



Synthèse de cyclobutanones chirales et application à la synthèse du Lobucavir®. Etude du mécanisme de formation d'éthers d'ynols.

Benjamin Darses

► To cite this version:

Benjamin Darses. Synthèse de cyclobutanones chirales et application à la synthèse du Lobucavir®. Etude du mécanisme de formation d'éthers d'ynols.. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2008. Français. NNT: . tel-00361185

HAL Id: tel-00361185

<https://theses.hal.science/tel-00361185>

Submitted on 13 Feb 2009

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

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

Université Joseph Fourier – GRENOBLE 1

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement par

Benjamin DARSES

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
GRENOBLE 1**

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

**SYNTHÈSE DE CYCLOBUTANONES CHIRALES ET
APPLICATION À LA SYNTHÈSE DU LOBUCAVIR®.
ÉTUDE DU MÉCANISME
DE FORMATION D'ÉTHERS D'YNOLS.**

Soutenue le 10 décembre 2008 devant la commission d'examen composée de

Dr. Christophe MEYER
Prof. Jean-Marc CAMPAGNE
Dr. Corrine AUBERT
Dr. Andrew GREENE
Dr. Jean-François POISSON

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse
Codirecteur de thèse

Thèse préparée au sein du DCM
Département de Chimie Moléculaire - Équipe SERCO

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaite remercier chaleureusement les Dr. Corrine AUBERT et Christophe MEYER et le Professeur Jean-Marc CAMPAGNE pour avoir accepté de juger ce travail en participant à mon jury de thèse.

Je ne sais pas par où commencer pour remercier tout le monde pour tout ce que vous m'avez apporté durant ces trois années et un peu plus...

En premier lieu, je tiens à remercier mes directeurs de thèse, le Dr. Jean-François POISSON et le Dr. Andrew E. Greene pour m'avoir confié un travail aussi passionnant et diversifié. Je leur suis extrêmement reconnaissant pour leur disponibilité permanente et leurs conseils, en particulier pour la patience de Jeff quand je ne suis pas forcément réceptif à ces conseils... J'essaierai désormais de ne pas en faire qu'à ma tête. Andrew, merci pour toutes nos discussions, pas seulement de Chimie d'ailleurs, et pour tes conseils de rédactions de textes en anglais et aussi en français... A tous les deux, merci encore pour tout ce que vous avez fait, d'un point de vue professionnel, mais aussi humain !

Que serait la thèse sans nos collègues, et là je me dois tout d'abord dire un GRAND merci à ma petite ciùfut roumaine, Ella, qui m'a supporté, engueulé quand il fallait et sans qui mes trois années ne se seraient pas passées aussi bien: multumesc !!!

Et Bibi, plus qu'un collègue de bureau ou de paillasse, la personne qui met la bonne ambiance dans toute une équipe et qui pour ne rien gâcher se défend très bien en chimie. Je te remercie pour tout ce que tu nous as fait subir et qui va, j'en suis sûr, nous endurcir pour la suite...

Et si je ne veux pas faire des remerciements plus longs que ce manuscrit, je vais remercier tous mes autres collègues de l'équipe plus rapidement mais en pensant tout autant à eux. Tout d'abord le reste de la « easy team » avec Thomas et Seb, mes voisins de baignoire.

Ensuite tous les autres, les plus jeunes (ou pas d'ailleurs) arrivés de l'autre côté du labo, chez l'ennemi qui vole la verrerie (...) Marie (hé Rodriguez), Julien (Fuuton Rasen Shuriken), François (MacMan), Anu (en Français !!!), Païdi...

Enfin tous les permanents : Jean-Pierre tout d'abord pour ta gentillesse et tout les encouragements pas toujours mérités, mais aussi Philippe et Alice, nos deux complices qui

montrent que la chimie ne conduit pas qu'à des expériences ratées, et enfin Yves qui se planque au fond du labo mais qui est là quand on lui demande de l'aide.

Je voudrais apporter toute ma reconnaissance à celle sans qui tout tomberait par terre, Eliane, qui ne fait jamais d'erreur, sauf pour les plans mappy (et l'efficacité des pierres...).

Je remercie aussi Solange qui nous a abandonnés pour, c'est vrai, un travail plus intéressant, mais qui passe souvent pour me parler de mes plantes pour cacher qu'elle m'apporte mes analyses qui ne marchent pas.

Enfin, je fais un énorme merci à tous les autres thésards: Christophe bien entendu, que je considère plus que comme un simple collègue de promotion, surf bien en Post-Doc... Mais aussi Tat, Myriam, Julie, Emilie, Jérôme, Léo et tous les autres que je n'oublie pas.

Enfin, je n'oublierai jamais tous les gens de ce bâtiment, non seulement les personnes des différents services, mais aussi tous les autres que l'on ne fait pas que croiser, et là je pense à toi Anne, pour tes calculs bien sûr, mais surtout pour tout le reste : tu me supportes depuis les cours et tu dois encore m'apprendre des choses rudimentaires (comme pour aller en Corse...).

Pour finir merci à toute ma famille qui a réussi faire quelque chose de moi finalement, et à toi Alex pour avoir supporté avec moi cette thèse et surtout la fin avec ma rédaction laborieuse et cette soutenance qui ne semblait pas arriver.

Je vous souhaite à tous une très bonne continuation et surtout aux nouveaux qui commencent et se disent qu'ils n'en verront jamais le bout: profitez-en, ça passe bien plus rapidement qu'on ne le pense. Et peut être à bientôt à Oxford. Et au fait vous voyez que la chimie ne tue pas tout, y'a des plantes qui peuvent vivre... Allez un petit effort...

Merci à tous !!!!

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS.....	5
I INTRODUCTION.....	9
II SYNTHÈSE DES CYCLOBUTANES.....	21
II.A. A PARTIR DES PRODUITS NATURELS.....	21
II.B. SYNTHÈSE PAR CYCLOADDITION [2+2].....	22
II.B.1. Cycloaddition [2+2] photochimique :.....	23
II.B.2. Cycloadditions thermiques avec les cétones et assimilés :.....	36
II.B.3. Cyclisations [2+2] catalysés.....	44
II.C. PAR EXPANSION DE CYCLES A PARTIR DE CYCLOPROPANES.....	47
II.C.1. Expansion de cyclopropanols.....	48
II.C.2. Expansion d'alkylidèneglycylpropanes.....	50
II.D. PAR CYCLISATIONS INTRAMOLÉCULAIRES.....	52
II.D.1. Par ouverture-cyclisation.....	52
II.D.2. Par ouverture et cyclisation en deux étapes.....	54
II.D.3. Autres cyclisations intramoléculaires.....	55
II.E. CONCLUSION.....	56
III LES TRAVAUX RÉALISÉS AU LABORATOIRE.....	59
III.A. DÉBUT DE L'ÉTUDE DU DICHLOROCÉTÈNE AU LABORATOIRE.....	59
III.B. CYCLOADDITION SUR DES ÉTHERS D'ÉNOLS CHIRAUX.....	61
III.B.1. Tests de cycloaddition sur des éthers d'énols chiraux.....	61
III.B.2. Voies d'accès aux éthers d'énols chiraux.....	63
III.B.3. Choix de l'auxiliaire chiral.....	64
III.C. CONCLUSION.....	66
IV SYNTHÈSE DE CYCLOBUTANONES CHIRALES.....	69
IV.A. ÉTUDE SUR UN MODÈLE.....	69
IV.A.1. Préparation du substrat modèle.....	69
IV.A.2. Étude de la déchloration.....	71
IV.B. RÉACTION SUR DES ÉTHERS D'ÉNOL CONNUS.....	78
IV.B.1. Préparation des éthers d'énols.....	78
IV.B.2. Synthèse des cyclobutanones.....	79
IV.C. RÉACTION SUR DE NOUVEAUX ÉTHERS D'ÉNOLS.....	80
IV.C.1. Choix et préparation des éthers d'énol.....	80
IV.C.2. Préparation des cyclobutanones.....	83
IV.D. AUTRE ÉTHER D'ÉNOL OXYGÈNE.....	84

