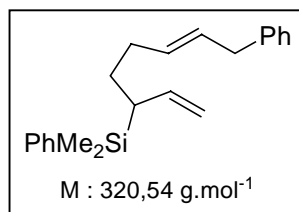
Dimethyl((*E*)-3,6-dimethyl-8-phenylocta-1,6-dien-3-yl)(phenyl)silane 264



General procedure for Nickel-catalyzed carbosilylation-dimerization:

A solution of PhMe₂SiCl (165 μL, 1.0 mmol) and a catalytic amount of Ni(acac)₂ (13 mg, 0.05 mmol) in THF (1.2 mL) under nitrogen atmosphere was cooled to -78 °C, and isoprene (200 μL, 2.0 mmol) was added through syringe. A 2.9 M solution of PhMgBr in ether (414 μL, 1.2 mmol) was then added at the same temperature and the mixture was warmed to -20 °C and stirred for further 18 h. The reaction was quenched with HCl (1 N), and the mixture was extracted with diethyl ether, washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. Purification by chromatography (petroleum ether) afforded a colourless oil (184 mg, 53 %, (*E*):(*Z*) = 100:0).¹⁶⁵

Dimethyl(phenyl)((*E*)-8-phenylocta-1,6-dien-3-yl)silane 265

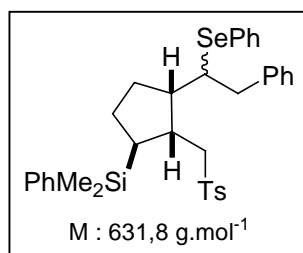


See general procedure for Nickel-catalyzed carbosilylation-dimerization. Amounts: PhMe₂SiCl (1 mL, 6.0 mmol), Ni(acac)₂ (77 mg, 0.3 mmol) in THF (3.5 mL), 2.55 M solution of butadiene in THF (4.7 mL, 12.0 mmol), 2.9 M solution of PhMgBr in ether (2.5 mL, 7.2 mmol), stirred for 18 h. Chromatography (petroleum ether) afforded a colourless oil (891 mg, 46 %, (*E*):(*Z*) = 92:8).¹⁶⁶

¹⁶⁵ Terao, J.; Oda, A.; Ikumi, A.; Nakamura, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3412.

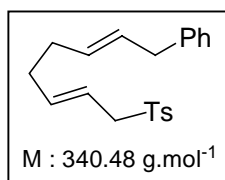
¹⁶⁶ voir Ref. 165.

Dimethyl(phenyl)(3-(2-phenyl-1-(phenylselenenyl)ethyl)-2-(tosylmethyl)cyclopentyl)silane
270



A mixture containing the diene **265** (150 mg, 0.47 mmol) and *p*-TolSO₂SePh **163** (160 mg, 0.51 mmol) under a nitrogen atmosphere in degassed CH₂Cl₂ (37 mL) was irradiated for 2 h at – 70 °C. The solvent was then evaporated and the residue was purified by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) to afford a colourless oil, which contained the product along with non identified products (188 mg).

1-(8-phenylocta-2,6-dienylsulfonyl)-4-methylbenzene 272



See general procedure for selenosulfonylation of dienes by irradiation with a sun lamp (p 197). Amounts: diene **265** (203 mg, 0.63 mmol), *p*-TolSO₂-SePh **163** (394 mg, 1.27 mmol), CH₂Cl₂ (12.6 mL), irradiated for 30 min at – 70 °C. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1 then 8/2) gave a colourless oil (76 mg, 35 %).

IR (neat) ν = 3026, 2922, 2851, 1597, 1493, 1452, 1316 (S=O)_{st}, 1302 (S=O)_{st}, 1148 (S=O)_{st}, 1136, 1087, 969, 815, 744, 714, 628 cm⁻¹.

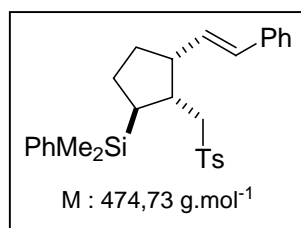
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, aromatic H), 7.35-7.32 (m, 7 H, aromatic H), 5.73 (m, 1 H, CH=), 5.58-5.25 (m, 3 H, CH=), 3.82 (d, J = 7.6 Hz, 2 H, CH₂Ts), 3.19 (d, J = 6.4 Hz, 2 H, CH₂Ph), 2.41 (s, 3 H, CH₃Ph), 1.84 (m, 4 H, CH₂CH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 144.50 (aromatic C), 140.59 (CH=), 138.50 (CH=), (aromatic C), 130.15 (aromatic CH), 129.80 (aromatic CH), 129.55 (aromatic CH), (aromatic C), 128.43 (aromatic CH), 128.34 (aromatic CH), 128.28 (aromatic CH), 125.88 (CH=), 115.63 (aromatic CH), 55.18 (CH₂Ts), 38.84 (CH₂Ph), 31.48 (CH₂), 27.02 (CH₂), 21.50 (CH₃Ph).

MS (FAB+): m/z (%) = 363 (M+Na⁺, 100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₁H₂₄O₂S + Na⁺ 363.1394. Found 363.1392.

Dimethyl(phenyl)(3-styryl-2-(tosylmethyl)cyclopentyl)silane **273**



Diene **270** was diluted in THF (1 mL) and treated with 30 % H₂O₂ (74 μL, 0.73 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 4 h at room temperature and a 3 % solution of Na₂SO₃ was added. The organic layer was extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 8/2) gave a colourless oil (16 mg, 26 %).

IR (neat) ν = 3026, 2923, 2853, 1597, 1452, 1313 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1146 (S=O)_{st}, 1115 (Si-Ph)_{st}, 1087, 968, 813, 735, 700, 674, 621 cm⁻¹.

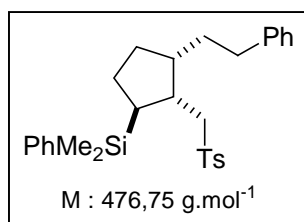
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.49 (2 H, aromatic H), 7.40-7.28 (m, 10 H, aromatic H), 6.34 (d, J = 16.2 Hz, 1 H, PhCH=CH), 6.00 (dd, J = 15.8, 9.0 Hz, 1 H, PhCH=CH), 3.08 (dd, J = 14.3, 9.8 Hz, 1 H, CHHTs), 3.01 (m, 1 H, CHCH=CHPh), 2.77 (dd, J = 14.3, 2.3 Hz, 1 H, CHHTs), 2.51 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 2.45 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.00 (m, 1 H, CHHCHSi), 1.75-1.55 (m, 3 H, CH₂CHCH= + CHHCHSi), 1.23 (m, 1 H, CHSi), 0.32 (s, 3 H, CH₃Si), 0.31 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 144.22 (aromatic C), 137.82 (aromatic C), 137.45 (aromatic C), 137.28 (aromatic C), 133.95 (aromatic CH), 132.25 (CH=), 129.69 (aromatic CH), 129.17 (CH=), 128.47 (aromatic CH), 127.98 (aromatic CH), 127.93 (aromatic CH), 127.14 (aromatic CH), 126.08 (aromatic CH), 57.17 (CH₂Ts), 46.43 (CHCH=CH), 40.05 (CHCH₂Ts), 31.99 (CH₂CHCH=), 28.09 (CHSi), 25.04 (CH₂CHSi), 21.58 (CH₃Ph), -3.80 (CH₃Si), -5.36 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 497 (M+Na⁺, 62), 455 (25), 397 (43), 265 (45), 211 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₉H₃₄O₂SSi + Na⁺ 497.1927. Found 497.1946.

Dimethyl(3-phenethyl-2-(tosylmethyl)cyclopentyl)(phenyl)silane **274**



Diene **270** (122 mg, 0.19 mmol) was diluted in benzene (5.8 mL) under nitrogen atmosphere and *n*-Bu₃SnH (156 μL, 0.58 mmol) was added. The solution was degassed, AIBN (3 mg by portions, 0.02 mmol) was added and the mixture was refluxed for 4 h and concentrated under vacuum. Purification by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) gave a colourless oil (23 mg, 25 %).

IR (neat) ν = 3065, 3024, 2925, 2864, 1598, 1495, 1453, 1426, 1404, 1313 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1289, 1249 (Si-CH₃)_{st}, 1149 (S=O)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1087, 814, 771, 736, 700, 660, 633 cm⁻¹.

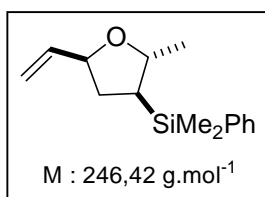
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic CH), 7.40-7.05 (m, 12 H, aromatic CH), 2.97 (dd, *J* = 14.3, 8.3 Hz, 1 H, CHHTs), 2.72 (dd, *J* = 14.3, 4.9 Hz, 1 H, CHHTs), 2.47 (m, 2 H, CH₂Ph), 2.40 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.33 (m, 1 H, CHCHSi), 2.00 (m, 1 H, CHCH₂CH₂Ph), 1.80 (m, 1 H, CHHCHSi), 1.62 (m, 1 H, CHHCHSi), 1.51 (m, CHHCH₂Ph), 1.50-1.42 (m, 2 H, CHHCH₂Ph + CHHCH₂CHSi), 1.35-1.15 (m, 2 H, CHHCH₂CHSi + CHSi).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 144.26 (aromatic C), 142.40 (aromatic C), 138.03 (aromatic C), 137.14 (aromatic C), 133.89 (aromatic CH), 129.69 (aromatic CH), 129.02 (aromatic CH), 128.29 (aromatic CH), 127.90 (aromatic CH), 127.82 (aromatic CH), 125.69 (aromatic CH), 56.46 (CH₂Ts), 41.83 (CHCH₂CH₂Ph), 38.86 (CHCH₂Ts), 34.14 (CH₂CH₂Ph), 30.44 (CH₂CH₂Ph), 30.32 (CH₂CH₂CHSi), 28.12 (CHSi), 24.43 (CH₂CHSi), 21.56 (CH₃Ph), -3.77 (CH₃Si), -4.93 (CH₃Si).

MS (FAB+): *m/z* (%) = 499 (M+Na⁺, 15), 461 (10), 425 (4), 399 (100), 291 (9).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₉H₃₆O₂SSi + Na⁺ 499.2103. Found 499.2093.

(tetrahydro-2-methyl-5-vinylfuran-3-yl)dimethyl(phenyl)silane 275



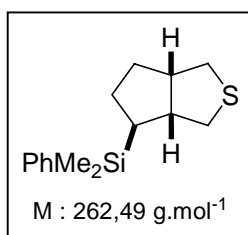
Mn₂(CO)₁₀ (18 mg, 0.046 mmol) was added to a stirred solution of BrCCl₃ (137 μL, 1.39 mmol) and diene **87** (114 mg, 0.46 mmol) in degassed dichloromethane (10.7 mL) under nitrogen atmosphere. After photolysis for 2 h at 10 °C, DBU (90 μL, 0.60 mmol) was added dropwise and the solution stirred further 1 h. The crude product was then absorbed onto silica and column chromatography afforded the product (49 mg, 43 %) as a colourless liquid.

IR (neat) ν = 3069, 2955, 2924, 2854, 1456, 1427, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1114 (Si-Ph)_{st}, 986, 918, 828, 732, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.51 (m, 2 H, aromatic H), 7.48 (m, 3 H, aromatic H), 5.77 (ddd, J = 6.8, 10.2, 17.0 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.20 (br d, J = 17.3 Hz, 1 H, CH=CHH), 5.07 (br d, J = 10.6 Hz, 1 H, CH=CHH), 4.31 (m, 1 H, OCHCH=CH₂), 4.02 (m, 1 H, OCHCH₃), 2.15 (quint, J = 6.0 Hz, 1 H, CHHCHSi), 1.56 (dt, J = 9.4, 12.8 Hz, 1 H, CHHCHSi), 1.31 (ddd, J = 6.8, 10.2, 12.8 Hz, 1 H, CHSi), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, CH₃CH), 0.35 (s, 3 H, CH₃Si), 0.34 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 139.27 (CH=CH₂), 137.40 (aromatic CH), 129.17 (aromatic CH), 127.81 (aromatic CH), 115.24 (CH=CH₂), 79.72 (OCHCH=CH₂), 77.74 (OCHCH₃), 37.38 (CH₂), 35.64 (CHSi), 22.09 (CH₃), -4.31 (CH₃Si), -4.35 (CH₃Si).

(hexahydro-1H-cyclopenta[c]thiophen-6-yl)dimethyl(phenyl)silane 292



General procedure for the preparation of sulfurated heterocycles from dienes with a middle pressure mercury lamp:

A degassed solution of diene **89** (36 mg, 0.16 mmol) and di-*tert*-butyldisulfide (150 μL, 0.78 mmol) in hexane (3 mL) under nitrogen atmosphere was irradiated for 3 h with a high pressure mercury lamp in a quartz cell at + 10 °C. After this time, the brown solution was concentrated under vacuum and the product purified by chromatography (Petroleum ether) to give a yellow oil (22 mg, 54 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.52 (m, 2 H, aromatic H), 7.36 (m, 3 H, aromatic H), 2.83 (dd, J = 11.3, 6.8 Hz, 1 H, CHHS), 2.76 (dd, J = 11.7, 6.8 Hz, 1 H, CHHS), 2.65 (m, 2 H, CHCH₂SCH₂CH), 2.54 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 1 H, CHHS), 2.29 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, CHHS), 1.87 (m, 2 H, CH₂CH₂CHSi), 1.32 (m, 2 H, CH₂CHSi), 1.06 (m, 1 H, CHSi), 0.3 (s, 6 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 138.36 (aromatic C), 133.83 (aromatic CH), 128.92 (aromatic CH), 127.71 (aromatic CH), 50.13 (CH), 49.62 (CH), 39.51 (CH₂), 38.66 (CH₂), 34.22 (CH₂), 32.88 (CH), 29.81 (CH₂), -4.30 (CH₃Si), -4.47 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 263 (M+H⁺, 84), 261 (100), 243 (36).

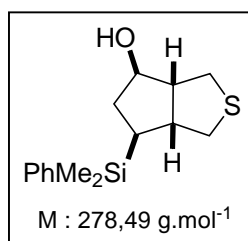
HRMS (FAB+): calcd. for C₁₅H₂₂SSi + H⁺ 263.1289. Found 263.1289.