IV.D.1. La réaction de Bellus-Claisen.....	85
IV.D.2. Préparation de l'éther d'énol hydroxyméthylé.....	86
IV.D.3. Protection de la fonction hydroxyle:.....	88
IV.D.4. Synthèse des cyclobutanones.....	88
IV.E. FORMATION DE CYCLOBUTANONES TRANS.....	92
IV.E.1. Préparation des éthers d'énol E.....	92
IV.E.2. Protection de la fonction hydroxyle:.....	93
IV.E.3. Préparation des cyclobutanones trans.....	93
IV.F. CONCLUSION.....	96
V SYNTHÈSE DU LOBUCAVIR.....	99
V.A. SYNTHÈSES EXISTANTES.....	99
V.A.1. Première synthèse et synthèses dérivées.....	99
V.A.2. Cycloaddition par catalyse asymétrique.....	103
V.A.3. Synthèse de cyclobutanones par expansion de cycle.....	103
V.A.4. Accès à l'intermédiaire clef par cyclisation intramoléculaire.....	104
V.B. SCHEMAS DE SYNTHÈSE ENVISAGE.....	105
V.B.1. Passage par un méthylidène.....	105
V.B.2. Passage par un éther d'énol.....	107
V.C. CONCLUSION.....	112
VI SYNTHÈSE DE CYCLOBUTENES.....	113
VI.A. ACCES AUX CYCLOBUTENES.....	113
VI.B. UTILISATIONS DES CYCLOBUTENES.....	115
VI.C. RESULTATS OBTENUS.....	120
VI.C.1. Formation des dichlorocyclobutanols.....	121
VI.C.2. Préparation des cyclobutènes.....	125
VI.D. CONCLUSION.....	130
VII ÉTUDE DU MÉCANISME DE FORMATION DES ÉTHERS D'YNOLS A PARTIR DES ÉTHERS D'ENOLS DICHLORES.....	133
VII.A. CONFIGURATION DES ÉTHERS D'ENOLS DICHLORES.....	133
VII.B. CHIMIOSELECTIVITE DE METALLATION.....	135
VII.C. REARRANGEMENT DE FRITSCH BUTTENBERG WIECHELL.....	138
VII.C.1. Généralité sur le réarrangement de FBW.....	138
VII.C.2. Sélectivités de migration dans le réarrangement de FBW.....	141
VII.C.3. Réarrangement de FBW avec des éthers d'énol.....	144
VII.D. REACTION D'ÉTHERS D'ENOLS HALOGENO-METALLEES.....	145
VII.E. DETERMINATION DU MÉCANISME DE LA REACTION.....	147
VII.F. STRATEGIE ET RESULTATS.....	148

VII.G. CALCULS DES ENERGIES POUR LES DEUX MECANISMES.....	151
VII.G.1. Description rapide de la méthode utilisée.	151
VII.G.2. Résultats obtenus.	154
VII.H. REMPLACEMENT DU LITHIUM PAR UN DU ZINC.....	156
VII.I. CONCLUSION.	157
VIII CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	159
VIII.A. CONCLUSION.	159
VIII.B. PERSPECTIVES.....	162
IX PARTIE EXPERIMENTALE	165
IX.A. PROCEDURES GENERALES.	165
IX.B. MODES OPERATOIRES ET DESCRIPTIONS DES PRODUITS.	166
ANNEXES.....	223

Table des matières.

INTRODUCTION

ABRÉVIATIONS

Ac	acétyle
Add	addition
AIBN	azo-bis- <i>iso</i> -butyronitrile
AL	acide de Lewis
alk	alkyle
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
cat.	catalytique
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
Cp	cyclopentadiényle
Δ	chauffage
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DIBAC	chlorure de diisobutylaluminium
Dibal-H	hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
ed	excès diastéréoisomérique
ee	excès énantiomérique
<i>ent</i> -	antipode
éq ou eq	équivalent
Et	éthyle
GEA	groupement électroattracteur
GP	groupement partant
h	heure
hept	heptyle

Abréviations.

hex	hexyle
HMPT	hexaméthylphosphoramide (HMPA engl.)
HOMO	orbitale moléculaire occupée la plus haute en énergie
h ν	irradiation lumineuse
LDA	diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	hexaméthylsilazidure de lithium
L-selectride®	tri- <i>sec</i> -butylborohydrure de lithium
LUMO	orbitale moléculaire inoccupée la plus basse en énergie
M	molarité
<i>m</i> CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me	méthyle
Min.	minutes
m.p.	point de fusion
Ms	mésyle
MSH	mésitylsulfonylhydroxylamine
nOe	effet nucléaire Overhauser
Ns	<i>para</i> -nitrobenzènesulfonyle
Nu	nucléophile
P	groupement protecteur
Ph	phényle
Piv	pivaloyle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
Pr	propyle
Py	pyridine
RMN	résonnance magnétique nucléaire
rd	rapport diastéréoisomérique
Rdt.	rendement
Réd.	réduction
SEM	triméthylsilyléthoxyméthyle
SOMO	orbitale moléculaire occupée par un seul électron
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBDMS (=TBS)	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle

TEA	triéthylamine
Tf	trifluorométhanesulfonyl
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
Tol	tolyle
Ts	tosyle

Abréviations.

I Introduction.

Depuis sa première préparation il y a plus de 120 ans,¹ le motif cyclobutanique a été décrit au sein d'une multitude de composés.² Parmi ceux-ci, certains ont été inventés par les chimistes, d'autres sont des composés naturels issus de plantes, d'animaux et de microorganismes aquatiques ou terrestres.

De nombreuses structures peu courantes ont été découvertes et possèdent parfois des activités biologiques intéressantes, telles que des activités antimicrobiennes, antibactériennes, anticancéreuse, etc... Celles-ci impliquent éventuellement de nouveaux mécanismes d'action expliquant l'intérêt porté à ce type de composés pour combattre l'apparition de résistances médicamenteuses, ou simplement pour répondre au besoin de développer des composés plus actifs et sélectifs.

Certaines molécules présentent de simples squelettes hydrocarbonés, comme certains terpénoïdes, d'autres sont des formes oxydées de ces derniers, mais il existe aussi de nombreux alcaloïdes ainsi que des structures relativement complexes.

Un aperçu de cette diversité allant de monocycles à des structures polycycliques pontées sera présenté dans cette introduction. Elle sera ordonnée par ordre croissant du nombre de cycles accolés au cœur de chaque structure.

Chez le charançon du cotonnier *Anthonomus grandis*, le mâle libère une phéromone d'attraction sexuelle, le (+)-grandisol (**1**), possédant un motif cyclobutanique très simple (Figure 1).³ L'utilisation de ce composé, pour désorienter les femelles, constituerait une manière plus écologique de lutter contre ces insectes ravageurs.