Le tube en quartz, maintenu par une pince, est immergé dans un bain d'eau, maintenu à + 10 °C par un thermostat. Un léger courant d'azote maintient le milieu inerte et l'agitation est effectuée par un agitateur magnétique placé sous le dewar. Les autres parties soumises à l'irradiation sont protégées (tuyaux, septums, pince, thermomètre). L'intensité lumineuse de la lampe à mercure moyenne pression est maximale à partir d'une quinzaine de minutes.

Figure 50. Montage pour l'irradiation des diènes dans un tube en quartz avec la lampe à mercure

Hexahydro-6-(dimethyl(phenyl)silyl)-1H-cyclopenta[c]thiophen-4-ol 293



See general procedure for the preparation of sulfurated heterocycles from dienes with a middle pressure mercury lamp (p 210). Amounts: diene **86** (36 mg, 0.15 mmol), di-*tert*-butyldisulfide (145 μ L, 0.73 mmol), degassed hexane (3 mL), irradiated for 3 h at + 10 °C. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) gave a yellow oil (21mg, 54 %). (scale-up: 236 mg of diene **86**, 57 %)

IR (neat) ν = 3352 (O-H)_{st}, 3067, 2951, 2918, 2853, 1426, 1249 (Si-CH₃)_{st}, 1112 (Si-Ph)_{st}, 1077, 1040, 848, 824, 763, 735, 700, 640 cm⁻¹.

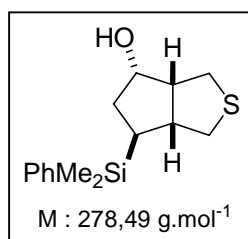
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.51 (m, 2 H, aromatic H), 7.36 (m, 3 H, aromatic H), 1.89 (q, J = 6.8 Hz, 1 H, CHOH), 2.75 (m, 5 H, CH₂SCHHCHCHSi), 2.44 (m, 1 H, CHCHOH), 2.18 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, SCHHCHCHSi), 2.03 (dt, J = 13.6, 6.0 Hz, 1 H, CHHCHSi), 1.72 (m, 1 H, OH), 1.36 (dt, J = 9.5, 13.6 Hz, 1 H, CHHCHSi), 1.05 (ddd, J = 13.5, 9.3, 6.4 Hz, 1 H, CHSi), 0.32 (s, 6 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 137.68 (aromatic C), 133.77 (aromatic CH), 129.11 (aromatic CH), 127.80 (aromatic CH), 79.24 (CHO), 56.82 (CH), 47.48 (CH), 39.64 (CH₂), 37.70 (CH₂), 37.02 (CH₂), 29.15 (CHSi), -4.48 (CH₃Si), -4.65 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 279 (M+H⁺), 201 (33), 176 (29).

HRMS (FAB+): calcd. for C₁₅H₂₂OSSi + H⁺ 279.1238. Found 279.1235.

Hexahydro-6-(dimethyl(phenyl)silyl)-1H-cyclopenta[c]thiophen-4-ol 294



See general procedure for the preparation of sulfurated heterocycles from dienes with a middle pressure mercury lamp (p 210). Amounts: diene **87** (36 mg, 0.15 mmol), di-*tert*-butyldisulfide (145 μ L, 0.73 mmol), degassed hexane (3 mL), irradiated for 3 h at + 10 °C. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) to gave a yellow oil (22mg, 54 %). (scale-up: 639 mg of diene **87**, 67 %)

IR (neat) $\nu = 3429$ (O-H)_{st}, 3067, 2952, 2923, 1426, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1112 (Si-Ph)_{st}, 1011, 849, 829, 767, 732, 700, 650 cm⁻¹.

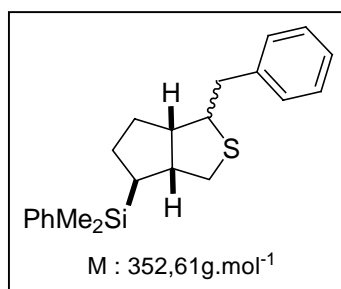
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) $\delta = 7.51$ (m, 2 H, aromatic H), 7.36 (m, 3 H, aromatic H), 4.16 (m, 1 H, CHOH), 3.01 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H, SCHHCHCHOH), 2.78-2.60 (m, 4 H, SCHHCHCHCHHS), 2.27 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H, SiCHCCHCHHS), 1.88 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 1 H, CHHCHSi), 1.63 (br s, 1 H, OH), 1.45 (dt, $J = 13.9, 4.1$ Hz, 1 H, CHHCHSi), 1.16 (m, 1 H, CHSi), 0.33 (s, 6 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) $\delta = 137.65$ (aromatic C), 133.92 (aromatic CH), 133.81 (aromatic CH), 129.13 (aromatic CH), 127.81 (aromatic CH), 127.66 (aromatic CH), 75.77 (CHOH), 52.65 (CH), 49.60 (CH), 39.38 (CH₂CHSi), 39.04 (SCH₂CHCHSi), 33.32 (SCH₂CHCHOH), 29.68 (CHSi), -4.26 (CH₃Si), -4.64 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 279 (M+H⁺, 100), 261 (51).

HRMS (FAB+): calcd. for C₁₅H₂₂OSSi + H⁺ 279.1238. Found 279.1236.

(1-benzyl-hexahydro-1H-cyclopenta[c]thiophen-4-yl)dimethyl(phenyl)silane **295**



See general procedure for the preparation of sulfurated heterocycles from dienes with a middle pressure mercury lamp (p 210). Amounts: diene **265** (499 mg, 1.56 mmol), di-*tert*-butyldisulfide (1.5 mL, 7.78 mmol), degassed hexane (31 mL), irradiated for 8 h at + 10 °C. Chromatography (Petroleum ether) gave a yellow oil (316 mg, 58 %, 2:1 mixture of diastereoisomers).

IR (neat) $\nu = 3066, 2924, 2856, 1453, 1248$ (Si-CH₃)_{st}, 1112 (Si-Ph)_{st}, 828, 812, 734 cm⁻¹.

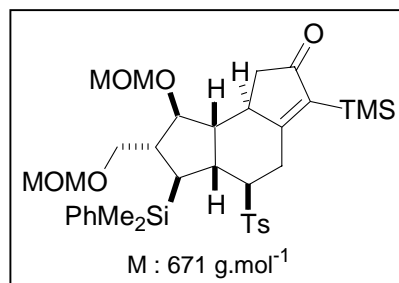
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.53$ (m, 2 H, aromatic H), 7.42-7.17 (m, 8 H, aromatic H), 2.95 (dd, $J = 11.8, 7.4$ Hz, 1 H, CHH), 2.87 (m, 2 H, CH₂), 2.74 (m, 1 H, CH), 2.45 (m, 1 H, CH), 2.37 (dd, $J = 11.8, 4.8$ Hz, 1 H, CHH), 1.90 (m, 1 H, CHH), 1.75 (m, 1 H, CHH), 1.40-1.10 (3 H, CHSi + CHH + CHH), 0.31 (s, 6 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) $\delta = 140.30$ (aromatic C), 138.32 (aromatic C), 133.85 (aromatic CH), 128.99 (aromatic CH), 128.96 (aromatic CH), 128.30 (aromatic CH), 127.77 (aromatic CH), 126.25 (aromatic CH), 56.49 (CH), 55.96 (CH), 50.74 (CH), 42.35 (CH₂), 37.96 (CH₂), 33.60 (CH₂), 32.68 (CH), 29.83 (CH₂), -4.26 (CH₃Si), -4.45 (CH₃Si).

MS (FAB⁺) : m/z (%) = 353 (M+H⁺, 63), 351 (100), 333 (18), 307 (22), 261 (38), 241 (11), 225 (17), 217 (21).

HRMS (FAB⁺): calcd. for C₂₂H₂₈SSi + H⁺ 353.1759. Found 353.1767.

Tricyclic ketone **302**



Co₂(CO)₈ (41.5 mg, 0.121 mmol) was added to a solution of enyne **303** (65 mg, 0.101 mmol) in dry ether (3 mL) at room temperature under argon atmosphere. The reaction was stirred for 1 h and concentrated under vacuum to give a brown residue. The crude cobalt-complexed enyne was then dissolved in THF (3 mL) and TMANO.2 H₂O (73.8 mg, 0.666 mmol) was added by portions. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, the violet mixture was then filtered and concentrated under vacuum. Purification with a short column of neutral alumina (CH₂Cl₂) yielded a yellow oil (50 mg, 74 %).

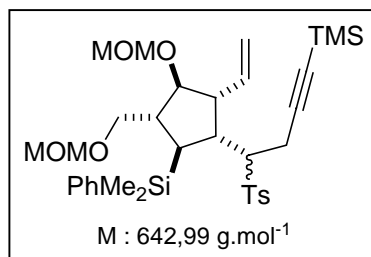
IR (neat) ν = 2950, 1687 (C=O)_{st}, 1549, 1427, 1302 (S=O)_{st}, 1280, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1146 (S=O)_{st}, 1110 (Si-Ph)_{st}, 1085, 1044, 917, 840, 703 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, aromatic H), 7.42-7.26 (m, 7 H, aromatic H), 4.67 (s, 2 H, CH₃OCH₂OCH), 4.43 (q, J = 6.4 Hz, 2 H, CH₃OCH₂OCH₂), 4.11 (m, 1 H, CHOMOM), 3.40-3.27 (m, 3 H, CHCH₂C=O + CH₂OMOM), 3.38 (s, 3 H, CH₃OCH₂OCH), 3.30 (s, 3 H, CH₃OCH₂OCH₂), 3.07-2.95 (m, 2 H, C=CCHH + CHTs), 2.75-2.42 (m, 3 H, CHCHTs + CHHC=O + C=CCHH), 2.50 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.13 (m, 1 H, CHHC=O), 2.05 (CHCH₂OMOM), 1.96 (m, 1 H, CHSi), 1.79 (m, 1 H, CHCHCH₂C=O), 0.37 (s, 3 H, CH₃Si), 0.35 (s, 3 H, CH₃Si), 0.03 (s, 9 H, TMS).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 212.10 (C=O), 184.55 (C=), 144.82 (C=), 139.12 (aromatic C), 138.50 (aromatic C), 137.74 (aromatic C), 133.97 (aromatic CH), 129.93 (aromatic CH), 129.11 (aromatic CH), 128.42 (aromatic CH), 127.69 (aromatic CH), 96.86 (CH₃OCH₂OCH), 96.62 (CH₃OCH₂OCH₂), 85.86 (CHOMOM), 67.81 (CH₂OMOM), 63.78 (CHTs), 55.86 (CH₃O), 55.30 (CH₃O), 52.93 (CHCHCH₂C=O), 49.43 (CHCH₂OMOM), 42.78 (CHCH₂C=O), 42.72 (CH₂C=O), 39.59 (TsCHCHCHSi), 29.95 (CH₂C=CTMS), 24.58 (CHSi), 21.61 (CH₃Ph), -0.91 (TMS), -3.23 (CH₃Si), -4.56 (CH₃Si).

HRMS (ES⁺): calcd. for C₃₅H₅₀O₇SSi₂ + Na⁺ 693.2718. Found 693.2714.

1-(1-(3-(methoxymethoxy)-4-((methoxymethoxy)methyl)-5-(dimethyl(phenyl)silyl)-2-vinylcyclopentyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-ynylsulfonyl)-4-methylbenzene 303



To a stirred solution of silylcyclopentane **304** (420 mg, 0.81 mmol) in dry THF (3 mL) under argon atmosphere was added dropwise a solution of sublimed *tert*-BuOK (112 mg, 1.00 mmol) in THF (9 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A 2.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes was then added dropwise at this temperature and the red-brown solution was stirred for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Propargyl derivative **306** was added dropwise below $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the solution was stirred for 1 h before being quenched with MeOH (1 mL) and the mixture was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. An aqueous solution of NH_4Cl was added and the layers were separated. Aqueous layer was washed with ether and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and the solvents were removed under vacuum. Purification by chromatography (Petroleum ether/EtOAc/ NEt_3 85/10/5) afforded a pale yellow oil (104 mg of the major diastereoisomer could be isolated; combined fractions of the two diastereoisomers: 180 mg, 35 %; 131 mg of starting silylcyclopentane **304** was recovered, 65 % corrected yield).

IR (neat) $\nu = 2954, 2925, 2177 (\text{C}\equiv\text{C})_{\text{st}}, 1596, 1427, 1312 (\text{S}=\text{O})_{\text{st}}, 1250 (\text{Si}-\text{CH}_3)_{\text{st}}, 1146 (\text{S}=\text{O})_{\text{st}}, 1109 (\text{Si}-\text{Ph})_{\text{st}}, 1086, 1047, 919, 843, 761, 702, 662 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) *Major*: $\delta = 7.69$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, aromatic H), 7.61 (m, 2 H, aromatic H), 7.38 (m, 3 H, aromatic H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, aromatic H), 5.93 (dt, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.12 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.05 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHH}$), 4.56 (s, 2 H, OCH_2O), 4.45 (s, 2 H, OCH_2O), 4.09 (dd, $J = 8.9, 7.0$ Hz, 1 H, CHOMOM), 3.37 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 1 H, CHHOMOM), 3.33-3.20 (m, 2 H, $\text{CHTs} + \text{CHCHTs}$), 3.26 (s, 6 H, CH_3O), 3.04 (br dd, 1 H, CHHOMOM), 2.99 (m, 1 H, $\text{CHHC}\equiv\text{CTMS}$), 2.63 (dd, $J = 18.8, 4.5$ Hz, 1 H, $\text{CHHC}\equiv\text{CTMS}$), 2.46 (m, 1 H, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 2.44 (s, 3 H, CH_3Ph), 2.04 (m, 1 H, CHCH_2OMOM), 1.67 (dd, $J = 8.3, 4.5$ Hz, 1 H, CHSi), 0.50 (s, 3 H, CH_3Si), 0.48 (s, 3 H, CH_3Si), 0.00 (s, 9 H, TMS).