¹ Perkin, W. H. *J. Chem. Soc., Trans.* **1887**, 51, 1-28.

² a) Hansen, T. V.; Stenstrøm, Y. Naturally Occurring Cyclobutanes. In *Organic Synthesis Theory and Applications*; Hudlicky, T., Ed.; Elsevier Science Ltd.: New York, 2001; Vol. 5, pp 1-38. b) Dembitsky, V. M. *J. Nat. Med.* **2008**, 62, 1-33.

³ Tumlinson, J. H.; Gueldner, R. C.; Hardee, D. D.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2616-2621.

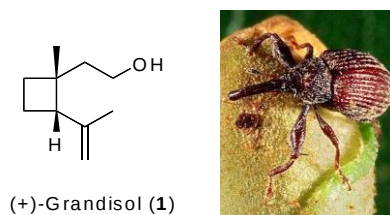


Figure 1 : (+)-Grandisol et *Anthonomus grandis*.

Ce même insecte pourrait aussi être combattu grâce à la forte activité anti-appétante démontrée par la diimine **2**.⁴ Cette molécule est extraite de la canne de Provence, *Arundo donax*, une plante ressemblant à un grand roseau et fréquemment utilisée en bord de mer comme brise-vent. (Figure 2).

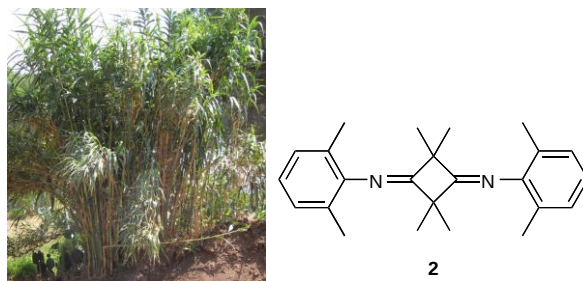


Figure 2 : La canne de Provence contient la diimine **2**.

D'autres structures apparemment plus élaborées sont construites autour d'un cyclobutane central. La plante chinoise *Incarvillea sinensis* produit, parmi d'autres alcaloïdes, l'incarvillatéine (**3**) aux propriétés sédatives et analgésiques (Figure 3).⁵

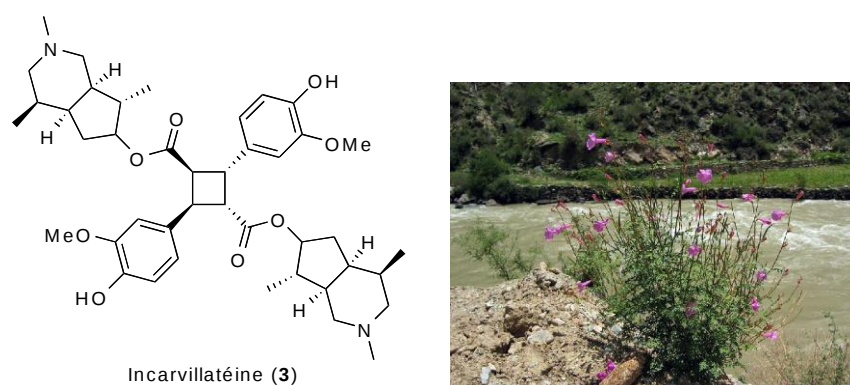


Figure 3 : Incarvillatéine (**3**) et *Incarvillea sinensis*.

⁴ Miles, D. H.; Tunsuwan, K.; Chittawong, V.; Kokpol, U.; Choudhary, M. I.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1993**, 34, 1277-1279.

⁵ Nakamura, M.; Chi, Y. M.; Yan, W.-M.; Yonezawa, A.; Nakasugi, Y.; Yoshizawa, T.; Hashimoto, F.; Kinjo, J.; Nohara, T.; Sakurada, S. *Planta Med.* **2001**, 67, 114-117.

Cette molécule appartient à la grande famille des lignans (>2000 composés) qui sont souvent rencontrés dans des plantes auxquelles des propriétés médicinales sont attribuées. On trouve par exemple ces structures dans des plantes bien connues telles que la coca, *Erythroxylon coca*, ou encore dans le fruit du poivrier, *Piper nigrum*.⁶ Ces composés résultent de la dimérisation de deux dérivés d'acide cinnamique. Plusieurs isomères peuvent ainsi être formés à partir du même acide de départ, selon l'arrangement des deux molécules. Par exemple, à partir de la stéréochimie *E* de la double liaison, quatre arrangements sont possibles (Figure 4).

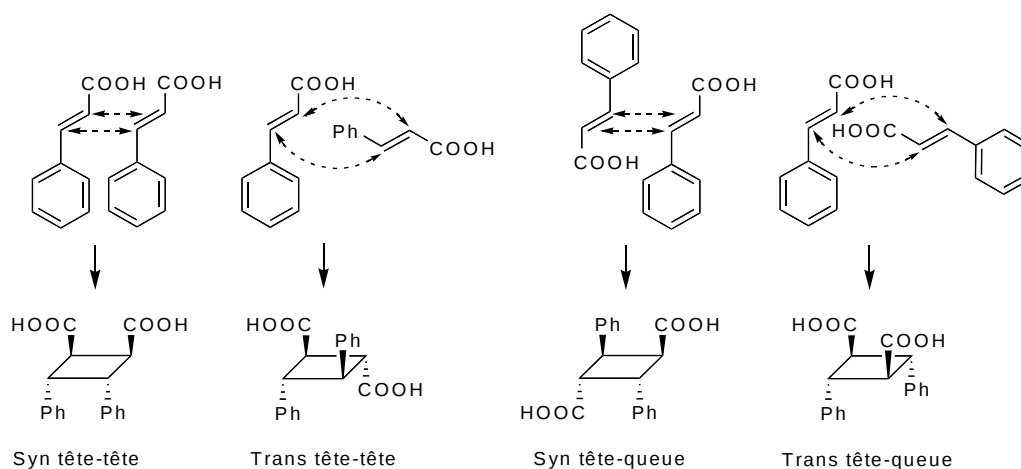


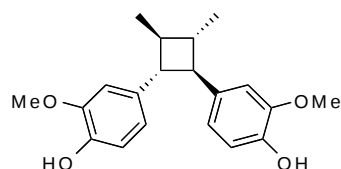
Figure 4 : Différents arrangements possibles.

Au cours du criblage de plus de 70 000 extraits biologiques, un extrait des racines de l'arbre tropical *Endiandra anthropophagorum* (Lauraceae) a montré une activité sur des récepteurs glucocorticoïdiques.⁷ Ces derniers sont des récepteurs intracellulaires dont les activateurs permettent de traiter des conditions inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et des dermatites ou servent d'adjuvants dans des maladies auto-immunes. L'isolement de plusieurs composés à partir de cet extrait, la détermination de leur structure et l'étude de leur bio-activité a permis de mettre à jour un composé possédant un squelette de type lignans, l'endiandrine A (**4**) (Figure 5). Celle-ci a démontré une activité dans les tests de liaison aux récepteurs glucocorticoïdiques avec un IC_{50} faible (0.9 μM).⁸

⁶ a) Moore, J. M.; Casale, J. F.; Klein, R. F. X.; Cooper, D. A.; Lydon, J. J. *Chromatogr.* **1994**, 659, 163-175. b) Fujiwara, Y.; Naithou, K.; Miyazaki, T.; Hashimoto, K.; Mori, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2497-2499.

⁷ Davis, R. A.; Carroll, A. R.; Duffy, S.; Avery, V. M.; Guymer, G. P.; Forster, P. I.; Quinn, R. J. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1118-1121.

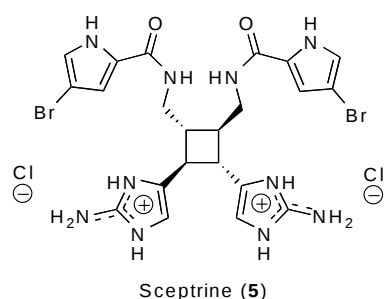
⁸ IC_{50} = Concentration nécessaire pour obtenir 50% d'inhibition.



Endiandrine A (4)

Figure 5

Les lignans ne sont pas seulement présents dans des végétaux terrestres, mais ont aussi été trouvés dans des organismes marins. En effet, la sceptrine (5), un agent antimicrobien découvert par John Faulker à Berkeley en 1981, provient de l'éponge *Agelas sceptrum* prélevée à Bélize (Figure 6).⁹



Sceptrine (5)



Figure 6 : Sceptrine (5) issue d'*Agelas sceptrum*.

Cet alcaloïde a montré une activité contre des germes responsables de maladies nosocomiales tels que *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique), *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré), et autres bactéries ou champignons.

Outre ces molécules articulées autour d'un simple cycle à 4 chaînons, d'autres molécules possédant plusieurs cycles accolés présentent parmi ceux-ci un cyclobutane.

Le champignon basidiomycète *Fomes annosus* qui vit dans des racines en décomposition, produit par exemple un métabolite pathogène appelé fomannosine (6) (Figure 7) possédant un cyclobutène.¹⁰

⁹ Walker, R. P.; Faulkner, D. J.; Van Engen, D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6772-6773.

¹⁰ Kepler, J. A.; Wall, M. E.; Mason, J. E.; Bassett, C.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1260.

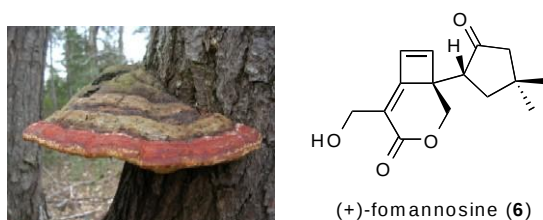


Figure 7 : *Fomes annosus* produit la (+)-fomannosine.

Ce sesquiterpène possédant un motif cyclobutanique est particulièrement toxique envers les jeunes plants de *Pinus taeda*, une espèce de pin présente notamment dans le sud-est des Etats-Unis. La libération de fomannosine induit la mort cellulaire, préalablement à l'invasion du bois mort par l'hyphe (long filament ramifié que l'on trouve principalement dans les champignons chez qui il constitue le mycélium).



Au sein des forêts tempérées de Nouvelle-Zélande, les hépatiques forment au sol, ou sur les tronc d'arbres, de fragiles tapis verts semblant pourtant présenter une certaine immunité envers les insectes ou les invertébrés. En 2003, Perry et col. ont extrait deux nouveaux sesquiterpènes, les clavigerines B et C, à partir de *Lepidolaena clavigera* (Figure 8).¹¹

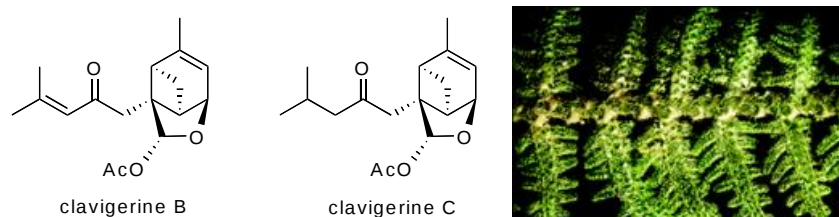


Figure 8 : Clavigerines B et C issues de *Lepidolaena clavigera*.

Les résultats de tests biologiques ont montré une activité anti-appétante contre l'anthrène du bouillon blanc (*Anthrenus verbasci*). Les larves de ce coléoptère causent des dommages dans les musées et les maisons aux objets d'origine animale tels que les cuirs, les fourrures et les laines.



Les clavigerines B et C ont montré une activité sur ces larves à des taux aussi bas que 0,052% (masse/masse sur de la laine) et 0,026% respectivement. L'azadirachtine, extraite de

¹¹ Perry, N. B.; Burgess, E. J.; Foster, L. M.; Gerard, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1651-1653.

l'arbre *Azadirachta indica* et connue pour ses fortes propriétés antiappétantes sur les insectes, présente des effets similaires à des taux de 0,7% sur ce même nuisible.¹²

De nombreux sesquiterpènes tricycliques accolant des cycles à cinq ou six chaînons au cyclobutane ont aussi été répertoriés. Le corail mou *Nephthea erecta* a notamment fourni un sesquiterpénoïde **7** et un sesquiterpène, le kelsoène (**8**) (Figure 9).¹³ Celui-ci avait déjà été isolé à partir de l'éponge *Cymbastela hooperi* et des hépatiques *Ptychantus staitus*.¹⁴ Des tests préliminaires de cytotoxicité ont révélé une activité significative pour (**7**) et le kelsoène (**8**) contre les cellules P-388 (leucémie des souris ; 3.2 et 0.5 µg/mL respectivement) et contre les cellules HT-29 (carcinome du colon humain ; 2.8 et 0.3 µg/mL).

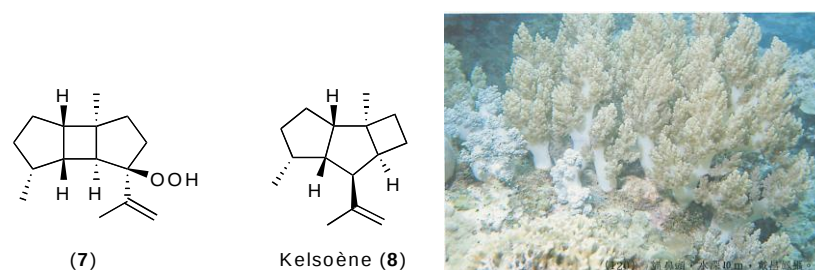


Figure 9 : Molécules extraites du corail mou *Nephthea erecta*.

Les champignons contribuent aussi à la production de composés tricycliques incorporant un cyclobutane, basés notamment sur un squelette de type tricyclo[7.2.0.0^{4,8}]undecane (Figure 10).

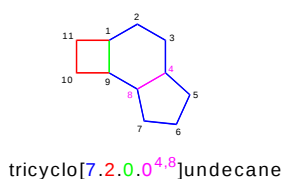


Figure 10 : Nomenclature d'un composé tricyclique.

L'illudol (**9**) a par exemple été isolé du champignon vénéneux et bio-luminescent *Clitocybe illudens* aussi appelé « Jack o'Lantern » en raison de ses propriétés lumineuses

¹² Gerard, P. J.; Ruf, L. D.; Perry, N. B.; Foster, L. B. *Proc. 45th N.Z. Plant Protection Conf.* **1992**, 239–242.

¹³ Cheng, S.-Y.; Dai, C.-F.; Duh, C.-Y. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1449–1453.