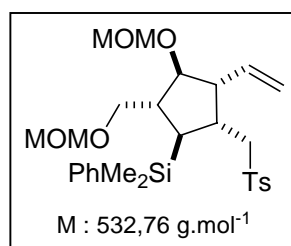
^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz) *Major*: $\delta = 144.41$ (aromatic C), 137.64 (aromatic C), 136.59 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.03 (aromatic C), 134.19 (aromatic CH), 129.77 (aromatic CH), 129.14 (aromatic CH), 128.64 (aromatic CH), 127.72 (aromatic CH), 118.97 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 103.05 ($\text{C}\equiv\text{CTMS}$), 96.32 (OCH_2O), 95.83 (OCH_2O), 87.16 ($\text{C}\equiv\text{CTMS}$), 82.94 (CHOMOM), 67.96

(CH₂OMOM), 63.99 (CHTs), 55.32 (CH₃O), 55.24 (CH₃O), 55.15 (CHCH=CH₂), 48.27 (CHCH₂OMOM), 39.84 (CHCHTs), 24.11 (CHSi), 21.61 (CH₃Ph), 17.02 (CH₂C≡CTMS), -0.35 (TMS), -3.09 (CH₃Si), -4.95 (CH₃Si). *Minor*: 144.38 (aromatic C), 137.51 (aromatic C), 136.65 (CH=CH₂), 136.13 (aromatic C), 134.12 (aromatic CH), 129.60 (aromatic CH), 129.30 (aromatic CH), 128.67 (aromatic CH), 127.96 (aromatic CH), 117.47 (CH=CH₂), 103.26 (C≡CTMS), 96.23 (OCH₂O), 95.13 (OCH₂O), 87.25 (C≡CTMS), 86.07 (CHOMOM), 69.72 (CH₂OMOM), 64.02 (CHTs), 55.33 (CHCH=CH₂), 55.24 (CH₃O), 55.15 (CH₃O), 48.36 (CHCH₂OMOM), 40.67 (CHCHTs), 27.36 (CHSi), 21.61 (CH₃Ph), 18.04 (CH₂C≡C), -0.22 (TMS), -4.79 (CH₃Si), -4.95 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 665 (M+Na⁺, 7), 425 (6), 363 (4), 305 (5), 259 (4), 213 (23), 165 (13), 151 (17), 139 (27), 137 (15), 135 (100), 133 (49).

HRMS (ES+): calcd. for C₃₄H₅₀O₆SSi₂ + Na⁺ 665.2750. Found 665.2764.

(3-(methoxymethoxy)-2-((methoxymethoxy)methyl)-5-(tosylmethyl)-4-vinylcyclopentyl)-dimethyl(phenyl)silane 304



See general procedure for cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety by irradiation with a sun lamp (p 179). Amounts: diene **313** (1.09 g, 2.51 mmol), *p*-TolSO₂-SePh **163** (108 mg, 0.35 mmol), degassed CH₂Cl₂ (200 mL), irradiated for 2 h at -25 °C. The solvent was removed under vacuum and dried. The crude mixture was then dissolved in dry CH₂Cl₂ (25 mL) under nitrogen atmosphere and the solution was cooled to -78 °C. A 1 M solution of DIBAH in CH₂Cl₂ (12.5 mL, 12.5 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for 3 h at this temperature. After quenching with MeOH, the mixture was then allowed to warm to room temperature and an aqueous solution of NaHCO₃ was added. The mixture was filtered through celite and the gelatinous precipitate was washed extensively with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was finally dissolved in dry CH₂Cl₂ (75 mL) under nitrogen atmosphere and diisopropylethylamine (4.4 mL, 25 mmol) was added. The flask was cooled to 0 °C and MOMCl (1.4 mL, 15 mmol) was added dropwise. The solution was stirred at room temperature overnight and was poured in NaHCO₃ solution. The layers were separated and the aqueous solution was washed with dichloromethane. The combined organic layers were washed with NH₄Cl, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrate

under vacuum. Purification by chromatography (Petroleum ether/EtOAc/NEt₃ 85/10/5) afforded a pale yellow oil (610 mg, 46 %, 3 steps).

IR (neat) $\nu = 2924, 1314 (\text{S}=\text{O})_{\text{st}}, 1300 (\text{S}=\text{O})_{\text{st}}, 1252 (\text{Si}-\text{Ph})_{\text{st}}, 1212, 1148 (\text{S}=\text{O})_{\text{st}}, 1110 (\text{Si}-\text{Ph})_{\text{st}}, 1088, 1036, 917, 814, 702 \text{ cm}^{-1}$.

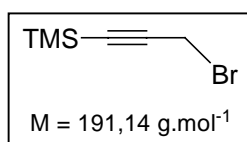
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 7.65$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, aromatic H), 7.50 (m, 2 H, aromatic H), 7.38 (m, 3 H, aromatic H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, aromatic H), 5.58 (dt, $J = 16.9, 9.4$ Hz, 1 H, CH=), 5.12 (m, 2 H, =CH₂), 4.61 (d, $J = 3.0$ Hz, 2 H, OCH₂O), 4.54 (s, 2 H, OCH₂O), 3.93 (br t, $J = 3.8$ Hz, 1 H, CHOMOM), 3.38 (m, 1 H, CHHOMOM), 3.33 (s, 3 H, CH₃O), 3.32 (s, 3 H, CH₃O), 3.15 (dd, $J = 9.4, 7.2$ Hz, 1 H, CHHOMOM), 3.08 (dd, $J = 13.9, 7.5$ Hz, 1 H, CHHTs), 2.93 (dd, $J = 14.3, 4.9$ Hz, 1 H, CHHTs), 2.80 (m, CHCH=CH₂), 2.72 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 2.45 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.14 (m, 1 H, CHCH₂OMOM), 1.22 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H, CH₃Si), 0.38 (s, 6 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) $\delta = 144.16$ (aromatic C), 137.42 (aromatic C), 137.10 (aromatic C), 134.67 (CH=), 133.77 (aromatic CH), 129.53 (aromatic CH), 129.15 (aromatic CH), 127.80 (aromatic CH), 127.77 (aromatic CH), 119.10 (=CH₂), 96.21 (OCH₂O), 95.04 (OCH₂O), 83.82 (CHOMOM), 68.89 (CH₂OMOM), 56.28 (CH₂Ts), 55.11 (CH₃O), 55.02 (CH₃O), 53.39 (CHCH=CH₂), 48.02 (CHCH₂OMOM), 37.37 (CHCH₂Ts), 30.09 (CHSi), 21.40 (CH₃Ph), -4.17 (CH₃Si), -5.12 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 555 (M+Na⁺, 52), 501 (9), 471 (9), 439 (3), 425 (6), 379 (3), 305 (7), 275 (5), 213 (33), 179 (5), 149 (54), 135 (100).

HRMS (ES+): calcd. for C₂₈H₄₀O₆SSi + Na⁺ 555.2213. Found 555.2213.

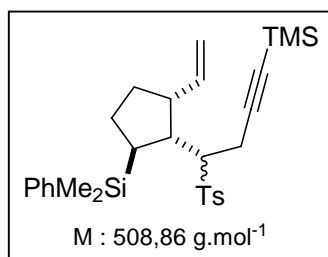
3-bromo-1-(trimethylsilyl)propyne 306



Diisopropylamine (8.4 mL, 60 mmol) was added over 15 min to a 2.25 M solution of *n*-BuLi in hexane (26.7 mL, 60 mmol) in dry ether (55 mL) at -78 °C. The resulting solution was cooled down to -90 °C, and a 80 % solution of propargyl bromide in toluene (5.6 mL, 50 mmol) was added dropwise over 5 min while keeping the temperature between -75 °C and -80 °C. After an additional 5 min at -80 °C, chlorotrimethylsilane (6.35 mL, 50 mmol) was added between -80 °C and -90 °C. Subsequently, a mixture of dry HMPA (7.5 mL) and ether (7.5 mL) was added dropwise with vigorous stirring while the temperature was kept at -90 °C. After the addition, the cooling bath was occasionally removed and the temperature was allowed to rise gradually over 30 min to -40 °C and then to 10 °C. The white suspension was then poured into a 3 N aqueous hydrochloric acid (500 mL), and the product was extracted

with ether. The combined organic layers were washed with sodium bicarbonate and brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed by distillation through a vigreux column. The residue was purified by distillation (78-80 °C, 40 mmHg) to afford the product as a colourless oil (5.88 g, 62 %).¹⁶⁷

1-{1-[2-(Dimethyl-phenyl-silyl)-5-vinyl-cyclopentyl]-4-trimethylsilyl-but-3-yne-1-sulfonyl} -4-methyl-benzene 307



To a solution of sulfone **184a** (152 mg, 0.38 mmol) in THF (4 mL) under a nitrogen atmosphere was added dropwise at -78 °C, a 2.9 M solution of *n*-BuLi in hexanes (160 μL, 0.46 mmol). After 1 h at this temperature, 3-bromo-(1-trimethylsilylpropyne) (88 mg, 0.46 mmol) in THF (0.5 mL) was added and the solution was allowed to warm to room temperature then stirred overnight. The solution was quenched with aqueous NH₄Cl, diluted with Et₂O, and the aqueous layer was extracted with ether. The organic layers were then washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Purification of the crude mixture by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded the alkylated product as a colourless oil (152 mg, 79%, 2:1 mixture of two diastereoisomers).

IR (neat) ν = 3068, 2954, 2925, 2870, 2178 (C≡C)_{st}, 1636, 1597, 1493, 1452, 1378, 1312 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1249 (Si-CH₃)_{st}, 1182, 1145 (S=O)_{st}, 1112 (Si-Ph)_{st}, 1086, 1005, 914, 842, 814, 760, 734, 701, 668 cm⁻¹.

Major diastereoisomer :

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ = 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.56-7.50 (m, 2 H, aromatic H), 7.35-7.29 (m, 3 H, aromatic H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, aromatic H), 5.78 (ddd, *J* = 17.3, 10.2, 7.9 Hz, 1 H, CH=CH₂), 4.95 (m, 2 H, CH=CH₂), 3.26 (quint, *J* = 3.9 Hz, 1 H, CHSO₂), 2.99 (m, 1 H, CHCH=CH₂), 2.63 (dd, ABX, *J*_{AB} = 18.1 Hz, *J*_{BX} = 4.2 Hz, $\Delta\nu/J$ = 3, 1 H, CHHCHTs), 2.47 (dd, ABX, *J*_{AB} = 18.1 Hz, *J*_{AX} = 7.9 Hz, $\Delta\nu/J$ = 3, 1 H, CHHCHTs), 2.38 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.27 (quint, *J* = 7.8 Hz, CHCHSi), 1.92-1.85 (m, 2 H, CHHCHCH=CH₂ + CHSi), 1.64-1.45 (m, 3 H, CH₂CHSi + CHHCHCH=CH₂), 0.37 (s, 3 H, CH₃Si), 0.34 (s, 3 H, CH₃Si), 0.00 (s, 9 H, TMS).

¹⁶⁷ Wu, R.; Schumm, J. S.; Pearson, D. L.; Tour, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *16*, 6906.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ = 144.41 (aromatic C), 138.60 (CH=), 138.25 (aromatic C), 135.79 (aromatic C), 134.10 (aromatic CH), 129.94 (aromatic CH), 129.74 (aromatic CH), 128.73 (aromatic CH), 127.66 (aromatic CH), 116.54 (=CH₂), 102.78 (C \equiv), 87.25 (C \equiv), 63.86 (CHTs), 49.33 (CHCH=CH₂), 40.99 (CHCHSi), 31.09 (CH₂CHSi), 27.06 (CH₂CHCH=CH₂), 24.47 (CHSi), 21.60 (CH₃Ph), 18.16 (CH₂CHTs), -0.23 (TMS), -3.24 (CH₃Si), -4.49 (CH₃Si).

Minor diastereoisomer :

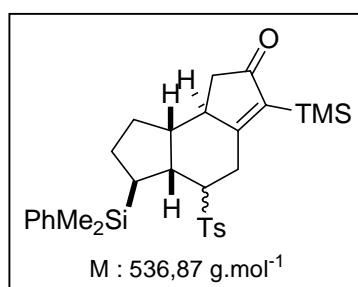
^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ = 7.53-7.48 (m, 2 H, aromatic H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.35-7.29 (m, 3 H, aromatic H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 2 H, aromatic H), 6.05 (ddd, J = 8.7, 10.2, 17.3 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.00 (m, 2 H, CH=CH₂), 3.09 (dt, J = 2.3, 6.5 Hz, 1 H, CHTs), 2.94-2.82 (m, 1 H, CHCH=CH₂), 2.71 (dd, ABX, J_{AX} = 18.1 Hz, J_{AB} = 6.8 Hz, $\Delta\nu/J$ = 4, 1 H, CHHCHTs), 2.53 (dd, ABX, J_{AX} = 18.1 Hz, J_{BX} = 6.4 Hz, $\Delta\nu/J$ = 4, 1 H, CHHCHTs), 2.36 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.27 (quint, J = 7.8 Hz, CHCHSi), 1.92-1.85 (m, 2 H, CHHCHCH=CH₂ + CHSi), 2.00-1.78 (m, 3 H, CH₂CHSi + CHHCHCH=CH₂), 0.30 (s, 3 H, CH₃Si), 0.25 (s, 3 H, CH₃Si), -0.02 (s, 9 H, TMS).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 62.5 MHz) δ = 144.19 (aromatic C), 139.34 (CH=), 137.90 (aromatic C), 136.39 (aromatic C), 134.10 (aromatic CH), 129.57 (aromatic CH), 129.06 (aromatic CH), 128.61 (aromatic CH), 127.94 (aromatic CH), 115.02 (=CH₂), 103.49 (C \equiv), 86.65 (C \equiv), 65.36 (CHTs), 47.32 (CHCH=CH₂), 42.24 (CHCHSi), 33.35 (CH₂CHSi), 25.52 (CH₂CHCH=CH₂), 25.44 (CHSi), 21.60 (CH₃Ph), 17.77 (CH₂CHTs), -0.26 (TMS), -3.53 (CH₃Si), -5.29 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 531 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 18), 509 (8), 493 (21), 431 (52), 363 (11), 275 (14).

HRMS (FAB+): calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{SSi}_2 + \text{Na}^+$ 531.2185. Found 531.2193.