¹⁴ a) König, G. M.; Wright, A. D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3837–3840. b) Nabeta, K.; Yamamoto, K.; Hashimoto, M.; Koshino, H.; Funatsuki, K.; Katoh, K. *Chem. Commun.* **1998**, 1485.

(Figure 11).¹⁵ L'épi-illudol (**10**) a été isolé d'un autre champignon non toxique de la même famille, *Clitocybe candicans*.¹⁶

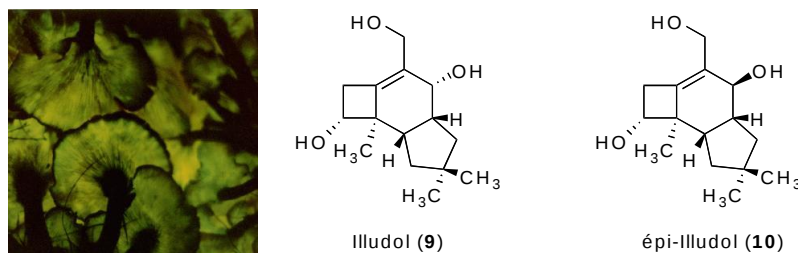


Figure 11 : *Clitocybe illudens* produit l'illudol (**9**).

Récemment, deux autres molécules présentant le même squelette tricyclique de la famille des protoilludanes ont été isolées et leur configuration absolue déterminée par synthèse totale.¹⁷ Les pasteurestines A et B, obtenues par fermentation de *Agrocybe aegerita* présentent une activité forte et sélective contre *Mannheimia haemolytica*, un agent pathogène responsable de maladies respiratoires chez les bovins (Figure 12).¹⁸

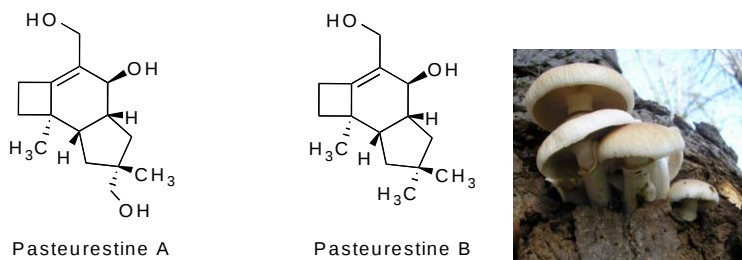


Figure 12 : Pasteurestines A et B produites par *Agrocybe aegerita*.

En 1984, Anderson et col. avaient rapporté la présence d'un sesquiterpène possédant aussi cette structure tricyclique avec un *gem*-diméthylcyclobutane.¹⁹ La punctatine A (ou antibiotique M95464) fut extraite du champignon *Poronia punctata* (Figure 13). Peu après, le

¹⁵ McMorris, T. C.; Nair, M. S. R.; Anchel, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4562.

¹⁶ Arnone, A.; Cardillo, R.; di Modugno, V.; Nasini, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1995

¹⁷ a) Takeuchi, T.; Iinuma, H.; Momose, I.; Matsui, S. (Jpn. Kokai Tokkyo Koho), JP 2001-9452 20010117, **2002**. b) Kögl, M.; Brecker, L.; Warrass, R.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9320–9322.

¹⁸ Duff, G. C.; Galyean, M. L. *J. Anim. Sci.* **2006**, *85*, 823.

¹⁹ Anderson, J. R.; Briant, C. E.; Edwards, R. L.; Mabelis, R. P.; Poyser, J. P.; Spencer, H.; Whalley, A. J. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 405-406.

même groupe a aussi décrit les punctatines B et C (antibiotiques M95154 et M95155) issus du même microorganisme.²⁰

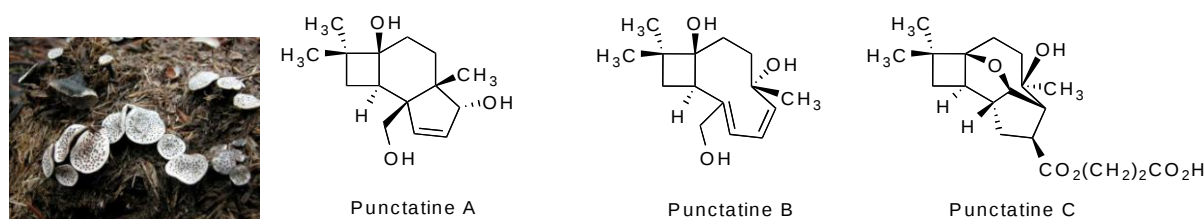


Figure 13 : Trois punctatines extraites du champignon *Poronia punctata*.

Ce type de *gem*-diméthylcyclobutane est présent dans de nombreuses autres molécules telles que les pestalotiopsines A (11) et B (12) (Figure 14). Ces sesquiterpènes de la famille des caryophyllènes ont été extraits d'un champignon endophyte, *Pestalotiopsis* sp., vivant en association avec les feuilles et l'écorce de l'if du Pacifique, *Taxus brevifolia*.²¹ La (+)-pestalotiopsine A (11) présente une activité immunosuppressive avec un IC₅₀ de 3-4 µg/mL mais une cytotoxicité du même ordre.

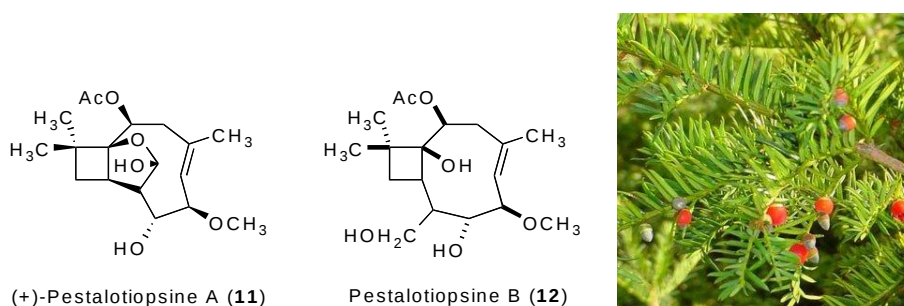


Figure 14 : Molécules produites par un champignon endophyte de *Taxus Brevifolia*.

A partir du goyavier *Psidium guajava*, une plante de la famille des Myrtaceae, le guajadial possédant aussi ce motif a pu être isolé (Figure 15).²² De nombreuses propriétés pharmacologiques sont attribuées à cette plante, ce qui fait de ses métabolites de potentiels nouveaux agents thérapeutiques. Cette molécule présente par ailleurs un cœur de squelette

²⁰ Anderson, J. R.; Edwards, R. L.; Freer, A. A.; Mabelis, R. P.; Poyser, J. P.; Spencer, H.; Whalley, A. J. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 917-19.

²¹ a) Pulici, M.; Sugawara, F.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Yoshida, S.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2122-2124. b) Takao, K.; Hayakawa, N.; Yamada, R.; Yamaguchi, T.; Morita, U.; Kawasaki, S.; Tadano, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3426-3429.