Tricyclic ketone 308



$\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (130 mg, 0.39 mmol) was added to a solution of enyne **307** (180 mg, 0.35 mmol) in Et_2O (3.5 mL) at room temperature under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h and concentrated under vacuum to leave a residue. The crude cobalt-complexed enyne was dried and dissolved in THF (9 mL) and to the solution was added trimethylamine oxide-dihydrate (198 mg, 2.10 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room

temperature for 2.5 h and the purple mixture was concentrated under vacuum. Purification by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded the tricyclic ketone **308** (159 mg, 85 %, 2:1 mixture of two diastereoisomers).

IR (neat) $\nu = 2923, 2853, 1689$ (C=O)_{st}, 1597, 1456, 1425, 1300 (S=O)_{st}, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1145 (S=O)_{st}, 1111 (Si-Ph)_{st}, 1085, 839, 813, 735, 702 cm⁻¹.

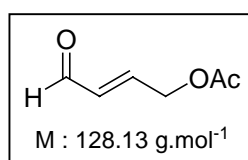
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) *Major*: $\delta = 7.77$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, aromatic H), 7.60 (m, 2 H, aromatic H), 7.37 (m, 5 H, aromatic H), 3.27 (m, 1 H, CHTs), 2.90-2.60 (m, 4 H, CHCH₂C=O + CHCHSi + CH₂CHTs), 2.49 (dd, ABX, $J_{AB} = 18.5$ Hz, $J_{AX} = 6.4$ Hz, $\Delta\nu/J = 10$, 1 H, CHHC=O), 2.45 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.05 (m, 2 H, CHSi + CHHCH₂CHSi), 1.91 (dd, ABX, $J_{AB} = 18.5$ Hz, $J_{BX} = 2.6$ Hz, $\Delta\nu/J = 10$, 1 H, CHHC=O), 1.77 (m, 1 H, CHCHC=), (m, 1 H, CHHCH₂CHSi), 1.48 (m, 2 H, CH₂CHSi), 0.45 (s, 3 H, CH₃Si), 0.41 (s, 3 H, CH₃Si), -0.11 (s, 9 H, TMS).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) *Major*: $\delta = 211.89$ (C=O), 185.66 (C=), 144.88 (C=), 139.28 (aromatic C), 138.76 (aromatic C), 136.50 (aromatic C), 134.04 (aromatic CH), 130.00 (aromatic CH), 128.70 (aromatic CH), 128.47 (aromatic CH), 127.63 (aromatic CH), 65.66 (CHTs), 51.14 (CHCHC=), 44.11 (CHCH₂C=O), 42.52 (CH₂C=O), 40.60 (CHCHSi), 32.07 (CH₂CHSi), 28.82 (CH₂CH₂CHSi), 28.44 (CH₂CHTs), 22.55 (CHSi), 21.54 (CH₃Ph), 0.00 (TMS), -0.52 (CH₃SiPh), -2.47 (CH₃SiPh).

MS (FAB+): m/z (%) = 559 (M+Na⁺, 25), 381 (76), 229 (84), 211 (100).

HRMS (FAB+): calcd. for C₃₀H₄₀O₃SSi₂ + Na⁺ 559.2134. Found 559.2124.

(*E*)-3-formallyl acetate **310**



To a 1 L flask affixed with a reflux condenser was added dry THF (250 mL) and the solution was cooled to 0 °C. When at temperature, LiAlH₄ (5.4 g, 142 mmol) was added. In a separate 500 mL flask were added THF (250 mL) and 2-butyne-1,4-diol **309** (10 g, 116 mmol). After complete dissolution of **309**, the solution was cooled to 0 °C and it was added via a cannula to the LAH suspension over 30 min. Following complete addition of **309**, the reaction mixture was refluxed for 3 h and cooled to 0 °C and a 3.0 M solution of NaOH (100 mL) was added slowly until no gas evolution was observed. The reaction mixture was then adjusted to a pH of 8; silica gel was added (100 g), and the solvent removed under vacuum. The free-flowing product/silica gel mixture was then purified by column chromatography (EtOAc), providing alkene as a pale yellow oil (7.2 g, 70 %).¹⁶⁸

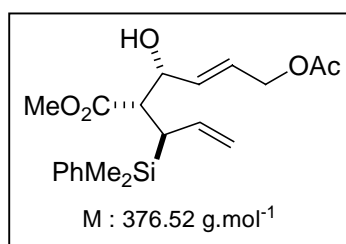
¹⁶⁸ Organ, M. G.; Cooper, J. T.; Rogers, L. R.; Soleymanzadeh, F.; Paul, T. J. *Org. Chem.* **2000**, *65*, 7969.

To a 500 mL flask (cooled to 0°C) was added dry THF (250 mL) and NaH (2.21 g, 55.3 mmol). To this, the preceding diol (7.2 g, 55.3 mmol) was added dropwise and the solution was stirred 45 min at room temperature. Acetyl chloride (3.9 mL, 55.3 mmol) was added dropwise over 30 min. The reaction was stirred overnight at room temperature and then quenched with saturated ammonium chloride solution. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (three times), and the pooled organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, and the solvents removed under vacuum. Purification by flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 7/3, 5/5 then 3/7) afforded the monoacetate as a pale yellow oil (5.8 g, 80 %).¹⁶⁸

A solution of the preceding monoacetate (1.12 g, 8.6 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added slowly under argon atmosphere at 0 °C to a solution of Dess-Martin periodinane (5.48 g, 12.9 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL). After the addition, the ice bath was removed and the mixture was allowed to stirred for 3 h at room temperature. The solution was then diluted in ether (50 mL) and poured into a saturated NaHCO₃ solution (50 mL) containing Na₂S₂O₃ (12 g). The mixture was stirred for 10 min. After 50 mL of ether was added, and the layers separated. The ether layer was washed with saturated NaHCO₃ (50 mL) and water (50 mL) and dried over MgSO₄. After filtration, the solvents were removed under vacuum to give a yellow oil, and the aldehyde **310** was directly used for the next step (1.1 g, 100 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 9.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, CH=O), 6.82 (dt, *J* = 4.3, 16.0 Hz, 1 H, CHOCH=CH), 6.29 (ddt, *J* = 1.8, 7.8, 15.9 Hz, 1 H, CHOCH=CH), 4.86 (dd, *J* = 1.8, 4.3 Hz, 2 H, CH₂OAc), 2.15 (s, 3 H, CH₃O).

Methyl-6-acetoxy-3-hydroxy-2-(1-(dimethyl(phenyl)silyl)allyl)hex-4-enoate **311a**



A solution of LDA (8.6 mmol) in dry THF (10 mL) under nitrogen atmosphere was cooled at – 78 °C and ester **97** (1.94 g, 7.8 mmol) in THF (4 mL) was added dropwise. After 45 min. at – 78 °C, acetate **310** (1.0 g, 7.8 mmol) in THF (2 mL) was added dropwise, the mixture was stirred a further 30 min. at this temperature, and quenched with glacial acetic acid (1 mL). The mixture was then allowed to warm to room temperature and an aqueous solution of NH₄Cl was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organic layers were then washed with aqueous NaHCO₃, saturated NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the crude material

(**311a:311b** : 93:7) by chromatography (Petroleum ether/Ethyl acetate 8/2 then 7/3) gave a pale yellow oil (**311a**, 2.02 g, 69 % yield).

IR (neat) ν = 3496 (O-H)_{st}, 3070, 2952, 1736 (C=O)_{st}, 1624, 1428, 1363, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1196, 1145, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1084, 1026, 971, 903, 837, 817, 776, 735, 702, 657 cm⁻¹.

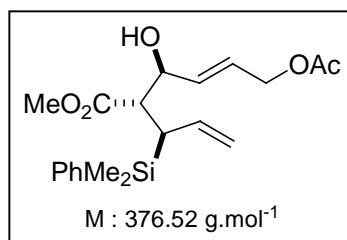
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.46 (m, 2 H, aromatic H), 7.33 (m, 3H, aromatic H), 5.81 (dd, J = 15.5, 6.4 Hz, 1 H, CH=), 5.71 (dt, J = 15.5, 5.7, 1 H, CH=), 5.55 (dt, J = 17.0, 10.6 Hz, 1 H, CH=), 4.99 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1 H, =CHH), 4.86 (dd, J = 17.3, 1.5 Hz, 1 H, =CHH), 4.52 (d, J = 5.7 Hz, 2 H, CH₂OAc), 4.30 (q, J = 5.7 Hz, 1 H, CHOH), 3.36 (s, 3 H, CH₃O), 2.86 (dd, J = 11.3, 5.7 Hz, 1 H, CHCO₂Me), 2.37 (br d, J = 4.5 Hz, 1 H, OH), 2.23 (t, J = 10.9 Hz, 1 H, CHSi), 2.03 (s, 3 H, CH₃C=O), 0.30 (s, 3 H, CH₃Si), 0.26 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 172.79 (C=OCH), 170.55 (C=OCH₃), 136.57 (aromatic C), 136.25 (CH=), 134.20 (aromatic CH), 132.25 (CH=), 129.05 (aromatic CH), 127.47 (aromatic CH), 126.54 (CH=), 115.29 (=CH₂), 72.45 (CHOH), 64.10 (CH₂OAc), 51.16 (CH₃O), 50.92 (CHCO₂Me), 34.21 (CHSi), 20.77 (CH₃C=O), -3.72 (CH₃Si), -4.64 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 399 (M+Na⁺, 100), 359 (6), 327 (7), 299 (11), 288 (16), 247 (33), 221 (17), 207 (22).

Anal. calcd. for C₂₀H₂₈O₅Si C, 63.80. H, 7.50. Found C, 63.99. H, 7.75.

Methyl 6-acetoxy-3-hydroxy-2-(1-(dimethyl(phenyl)silyl)allyl)hex-4-enoate **311b**



A solution of LDA (8.32 mmol) in dry THF (22.7 mL) under nitrogen atmosphere was cooled at - 78 °C and HMPA (6.8 mL) was added. To this rapidly stirred solution was added dropwise ester **97** (2.07 g, 8.32 mmol) in THF (1 mL). After 30 min. at - 78 °C, acetate **310** (1.12 g, 8.74 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise to the intense orange solution. The mixture was stirred a further 1 h at this temperature and quenched with glacial acetic acid (1 mL). The mixture was then allowed to warm to room temperature and an aqueous solution of NH₄Cl was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organic layers were then washed with aqueous NaHCO₃, saturated NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification of the crude material (**311a:311b** : 35:65) by chromatography gave a pale yellow oil (**311a**, 602 mg, 19 %, **311b**, 661 mg, 21 %, 40 % global yield).

IR (neat) ν = 3507 (O-H)_{st}, 3070, 2952, 2902, 1739 (C=O)_{st}, 1712 (C=O)_{st}, 1626, 1428, 1380, 1361, 1247 (Si-CH₃)_{st}, 1193, 1171, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1027, 969, 906, 837, 736, 702, 656 cm⁻¹.

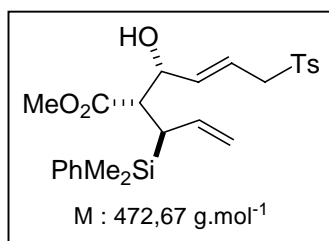
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.47 (m, 2 H, aromatic H), 7.33 (m, 3 H, aromatic H), 5.80-5.60 (m, 2 H, CH=), 5.57 (dt, J = 16.8, 10.1 Hz, 1 H, CH=), 5.07 (br dd, J = 7.3 Hz, 1 H, =CH₂), 5.01 (br dd, J = 13.4 Hz, 1 H, =CH₂), 4.49 (d, J = 5.5 Hz, 2 H, CH₂OAc), 4.32 (m, 1 H, CHOH), 3.25 (s, 3 H, CH₃O), 3.05 (d, J = 9.5 Hz, 1 H, OH), 2.57 (m, 1 H, CHOMe), 2.53 (m, 1 H, CHSi), 2.02 (s, 3 H, CH₃CO), 0.32 (s, 3 H, CH₃Si), 0.23 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 173.94 (C=O), 170.37 (C=O), 136.32 (aromatic C), 135.65 (CH=), 134.95 (CH=), 134.07 (CH=), 129.04 (aromatic CH), 127.45 (aromatic CH), 124.50 (aromatic CH), 116.14 (=CH₂), 69.69 (CHOH), 63.90 (CH₂OAc), 51.00 (CH₃O), 49.53 (CHCO₂Me), 33.21 (CHSi), 20.70 (CH₃C=O), -3.36 (CH₃Si), -5.23 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 399 (M+Na⁺, 100), 247 (12).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₀H₂₈O₅Si + Na⁺ 399.1603. Found 399.1605.

Methyl 3-hydroxy-2-(1-(dimethyl(phenyl)silyl)allyl)-6-tosylhex-4-enoate **312**



See general procedure for the preparation of allylsulfones (p 178). Amounts: sodium *p*-tolylsulfinate tetrahydrate (287 mg, 1.61 mmol) in methanol (2.3 mL), allylacetate **311a** (551 mg, 1.46 mmol) in THF (4.6 mL), Pd(PPh₃)₄ (84 mg, 0.07 mmol) in THF (4.6 mL), stirred for 4 h, KCN (19 mg, 0.29 mmol). Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 6/4) yielded a yellow viscous oil (570 mg, 83 %).

IR (neat) ν = 3499 (O-H)_{st}, 2952, 1731 (C=O)_{st}, 1596, 1428, 1317 (S=O)_{st}, 1302 (S=O)_{st}, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1140 (S=O)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1087, 1018, 972, 836, 816, 736, 702, 668 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 7.45 (m, 2 H, aromatic H), 7.30 (m, 5 H, aromatic H), 5.78-5.36 (m, 3 H, CH=), 4.95 (br dd, J = 10.4 Hz, 1 H, =CHH), 4.78 (br dd, J = 17.1 Hz, 1 H, =CHH), 4.26 (q, J = 5.2 Hz, 1 H, CHOH), 3.74 (d, J = 6.7 Hz, 2 H, CH₂Ts), 3.32 (s, 3 H, CH₃O), 2.81 (d, J = 11.3, 5.5 Hz, 1 H, CHCO₂Me), 2.58 (d, J = 4.9 Hz, 1 H, OH), 2.40 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.11 (t, J = 11.0 Hz, 1 H, CHSi), 0.28 (s, 3 H, CH₃Si), 0.22 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 172.66 (C=O), 144.50 (aromatic C), 138.36 (CH=), 136.45 (aromatic C), 135.92 (CH=), 135.57 (aromatic C), 134.13 (aromatic CH), 129.58 (aromatic CH), 128.98 (aromatic CH), 128.13 (aromatic CH), 127.40 (aromatic CH), 118.35

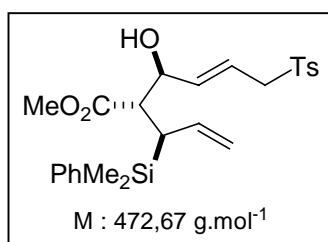
(CH=), 115.29 (=CH₂), 71.92 (CHOH), 59.44 (CH₂Ts), 51.22 (CH₃O), 50.51 (CHCO₂Me), 33.82 (CHSi), 21.44 (CH₃Ph), -3.74 (CH₃Si), -4.74 (CH₃Si).

MS (FAB⁺): m/z (%) = 495 (M+Na⁺, 100), 455 (27), 425 (6), 395 (15), 317 (9), 291 (5), 247 (28).

HRMS (FAB⁺): calcd. for C₂₅H₃₂O₅SSi + Na⁺ 495.1637. Found 495.1636.

Anal. calcd. for C₂₅H₃₂O₅SSi C, 63.53. H, 6.82. Found C, 63.49. H, 6.71.

Methyl 3-hydroxy-2-(1-(dimethyl(phenyl)silyl)allyl)-6-tosylhex-4-enoate **313**



See general procedure for the preparation of allylsulfones (p 178). Amounts: sodium *p*-tolylsulfinate tetrahydrate (346 mg, 1.94 mmol) in methanol (2.8 mL), allylacetate **311b** (661 mg, 1.76 mmol) in THF (5.5 mL), Pd(PPh₃)₄ (102 mg, 0.09 mmol) in THF (5.5 mL), stirred for 4 h, KCN (23 mg, 0.35 mmol). Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 6/4) yielded a yellow viscous oil (785 mg, 94 %).

IR (neat) ν = 3500 (O-H)_{st}, 3071, 2953, 2926, 1732 (C=O)_{st}, 1625, 1596, 1428, 1317 (S=O)_{st}, 1302 (S=O)_{st}, 1248 (Si-CH₃)_{st}, 1138 (S=O)_{st}, 1113 (Si-Ph)_{st}, 1086, 837, 815, 735, 702, 667 cm⁻¹.

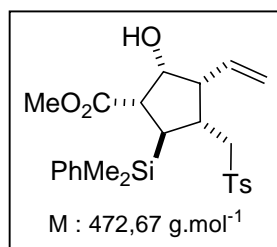
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.69 (m, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.47 (m, 2 H, aromatic H), 7.34 (m, 3 H, aromatic H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, aromatic H), 5.58 (m, 3 H, CH=), 5.53 (m, 2 H, =CH₂), 4.27 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, CHOH), 3.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH₂OTs), 3.29 (s, 3 H, CH₃O), 3.24 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H, OH), 2.53 (m, 2 H, CHCO₂Me + CHSi), 2.38 (s, 3 H, CH₃Ph), 0.34 (s, 3 H, CH₃Si), 0.24 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 173.72 (C=O), 144.23 (aromatic C), 140.88 (CH=), 136.12 (aromatic C), 135.54 (CH=), 135.42 (aromatic C), 133.83 (aromatic CH), 129.42 (aromatic CH), 129.36 (aromatic CH), 128.88 (aromatic CH), 128.01 (aromatic CH), 127.95 (aromatic CH), 127.30 (aromatic CH), 116.73 (CH=), 115.91 (=CH₂), 69.76 (CHOH), 59.05 (CH₂Ts), 51.11 (CH₃O), 49.06 (CHCO₂Me), 33.19 (CHSi), 21.21 (CH₃Ph), -3.48 (CH₃Si), -5.29 (CH₃Si).

MS (FAB⁺): m/z (%) = 495 (M+Na⁺, 100), 455 (5), 395 (3), 247 (6), 213 (14).

HRMS (FAB⁺): calcd. for C₂₅H₃₂O₅SSi + Na⁺ 495.1637. Found 495.1631.

Methyl-2-hydroxy-5-(dimethyl(phenyl)silyl)-4-(tosylmethyl)-3-vinylcyclopentane-carboxylate 314a



See general procedure for cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety by irradiation with a sun lamp (p 179). Amounts: diene **312** (128 mg, 0.27 mmol), *p*-TolSO₂SePh **163** (12.6 mg, 0.04 mmol), degassed CH₂Cl₂ (21 mL), irradiated for 1 h at - 25 °C. Crude consisted in a mixture of two diastereoisomers in a 82:18 ratio. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 7/3) afforded a viscous yellow oil (113 mg, 88 %, mixture of the two diastereoisomers).

IR (neat) ν = 3508 (O-H)_{st}, 3068, 2951, 2924, 1738 (C=O)_{st}, 1597, 1435, 1312 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1252 (Si-CH₃)_{st}, 1204, 1171, 1145 (S=O)_{st}, 1112 (Si-Ph)_{st}, 1087, 924, 883, 814, 738, 703, 653 cm⁻¹.

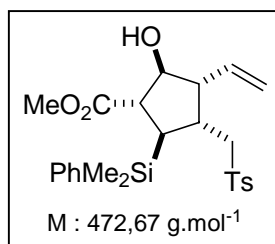
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, aromatic H), 7.48 (m, 2 H, aromatic H), 7.34 (m, 5 H, aromatic H), 5.79 (ddd, J = 17.1, 10.4, 9.2 Hz, 1 H, CH=), 5.23 (dd, J = 10.4, 2.1 Hz, 1 H, =CHH), 5.05 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1 H, =CHH), 4.18 (m, 1 H, CHOH), 3.56 (s, 3 H, CH₃O), 3.20 (dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 1 H, CHHTs), 3.03 (dd, J = 14.4, 4.7 Hz, 1 H, CHHTs), 2.89 (dd, J = 9.1, 7.5 Hz, 1 H, CHCO₂Me), 2.59 (m, 3 H, CHCH= + CHCH₂Ts + OH), 2.42 (s, 3 H, CH₃Ph), 2.07 (m, 1 H, CHSi), 0.37 (s, 3 H, CH₃Si), 0.34 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 174.16 (C=O), 144.37 (aromatic C), 137.38 (CH=), 137.20 (aromatic C), 136.47 (aromatic C), 133.97 (aromatic CH), 133.90 (aromatic CH), 132.07 (aromatic CH), 129.89 (aromatic CH), 129.69 (aromatic CH), 129.37 (aromatic CH), 128.14 (aromatic CH), 127.87 (aromatic CH), 127.75 (aromatic CH), 121.38 (=CH₂), 75.36 (CHOH), 58.06 (CH₂Ts), 53.07 (CHCH=CH₂), 51.88 (CH₃O), 50.09 (CHCO₂Me), 36.88 (CHCH₂Ts), 31.80 (CHSi), 21.61 (CH₃Ph), -4.26 (CH₃Si), -4.80 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 495, (M+Na⁺, 100), 457 (9), 395 (11), 363 (13), 327 (6), 281 (11), 221 (16), 213 (37), 207 (17).

HRMS (FAB+): calcd. for C₂₅H₃₂O₅SSi + Na⁺ 495.1637. Found 495.1640.

Methyl-2-hydroxy-5-(dimethyl(phenyl)silyl)-4-(tosylmethyl)-3-vinylcyclopentane-carboxylate 314b



See general procedure for cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety by irradiation with a sun lamp (p 179). Amounts: diene **313** (91 mg, 0.19 mmol), *p*-TolSO₂SePh **163** (9 mg, 0.03 mmol), degassed CH₂Cl₂ (15 mL), irradiated for 2 h at - 25 °C. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc/Net₃ 75/25/5) gave a viscous yellow oil (70 mg, 77 %).

IR (neat) ν = 3507 (O-H)_{st}, 2952, 1730 (C=O)_{st}, 1596, 1428, 1301 (S=O)_{st}, 1252 (Si-CH₃)_{st}, 1148 (S=O)_{st}, 1112 (Si-Ph)_{st}, 1087, 817, 736, 702, 667 cm⁻¹.

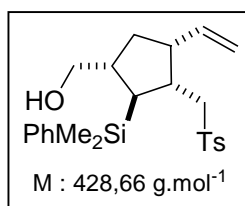
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.49 (m, 2 H, aromatic H), 7.35 (m, 5 H, aromatic H), 5.56 (ddd, J = 17.3, 10.6, 8.7 Hz, 1 H, CH=), 5.15 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1 H, =CHH), 5.06 (br d, J = 17.0 Hz, 1 H, =CHH), 4.15 (br t, 1 H, CHOH), 3.59 (s, 3 H, CH₃O), 3.09 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 1 H, CHHTs), 2.85 (dd, J = 13.9, 4.9 Hz, 1 H, CHHTs), 2.79 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 2.66 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1 H, CHCO₂Me), 2.54 (m, 1 H, CHCH=), 2.45 (s, 3 H, CH₃Ph), 1.93 (br s, 1 H, OH), 1.86 (t, J = 8.3 Hz, 1 H, CHSi), 0.33 (s, 6 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 175.16 (C=O), 144.46 (aromatic C), 137.10 (aromatic C), 136.68 (aromatic C), 134.04 (CH=), 133.82 (aromatic CH), 129.76 (aromatic CH), 129.46 (aromatic CH), 127.95 (aromatic CH), 127.90 (=CH₂), 79.71 (CHOH), 56.97 (CH₂Ts), 55.46 (CHCH=CH₂), 53.86 (CHCO₂Me), 52.10 (CH₃O), 36.84 (CHCH₂Ts), 31.21 (CHSi), 21.58 (CH₃Ph), -4.22 (CH₃Si), -5.17 (CH₃Si).

MS (FAB+): m/z (%) = 495 (M+Na⁺, 100), 395 (63), 281 (43), 213 (74).

HRMS (ES+): calcd. for C₂₅H₃₂O₅SSi + Na⁺ 495.1637. Found 495.1638.

2-(dimethyl(phenyl)silyl)-3-(tosylmethyl)-4-vinylcyclopentyl)methanol **318**



Method 1: See general procedure for reduction of esters with LiAlH₄ (p 158). Amounts: silylcyclopentane **184b** (372 mg, 0.81 mmol), dry ether (8 mL), 1.0 M solution of LiAlH₄ in ether (650 μL, 0.65 mmol), 30 min at 0°C. Flash chromatography (Petroleum ether/EtOAc 7/3) afforded a visqueous colourless oil (330 mg, 95 %).

Method 2: See general procedure for reduction of esters with LiAlH₄ (p 158). Amounts: ester **183** (211 mg, 0.46 mmol), dry ether (4.6 mL), 1.0 M solution of LiAlH₄ in ether (370 μL, 0.37 mmol), 30 min at 0°C. Purification by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 7/3) gave the desired alcohol as a colourless oil (185 mg, 94 %). The alcohol was then submitted to radical cyclisation conditions. See general procedure for cyclisation of dienes containing an allylsulfone moiety by irradiation with a sun lamp (p 179). Amounts: preceding alcohol (83 mg, 0.19 mmol), *p*-TolSO₂SePh **163** (15.0 mg, 0.05 mmol), degassed CH₂Cl₂ (14.8 mL), irradiated for 0.5 h at -50 °C. Chromatography (Petroleum ether/EtOAc 7/3) afforded **318** as a pale yellow oil (50 mg, 61 %).

IR (neat) ν = 3526, (O-H)_{st}, 3067, 2951, 2875, 1597, 1426, 1403, 1312 (S=O)_{st}, 1301 (S=O)_{st}, 1288, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1146 (S=O)_{st}, 1112 (Si-Ph)_{st}, 1087, 1045, 1017, 917 cm⁻¹.

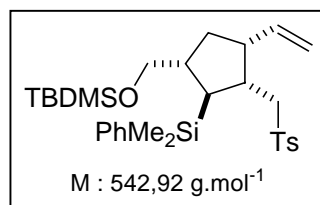
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 7.7 (m, 2 H, aromatic H), 7.36 (m, 3 H, aromatic H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, aromatic H), 5.59 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 3.8 Hz, 1 H, CH=), 5.00 (br d, *J* = 10.6 Hz, 1 H, =CHH), 4.88 (br dt, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1 H, =CHH), 3.41 (dd, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 1 H, CHHOH), 3.26 (dd, *J* = 10.6, 6.4 Hz, CHHOH), 3.03 (dd, *J* = 13.9, 5.3 Hz, CHHTs), 2.95 (dd, *J* = 14.3, 7.9 Hz, 1 H, CHHTs), 2.60 (m, 1 H, CHCH₂OH), 2.43 (m + s, 4 H, CHCH=CH₂ + CH₃Ph), 2.20 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 1.99 (br s, 1 H, OH), 1.76 (ddd, *J* = 13.2, 8.3, 6.3 Hz, 1 H, CHHCHCH₂OH), 1.48 (m, 1 H, CHHCHCH₂OH), 1.42 (m, 1 H, CHSi), 0.39 (s, 3 H, CH₃Si), 0.38 (s, 3 H, CH₃Si).

¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz) δ = 144.26 (aromatic C), 137.54 (CH=), 137.39 (aromatic C), 133.94 (aromatic CH), 129.69 (aromatic CH), 129.14 (aromatic CH), 127.76 (aromatic CH), 127.60 (aromatic CH), 116.62 (=CH₂), 66.66 (CH₂OH), 57.48 (CH₂Ts), 47.25 (CHCH=CH₂), 42.01 (CHCH₂Ts), 38.99 (CHCH₂OH), 32.65 (CH₂CHCH=CH₂), 31.48 (CHSi), 21.50 (CH₃Ph), -4.33 (CH₃Si).

MS (FAB⁺): *m/z* (%) = 451 (M+Na⁺, 30), 425 (17), 413 (25), 351 (100), 213 (61), 212 (12), 211 (51).

HRMS (FAB+): calcd. for $C_{24}H_{32}O_3SSi + Na^+$ 451.1739. Found 451.1733.