²² Yang, X.-L.; Hsieh, K.-L.; Liu, J.-K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5135-5138.

similaire au ginsényne L, extrait des racines de *Panax ginseng*, le fameux ginseng.²³

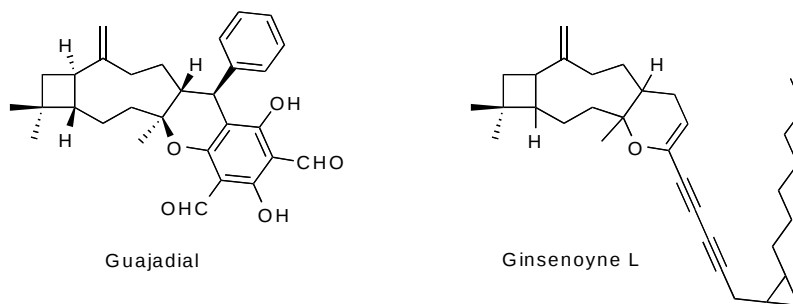


Figure 15 : Le guajadial est issu du goyavier.

Des molécules possédant des squelettes beaucoup plus originaux, et parfois uniques, ont aussi été rapportées.

En 1994, le groupe de Moore a extrait de cyanobactéries australiennes, *Hapalosiphon welwitschii*, un extrait anti-fongique qui avait aussi des propriétés intéressantes pour la lutte contre les résistances aux médicaments souvent observées en thérapies anti-cancéreuses.²⁴ L'efficacité contre la résistance médicamenteuse (envers la vinblastine) a été attribuée à l'isothiocyanate de *N*-methylwelwitindolinone C (**13**) (Figure 16). L'isonitrile de welwitindolinone A (**14**), avec son squelette spiro cyclobutane-oxindole est responsable de l'activité fongicide de l'extrait bactérien.

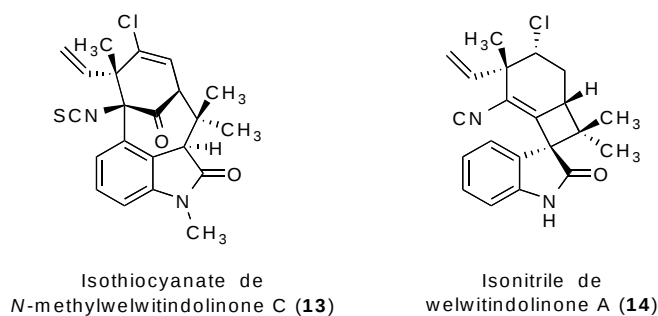


Figure 16 : Molécules produites par les cyanobactéries *Hapalosiphon welwitschii*.

En 2005, c'est l'extraction d'une molécule possédant d'importantes propriétés anti HIV et d'inhibition de production des cytokines qui a été rapportée par le groupe de Takaishi.²⁵

²³ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Wilkinson, P. J.; Marquez, R.; Adamo, M. F. A. *Heterocycles* **2003**, 59, 81-85.

²⁴ Stratmann, K.; Moore, R. E.; Bonjouklian, R.; Deeter, J. B.; Patterson, G. M. L.; Shaffer, S.; Smith, C. D.; Smitka, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9935.

²⁵ Tanaka, N. Okasaka, M.; Ishimaru, Y.; Takaishi, Y.; Sato, M.; Okamoto, M.; Oshikawa, T.; Ahmed, S. U.;

Extraite du millepertuis *Hypericum chinense*, une plante d'origine chinoise, la biyouyangine A, inhibe la réplication du HIV dans les lymphocytes H9 avec un EC_{50} de 0.798 $\mu\text{g/mL}$ alors que les cellules H9 non infectées croissent avec des taux supérieurs à 25 $\mu\text{g/mL}$ (Figure 17). Cela donne un index thérapeutique supérieur à 31.3, faisant de ce composé un agent prometteur dans la lutte anti HIV. Par ailleurs, une activité inhibitrice de la production de cytokine (messagers chimiques du système immunitaire) induite par les lipopolysaccharides au niveau des PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cell = monocytes et lymphocytes) a aussi été démontrée. En 2007, une rectification de la structure fut apportée par Nicolaou et col. après la synthèse totale des différentes structures.²⁶

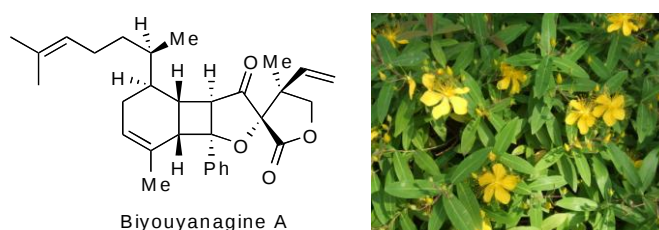


Figure 17 : Biyouyangine A produite par la plante ornementale *Hypericum chinense*.

Tout récemment, la nervonine A a été isolée d'une herbe du sud de la Chine, *Isodon nervosus* (Figure 18).²⁷ Cette molécule présente au sein de son squelette un nouveau motif cyclobutanique. Ce type d'originalité est souvent recherché dans l'espoir de voir apparaître de nouveaux mécanismes d'action. Cependant, les évaluations de cytotoxicité sur les lignées de cellules humaines K562 (leucémie myéloïde chronique), A549 (cancer du poumon), et HepG2 (carcinome hépatocellulaire) n'ont révélé aucune activité particulière.

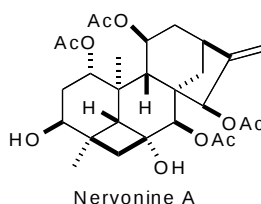


Figure 18

Consentino, L. M.; Lee, K.-H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2997-2999.

²⁶ K. C. Nicolaou, K. C.; Sarlah, D.; Shaw, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4708–4711.

²⁷ Li, L.-M.; Li, G.-Y.; Ding, L.-S.; Yang, L.-B.; Zhao, Y.; Pu, J.-X.; Xiao, W.-L.; Han, Q.-B.; Sun, H.-D. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 684-688.

Les coraux sont une source importante de structures originales aux activités parfois intéressantes. La gorgone *Pseudopterogorgia kallos* contient une molécule possédant une structure polycyclique jamais décrite auparavant, avec un cyclobutane hexa-substitué. Après avoir déterminé sa structure, Rodríguez et col. ont recherché l'activité biologique potentielle de la bielschowskysine (**15**) (Figure 19).²⁸

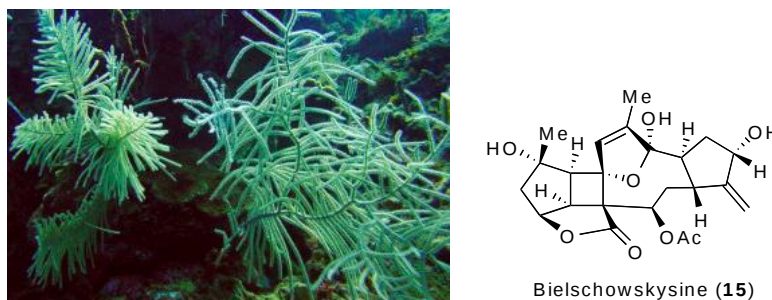


Figure 19 : La gorgone *Pseudopterogorgia kallos* produit la Bielschowskysine (**15**).