Tert*-butyldimethylsilyl-2-(dimethyl(phenyl)silyl)-3-(tosylmethyl)-4-vinylcyclopentyl)-methanol **319*



Alcohol **317** was dissolved in dry DMF (5 mL). Imidazole (265 mg, 3.89 mmol) was added and the mixture was cooled to 0 °C. *Tert*-butyldimethylsilylchloride (268 mg, 1.78 mmol) was then added and the mixture was stirred and heated to 60 °C overnight. The solution was cooled to ambient temperature and poured into $NaHCO_3$ aqueous solution. The layers were separated and the aqueous layer was washed with ether. The combined organic layers were washed with NH_4Cl , brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvents were removed under vacuum. Purification by chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) yielded a colourless oil (400 mg, 91 %).

IR (neat) $\nu = 2925, 2854, 1597, 1462, 1316$ (S=O)_{st}, 1250 (Si-CH₃)_{st}, 1148 (S=O)_{st}, 1109 (Si-Ph)_{st}, 1088, 994, 916, 835, 774, 700, 655 cm^{-1} .

¹H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 7.65$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, aromatic H), 7.52 (m, 2 H, aromatic H), 7.33 (m, 5 H, aromatic H), 5.62 (ddd, $J = 17.3, 10.6, 6.8$ Hz, 1 H, CH=), 5.00 (br dt, $J = 10.6$ Hz, 1 H, =CHH), 4.89 (dt, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1 H, =CHH), 3.39 (dd, $J = 9.8, 3.8$ Hz, 1 H, CHHOTBDMS), 3.16 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1 H, CHHOTBDMS), 3.04 (dd, $J = 13.9, 4.5$ Hz, 1 H, CHHTs), 2.91 (dd, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 1 H, CHHTs), 2.5 (m, 1 H, CHCH₂Ts), 2.44 (s+m, 4 H, CH₃Ph + CHCH=CH₂), 2.13 (m, 1 H, CHCH₂OTBDMS), 1.72 (ddd, $J = 14.3, 6.8, 2.3$ Hz, 1 H, CHHCHCH₂OTBDMS), 1.50-1.35 (m, 2 H, CHHCHCH₂OTBDMS + CHSi), 0.85 (s, 9 H, (CH₃)₃C), 0.36 (s, 6 H, *t*-Bu(CH₃)₂Si), 0.29 (s, 3 H, PhCH₃Si), 0.27 (s, 3 H, PhCH₃Si).

¹³C NMR ($CDCl_3$, 62.5 MHz) $\delta = 144.14$ (aromatic C), 138.08 (CH=), 137.88 (aromatic C), 134.04 (aromatic CH), 129.68 (aromatic CH), 129.10 (aromatic CH), 127.80 (aromatic CH), 116.42 (=CH₂), 66.73 (CH₂OTBDMS), 57.85 (CH₂Ts), 47.34 (CHCH=CH₂), 42.35 (CHCH₂Ts), 38.97 (CHCH₂OTBDMS), 32.98 (CH₂CHCH=CH₂), 31.63 (CHSi), 26.00 ((CH₃)₃C), 21.58 (CH₃Ph), 18.40 ((CH₃)₃C), -4.11 (CH₃Si), -4.28 (CH₃Si), -5.36 (CH₃Si), -5.43 (CH₃Si).

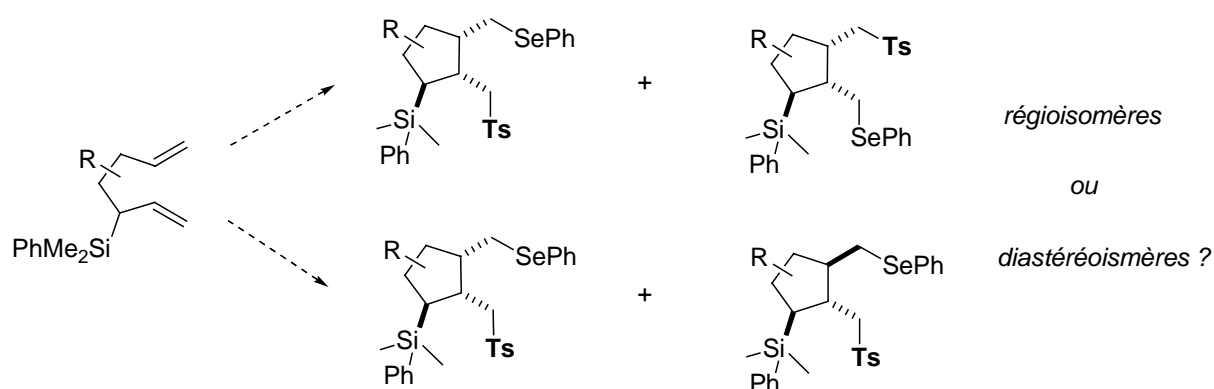
MS (FAB+): m/z (%) = 565 (M+Na⁺, 93), 485 (100), 465 (83), 425 (25), 411 (20), 213 (76).

HRMS (FAB+): calcd. for $C_{30}H_{46}O_3SSi_2 + Na^+$ 565.2603. Found 565.2593.

- ANNEXE -

ATTRIBUTION STRUCTURALE DES SILYLCYCLOPENTANES FONCTIONNALISÉS PAR SÉLÉNOSULFONYLATION

L'analyse structurale des différents composés synthétisés doit permettre d'établir clairement l'issue stéréochimique et régiochimique de la réaction de sélénosulfonylation des 3-silyl-hepta-1,6-diènes. Les protons remarquables de ces molécules sont les deux protons en situés en α de la sulfone et les deux protons situés en α du sélénium. Ces deux méthylènes sont des systèmes du second ordre de type ABX, ce qui est fréquemment observé lorsqu'un méthylène est situé en α d'un centre asymétrique CH*. La première des nécessités consiste à attribuer de façon absolument certaine chaque proton du spectre. Pour cela, la séquence COSY ^1H - ^1H permet notamment de relier les deux protons de chaque méthylène. Ensuite, la séquence HSQC ^1H - ^{13}C indique clairement lequel des méthylènes est celui de la sulfone et l'autre celui du sélénure, le déplacement chimique en RMN ^{13}C du carbone CH_2Ts étant normalement beaucoup plus déblindé que le carbone CH_2SePh . Afin de s'assurer de cela, sans aucune ambiguïté, nous avons réalisé dans chaque cas une séquence RMN 2D ^1H - ^{77}Se .



Possédant un spin nucléaire $I = 1/2$, le ^{77}Se peut faire l'objet d'études de RMN. Malgré une abondance naturelle de 7.58 %, supérieure à celle du carbone, son rapport gyromagnétique est faible et en fait un noyau difficile à détecter directement. La détection d'un noyau peu sensible (^{13}C , ^{15}N , ^{113}Cd , ^{199}Hg , ...) peut être améliorée en prenant avantage du haut rapport gyromagnétique et de la haute abondance isotopique naturelle du proton en utilisant la détection inverse. C'est donc en utilisant une séquence à deux dimensions Hétéronucléaire Multiple Quantum Cohérence (HMQC) ^1H - ^{77}Se ,¹⁶⁹ que nous avons pu attribuer les protons couplés au sélénium, ce qui est confirmé ensuite par la séquence HSQC (^1H - ^{13}C).

La référence standard externe classiquement utilisée en RMN ^{77}Se est le diméthylsélénure Me_2Se ($\delta = 0$ ppm). Mais ce produit est volatil et toxique, et d'autres dérivés ont fait l'objet

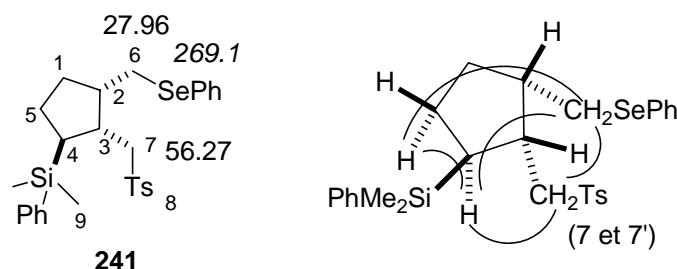
¹⁶⁹ Schroeder, T. B.; Job, C.; Brown, M. F.; Glass, R. S. *Magn. Res. Chem.* **1995**, *33*, 191.

d'études pour être utilisés en remplacement. Nous avons alors réalisé nos expériences en référence avec le diphényldiséniure (PhSe)₂ ($\delta = 463$ ppm).¹⁷⁰ En RMN ⁷⁷Se, la gamme des déplacements chimiques est très étendue, $\Delta\delta = 3000$ ppm, et est extrêmement sensible aux changements de liaisons et de conformations. Les déplacements chimiques sont aussi sensibles à la température et à la concentration.

☞ Identification structurale des régioisomères **241** et **242**

Dans le cas du produit **241**, la séquence NOESY permet alors d'attribuer sans équivoque la position relative *cis* des deux groupements CH₂SePh et CH₂Ts, et *anti* du silicium par rapport à ces groupements. Les corrélations les plus importantes sont les suivantes:

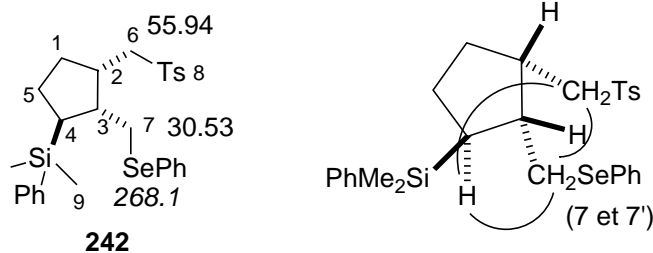
- 4-7, 4-7', 4-6, 4-5
- 5-4, 5-6
- 6-5, 6-4, 6-7
- 7-6, 7-4, 7'-4



Indications des déplacements chimiques en RMN ¹³C et en ⁷⁷Se (exprimés en ppm)

La régiochimie est par contre plus difficile à déterminer en raison du déplacement chimique quasi identique des protons H₂ et H₃. Elle ne peut donc pas être évaluée directement à partir d'une séquence COSY ¹H-¹H classique et la seule indication réside dans la séquence NOESY: le proton H₄ possède deux corrélations avec les protons H₇ et H_{7'} (CH₂Ts) tandis qu'il n'y a qu'une corrélation entre H₄ et H₆ (CH₂Se). Ainsi, le proton H₄ est plus proche des deux protons H₇ et H_{7'} que de H₆. Bien que cela ne soit pas suffisant à ce stade pour attribuer définitivement la structure complète du produit, l'argument suivant permet de lever l'ambiguïté: si le second produit issu de la réaction possède la même stéréochimie *trans*(C₄-C₃)-*cis*(C₃-C₂), et que l'on peut identifier clairement la régiochimie de l'addition, le composé **242** sera donc de façon absolument certaine l'autre régioisomère et non un diastéréoisomère.

¹⁷⁰ Duddeck, H.; Wagner, P.; Biallass, A. *Magn. Res. Chem.* **1991**, 29, 248.



Indications des déplacements chimiques en RMN ^{13}C et en ^{77}Se (exprimés en ppm)

Et il s'avère que c'est bien le cas: les protons H_2 et H_3 sont cette fois mieux séparés sur le produit **242** et il est possible d'après la séquence COSY d'établir que H_4 (CHSi) corrèle avec H_3 (CH) qui lui seul (et non H_2) est lié à H_7 et $\text{H}_{7'}$ (CH_2SePh), ces deux derniers ayant été identifiés de façon sûre par HSQC et surtout par RMN ^1H - ^{77}Se . De plus, la stéréochimie est bien *trans*(C_4 - C_3)-*cis*(C_3 - C_2) d'après les corrélations NOESY qui suivent:

- 4-7, 4-7', 4-6
- 6-7'
- 7-4, 7'-4, 7'-6

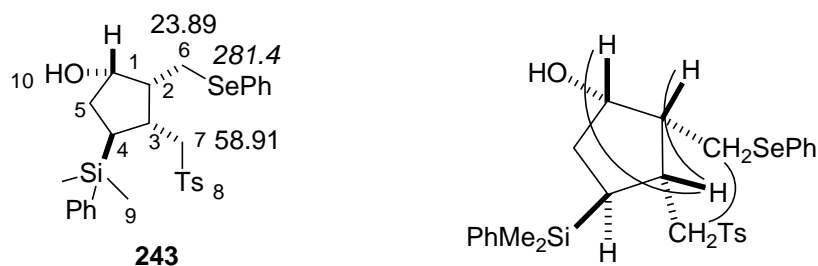
Rq: Comme précédemment, H_4 corrèle plus avec H_7 et $\text{H}_{7'}$ qu'avec H_6 , indiquant que H_4 est plus proche de CH_2SePh que de CH_2Ts .

Nous avons donc bien identifié deux régioisomères.

☞ Identification structurale des régioisomères **243** et **244**

Dans le cas du produit **243**, si les protons H_2 et H_3 sont bien séparés, les protons H_2 , H_4 , H_5 et $\text{H}_{5'}$ sont regroupés dans un massif et la régiochimie ne peut pas être déterminée par COSY. Les corrélations identifiées par NOESY permettent seulement de confirmer la stéréochimie relative *cis* entre les groupements CH_2SePh et $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Tol}$:

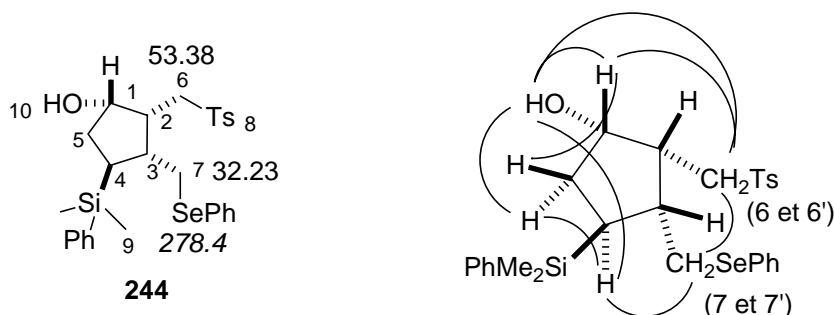
- 1-3
- 2-3
- 3-1,3-2
- 6-7
- 7-6



Indications des déplacements chimiques en RMN ^{13}C et en ^{77}Se (exprimés en ppm)

Pour le produit **244**, les protons H_2 et H_3 étant dans un même massif, il n'est pas possible de déterminer la régiochimie à partir de la séquence COSY. Seules les corrélations NOESY amènent des informations structurales pour identifier le composé **244**:

- 1-6, 1-5, 1-10
- 4-5, 4-7, 4-7', 4-10
- 5-1
- 6-1, 6-7, 6-7', 6-10
- 7-4, 7-6, 7-6'



Indications des déplacements chimiques en RMN ^{13}C et en ^{77}Se (exprimés en ppm)

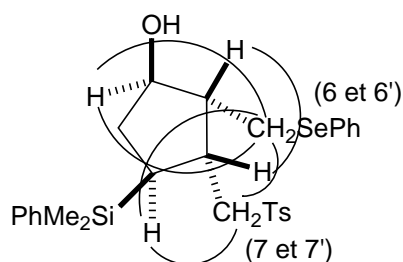
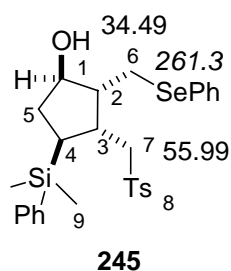
L'attribution de la stéréochimie *trans*($\text{C}_4\text{-C}_3$)-*cis*($\text{C}_3\text{-C}_2$) est alors bien mise en évidence, ainsi la régiochimie du composé, notamment d'après les corrélations entre (H_4 et H_7, H_7') et (H_7, H_7' et H_6, H_6'). Les deux produits **244** et **245** sont donc bien des régioisomères.

☞ Identification structurale des régioisomères **245** et **246**

L'analyse des deux substrats régioisomères **245** et **246** s'effectue sans difficulté. Après l'étude des corrélations COSY, on peut directement déterminer dans chaque cas la régiochimie du produit considéré. Les corrélations NOESY confirment ensuite les deux structures attendues.

Produit **245** :

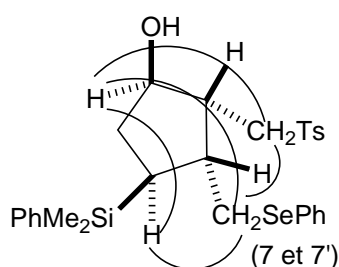
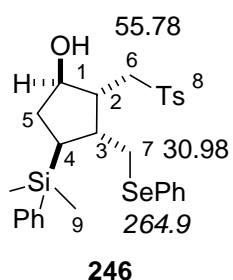
- 1-6, 1-6'
- 2-3
- 3-2, 3-4
- 4-6, 4-7, 4-7', 4-3
- 6-1, 6-4, 6-6', 6-7
- 7-4, 7'-4, 7-7', 7-6



Indications des déplacements chimiques en RMN ^{13}C et en ^{77}Se (exprimés en ppm)

Produit **246**:

- 1-4, 1-6, 1-7
- 4-1, 4-7, 4-7'
- 6-1, 6-7
- 7-1, 7-4, 7'-4, 7-6, 7-7'

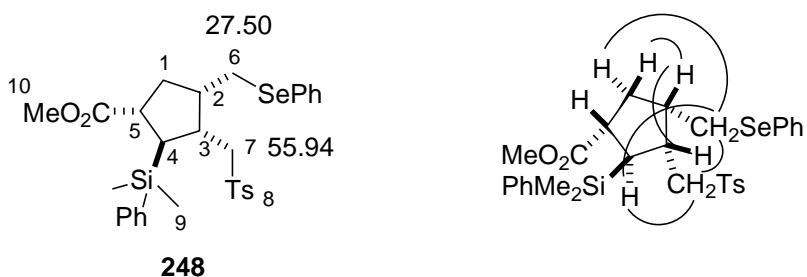


Indications des déplacements chimiques en RMN ^{13}C et en ^{77}Se (exprimés en ppm)

☞ *Identification structurale des régioisomères 248 et 249*

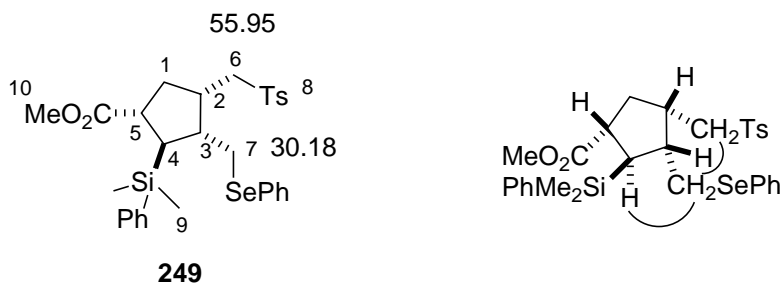
La séquence COSY permet d'attribuer tous les protons et ainsi de déterminer la régiochimie du produit **248**. La séquence NOESY donne la stéréochimie attendue d'après les corrélations suivantes :

- 1-6, 1'-2
- 2-1', 2-3
- 3-2
- 4-6, 4-7
- 6-7
- 7-4, 7-6



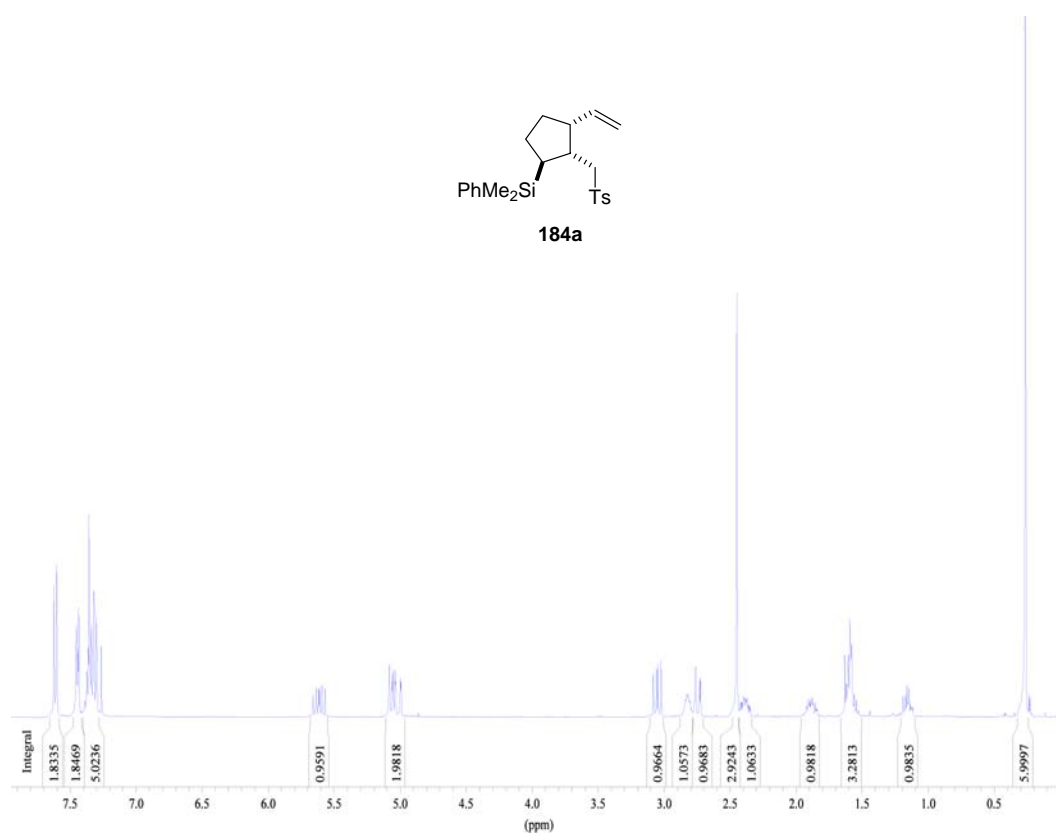
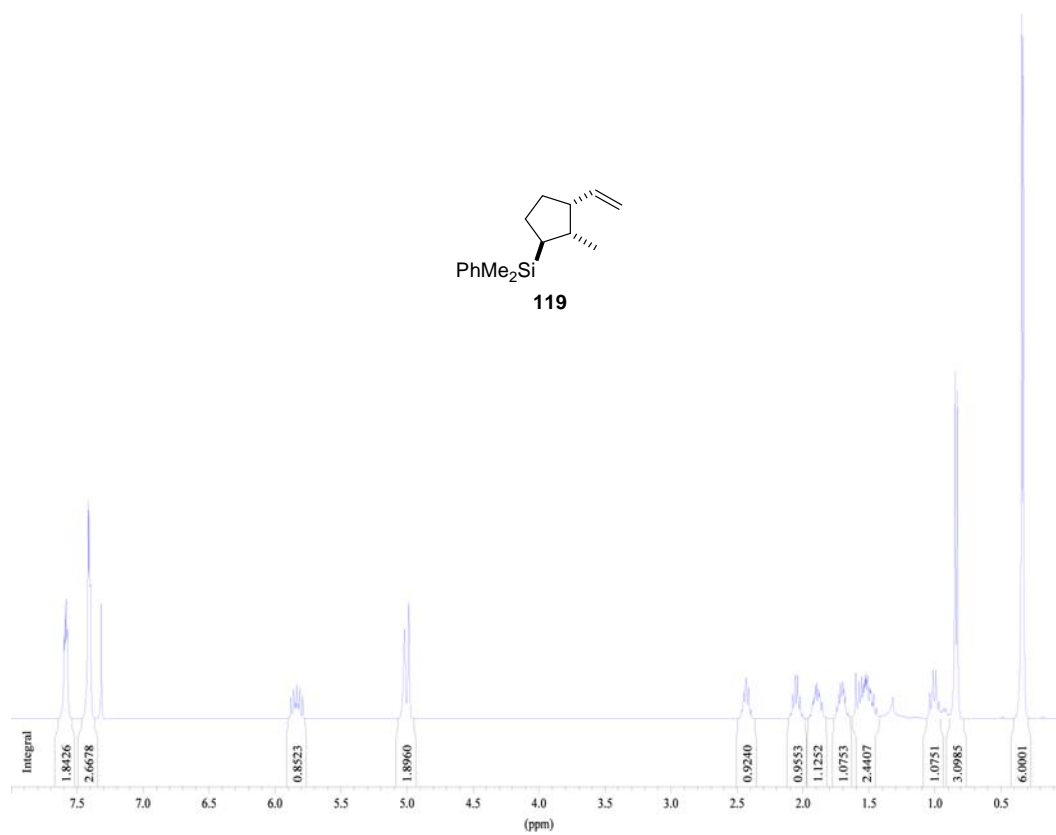
Indications des déplacements chimiques en RMN ^{13}C et en ^{77}Se (exprimés en ppm)

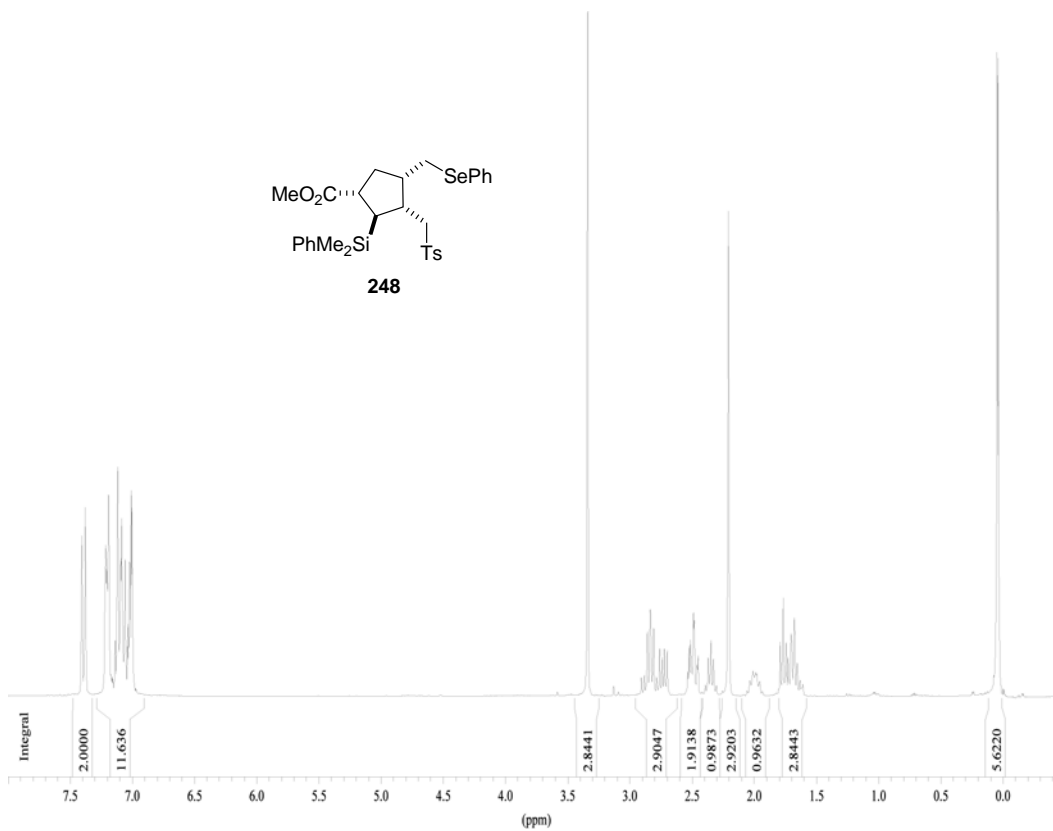
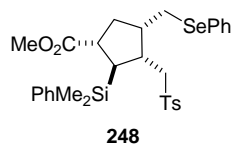
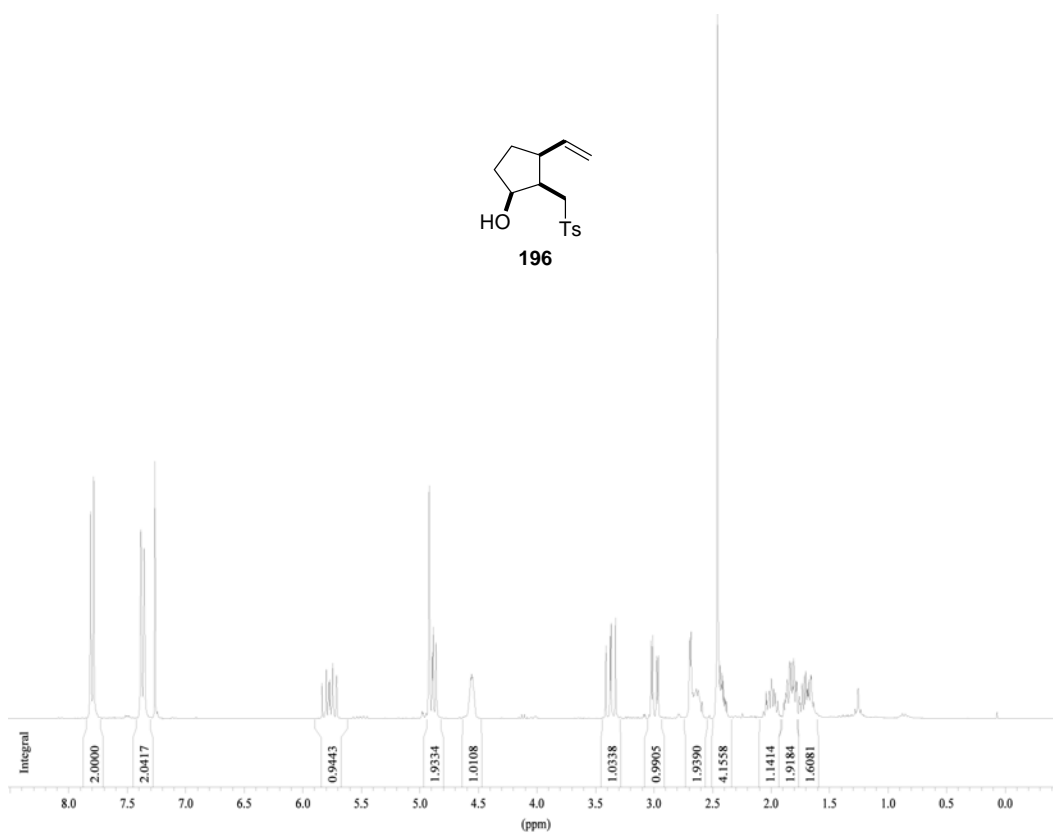
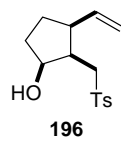
Pour le second produit **249**, la régiochimie ne peut pas être déduite des corrélations COSY en raison du déplacement chimique très proche des protons H_2 et H_3 . Toutefois, l'analyse des corrélations NOESY suivantes révèle une stéréochimie *trans*($\text{C}_4\text{-C}_3$)-*cis*($\text{C}_3\text{-C}_2$), les deux produits **248** et **249** sont donc des régioisomères.