Les tests préliminaires ont montré une activité contre *Plasmodium falsiparum* responsable du paludisme, avec un IC₅₀ de 10 µg/mL. Cette cytotoxicité les a incités à étudier son activité anticancéreuse contre différentes lignées de cellules tumorales. La bielschowskysine possède une activité inhibitrice *in vitro* forte et sélective de la croissance des cellules EKVX (cancer du poumon, avec un GI₅₀ inférieur à 10 nM), et CAKI-1 (cancer du rein, avec un GI₅₀ de 510 nM).²⁹

Sept alcaloïdes de la famille des lannotinidines ont été extraits des plantes *Lycopodium annotinum* et *L. annotinum* var. *acrifolium*.³⁰ Deux d'entre eux possèdent un cyclobutane mais seule un des deux, la lannotinidine E a présenté une activité, non quantifiée, sur la biosynthèse de facteurs neurotrophiques (qui gèrent la mort des neurones) pour les cellules d'astrocytome humain (Figure 20).

²⁸ Marrero, J.; Rodríguez, A. D.; Baran, P.; Raptis, R. G.; Sánchez, J. A.; Ortega-Barria, E.; Capson, T. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1661-1664.

²⁹ GI₅₀ = concentration qui entraîne 50% d'inhibition de croissance.

³⁰ Koyama, K.; Morita, H.; Hirasawa, Y.; Yoshinaga, M.; Hoshino, Y.; Obar, Y.; Nakahata, N.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3681-3690.

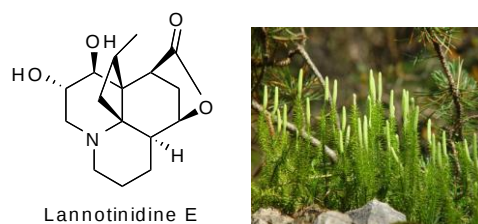


Figure 20 : *Lycopodium* produisant la lannotinidine E.

Les cyclobutanes ne sont donc pas seulement des structures exotiques présentes de manière anecdotique au sein des composés naturels. Ils représentent un squelette certes moins commun que les cycles à 6, 5 ou 3 chaînons, mais contribuent à créer une plus grande richesse structurale au sein de la nature. Des composés qui possèdent des activités biologiques très intéressantes et prometteuses ont notamment été découverts ces dernières années.

Les cyclobutanes ont donc été étudiés en tant que tels, mais surtout en tant qu'intermédiaires de synthèse. En effet, grâce à leur tension de cycle (approximativement la même que celle des cyclopropanes), ils ont souvent été utilisés dans des réactions d'expansion de cycle.³¹

Les différentes méthodes utilisées pour la synthèse des cyclobutanes seront donc résumées et leur utilisation présentée dans le premier chapitre. La thématique de notre groupe de recherche sera ensuite détaillée et conduira à la présentation de la méthodologie que nous avons envisagée et des résultats obtenus pour la synthèse de cyclobutanes chiraux.

³¹ (a) Wiberg, K. B. in *The Chemistry of Cyclobutanes*, Vol. 1 (Eds: Rappoport, Z; Liebman, J. F.), John Wiley & Sons, Ltd., West Sussex, England, **2005**; Vol. 1, Chapter 1. (b) Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449-1483.

SYNTHÈSE DES CYCLOBUTANES

II Synthèse des cyclobutanes.

De par leur structure particulière, les cyclobutanes et leurs dérivés ont attiré l'attention de nombreux chimistes.³² Ils ont souvent été utilisés comme intermédiaires versatiles et ont donc nécessité le développement de voies d'accès énantiosélectives. Cependant, les façons d'accéder aux cyclobutanes et à leurs dérivés sont limitées, et plus encore lorsque des méthodes asymétriques d'accès sont considérées. Les stratégies sont souvent dessinées en fonction de la molécule visée et très rarement afin d'obtenir une voie générale d'accès aux cyclobutanes énantipurs.

La plupart des méthodes actuellement utilisées pour accéder à des produits énantipurs consistent à utiliser le « pool » chiral.

II.A. A partir des produits naturels

Certaines molécules naturelles possèdent, comme nous l'avons vu, un motif cyclobutanique au sein de leur structure. Cependant, seulement quelques produits sont commercialement accessibles en grande quantité et à de faibles coûts.

Le (+)-pinène (**16**) conduit, par oxydation de la double liaison, au cyclobutane **17**, intermédiaire dans la synthèse de l'acide (+)-*trans*-chrysanthémique (**18**).³³

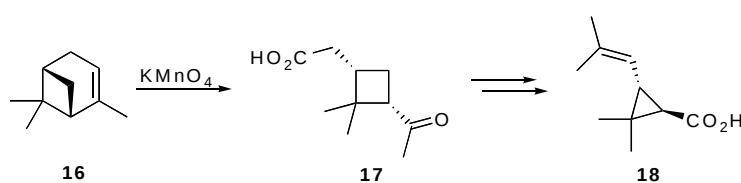


Schéma 1 : Utilisation du (+)-pinène.

La (+)-verbénone (**19**), obtenue par oxydation allylique du (+)-pinène (**16**), subit le même type de coupure oxydante pour conduire au cyclobutane **20**.³⁴

³² Pour des revues sur les cyclobutanes, voir : (a) Bellus, D.; Ernst, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 797-827. (b) Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1449-1483. (c) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1485-1537.

³³ Mitra, R. B.; Khanra, A. S. *Synth. Commun.* **1977**, 7, 245- 250.

³⁴ Burgess, K.; Li, S.; Rebenspies, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1681-1684.

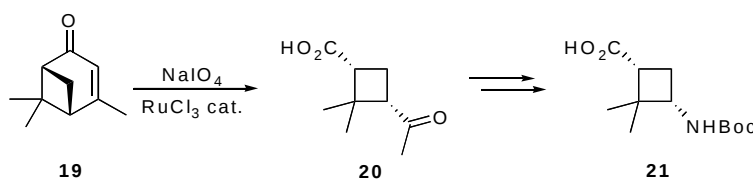


Schéma 2 : Utilisation de la (+)-verbénone (**19**).

Ce cyclobutane a été utilisé comme intermédiaire dans la synthèse d'un analogue conformationnellement rigide **21** d'acide γ -aminobutyrique (GABA).

Le principal problème avec l'utilisation de produits issus du « pool chiral » est la disponibilité généralement limitée à un seul des deux énantiomères. Afin de contourner cet inconvénient, il est nécessaire de développer de nouvelles stratégies pour accéder aux deux énantiomères séparément. Dans cette optique, ce sont différentes cycloadditions [2+2] qui ont été le plus utilisées pour accéder au squelette cyclobutanique.

II.B. Synthèse par cycloaddition [2+2]

Les règles de Woodward-Hoffmann prédisent la possibilité de cycloaddition [2+2] *suprafaciale-suprafaciale*, via un état excité obtenu par photoactivation des oléfines.³⁵ En revanche, les cycloaddition [2+2] thermiques devraient se produire selon un processus *suprafaciale-antarafaciale* très défavorable d'un point de vue géométrique (Figure 21).

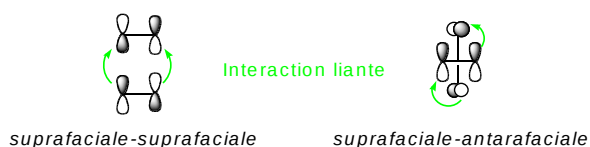


Figure 21 : interactions orbitales dans les cycloaddition [2+2].

L'utilisation de cétènes permet de contourner ce problème grâce à la structure orbitale particulière de ces composés. Cet aspect sera développé plus loin dans ce document (chap. II.B.2.a.).