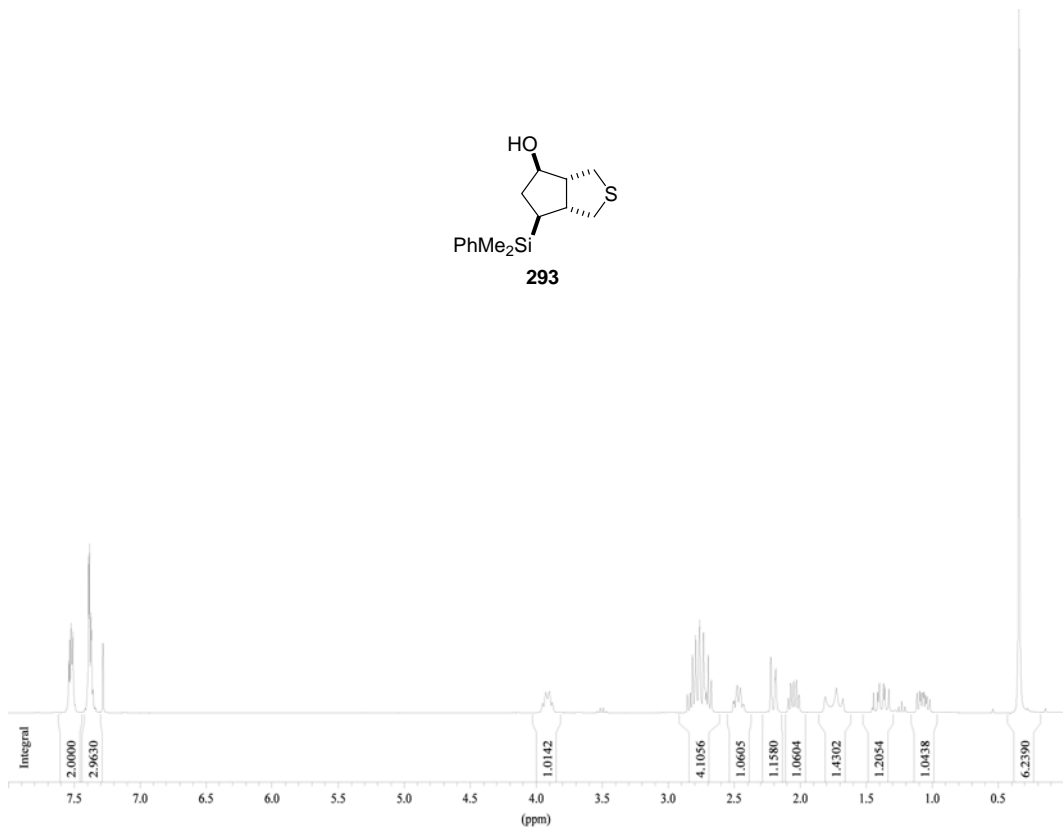
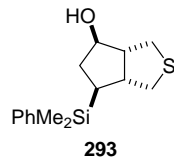
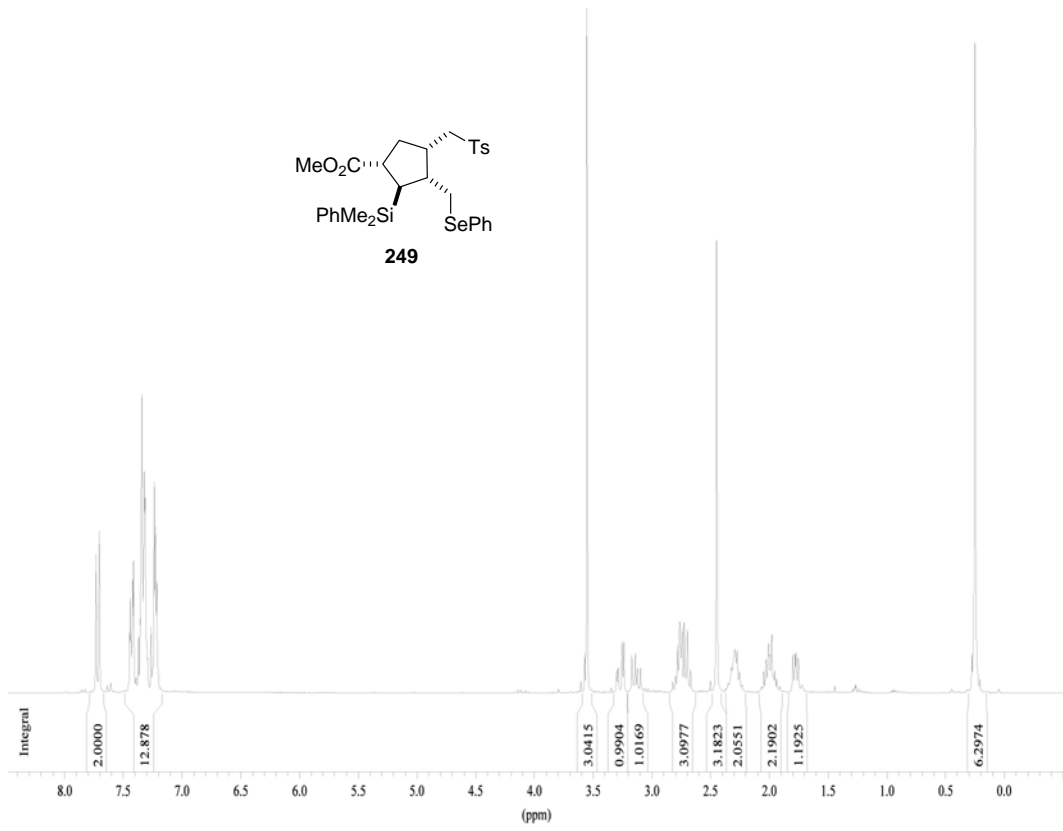
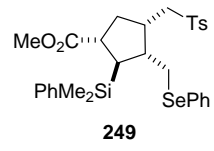


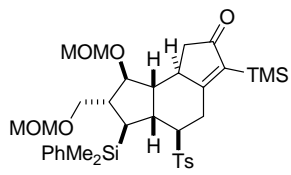
Indications des déplacements chimiques en RMN ^{13}C (exprimés en ppm)

SPECTRES RMN PROTON DES PRINCIPAUX PRODUITS

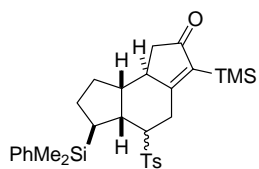
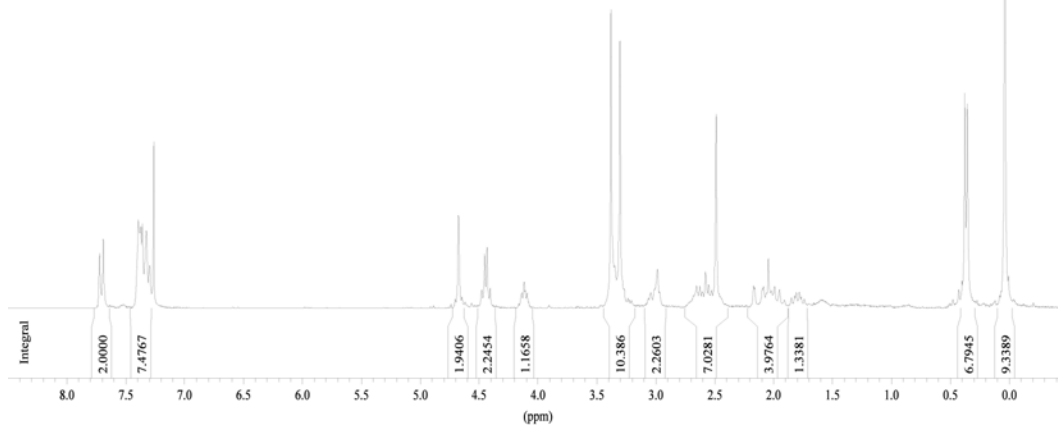




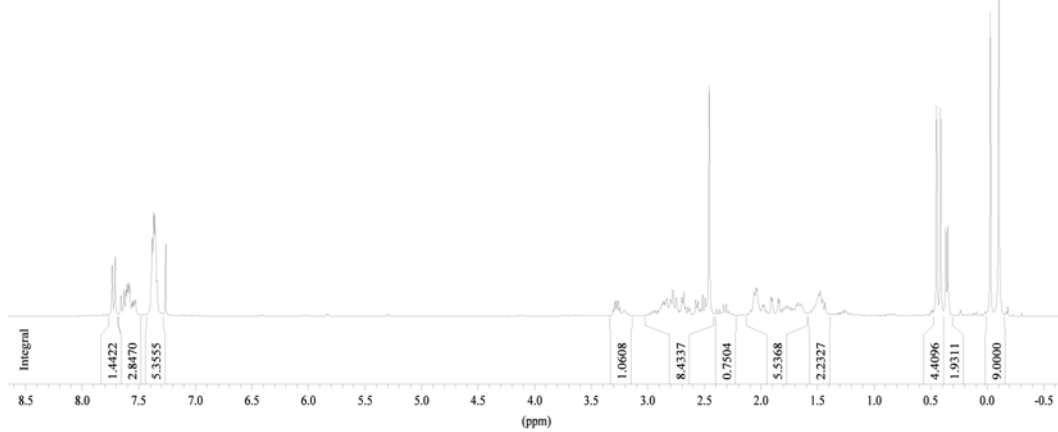




302



308



RÉSUMÉ

L'étude de la réactivité de nouveaux diènes -1,6 possédant une fonction allylsilane a été réalisée dans des conditions ioniques et radicalaires au cours de différents processus de cyclisation, avec pour objectif, l'étude de l'influence d'un groupement silylé en position allylique (C₂) sur le niveau de stéréocontrôle (C₁, C₂ et C₅).

La synthèse des silylcyclopentanes correspondants par voie organométallique, a conduit à des sélectivités et des rendements moyens avec les zirconocènes, de même qu'à partir d'une réaction zinca-ène catalysée au palladium.

En conditions radicalaires, le processus de cyclisation s'est par contre avéré beaucoup plus stéréosélectif. En effet, une séquence radicalaire d'addition/cyclisation/ β -fragmentation à partir de ces diènes comportant une sulfone allylique a conduit, en présence de Ts-SePh, au silylcyclopentane correspondant de stéréochimie relative *trans-cis* entre les centres C₁-C₂ et C₁-C₅, avec un stéréocontrôle souvent total à basse température.

Une étude comparative a ensuite été effectuée avec différents groupements allyliques, montrant ainsi l'effet remarquable du substituant silylé sur le degré de stéréocontrôle. Dans le cas d'un substituant hydroxyle, le produit majoritaire issu de la réaction de cyclisation possède une stéréochimie relative *cis-cis*. Le sens de la stéréoinduction a alors pu être rationalisé par les modèles d'état de transition de Beckwith et Houk, et des calculs théoriques ont aussi permis de conforter les résultats obtenus.

Une étude sur le régiocontrôle a aussi été réalisée lors de l'addition d'un radical sulfonyle sur ces diènes lorsqu'ils comportent deux oléfines terminales monosubstituées. De manière remarquable, l'addition s'effectue de façon régiosélective à basse température, jusqu'à 9 : 1 en faveur de l'allylsilane. L'addition de radicaux thiyles, sur ces mêmes diènes, a aussi permis d'obtenir des bicycles soufrés de manière diastéréosélective dans une séquence d'addition/cyclisation/substitution homolytique intramoléculaire.

Enfin, une application vers la synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique a été réalisée à partir des silylcyclopentanes. La fonctionnalisation de ces substrats par une réaction de Pauson-Khand nous a permis de synthétiser le motif tricyclique en contrôlant les six centres stéréogéniques contigus présents dans l'acide hexacyclinique.