Outre les cycloadditions régies par les règles de Woodward-Hoffmann, des cyclisations thermiques, formellement [2+2], peuvent aussi être obtenues par une cyclisation

³⁵ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie: Weinheim, **1970**.

non concertée. Cependant, ces réactions se produisent via des intermédiaires qui possèdent des durées de vies relativement longues, et peuvent conduire à un équilibre stéréochimique et *in fine*, à la formation de différents stéréoisomères.

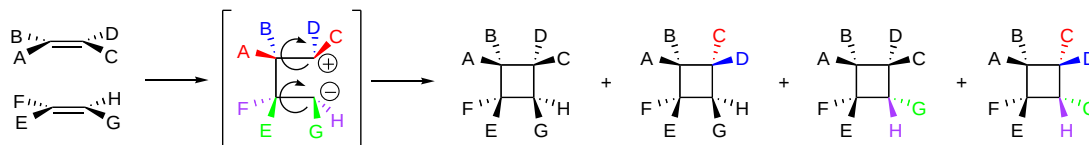


Schéma 3 : Cyclisation en deux temps.

II.B.1. Cycloaddition [2+2] photochimique :

Dans leur état fondamental, deux oléfines ne peuvent interagir selon un processus *suprafacial-suprafacial* entre la HOMO d'un partenaire, et la LUMO du second. Cela conduit à un recouvrement nul (Figure 22).

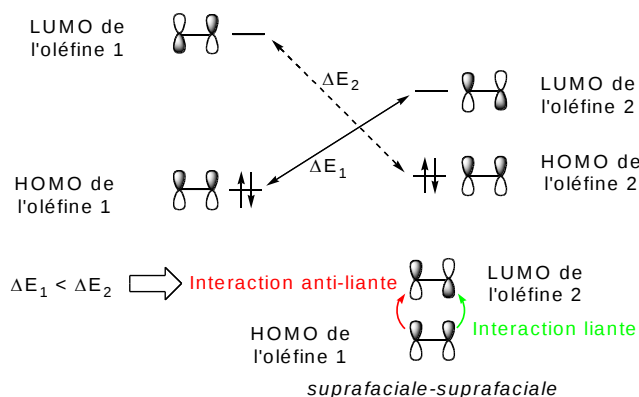


Figure 22 : Interaction entre deux oléfines dans leur état fondamental.

Néanmoins, par une excitation lumineuse, un électron peut être propulsé vers une orbitale moléculaire de plus haute énergie alors non occupée, la SOMO. L'interaction entre cette SOMO et la LUMO du deuxième partenaire devient favorable d'après les règles de Woodward-Hoffmann (Figure 23).

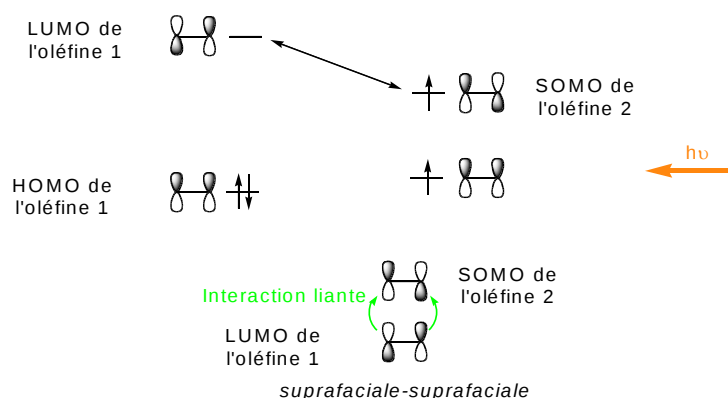


Figure 23 : Interaction entre deux oléfines après photoexcitation.

Des oléfines isolées ne sont pas facilement excitables avec les lumières conventionnelles. L'éthylène possède par exemple une longueur d'onde maximale d'absorption à 165 nm. Une augmentation de la conjugaison permet d'augmenter cette valeur: dans le cas du 1,3-butadiène, la valeur atteint par exemple 217 nm. Dans la grande majorité des réactions de cycloaddition photochimiques [2+2], une des deux oléfines est donc conjuguée à un groupement carbonyle mésomère attracteur de type cétone, ester, amide...

Par ailleurs, une autre méthode facilitant la réaction consiste à rapprocher les partenaires, comme pour une réaction intramoléculaire.

II.B.1.a. Cyclisation intramoléculaire

Lorsque les deux oléfines sont reliées l'une à l'autre, elles peuvent alors être orientées de façon à induire une sélectivité. Il est ainsi possible de construire en une étape deux nouveaux cycles autour d'un squelette déjà élaboré. Meyers et col. ont par exemple obtenu les tricycles **22** avec de très bons rendements, par cycloaddition de la chaîne latérale avec la double liaison des cyclohexénones de départ.³⁶

³⁶ Resek, J. E.; Meyers, A. I. *Synlett* **1995**, 145-146.

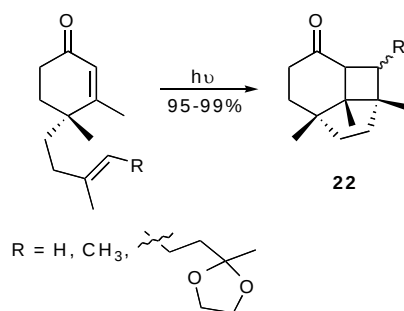
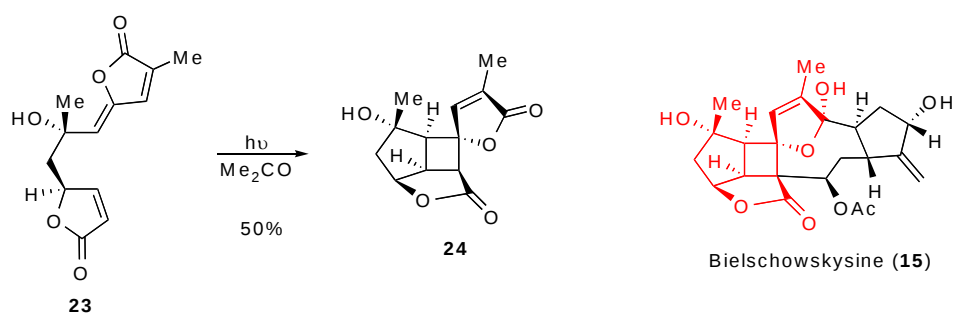


Schéma 4 : Cyclisation intramoléculaire.

Le même type d'approche a récemment été utilisé pour construire le cœur de la bielschowskysine (**15**).³⁷ Par photocycloaddition, deux composés ont été obtenus dans un rapport 5:1 et avec un rendement de 50% : le composé **24** majoritaire et un isomère au niveau du centre spiro.

Schéma 5 : Préparation du cœur de la bielschowskysine (**15**).

Toujours dans le cadre des cyclisations intramoléculaires, l'espaceur peut également avoir été introduit de manière transitoire entre les deux partenaires à cycliser. Dans ce cas, l'utilisation de fonctions appropriées doit permettre de couper cet espaceur après la réaction de cycloaddition.

Koga et col. ont ainsi synthétisé le (+)-stoechospermol (**25**) et le spatol (**26**), en mettant à profit cette stratégie. Ils ont pu construire de façon totalement sélective un cyclobutane, base du squelette de ces deux molécules, par cycloaddition photochimique intramoléculaire.³⁸

³⁷ Doroh, B.; Sulikowski, G. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 903-906.

³⁸ (a) Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12829-12842. (b) Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12843-12852.

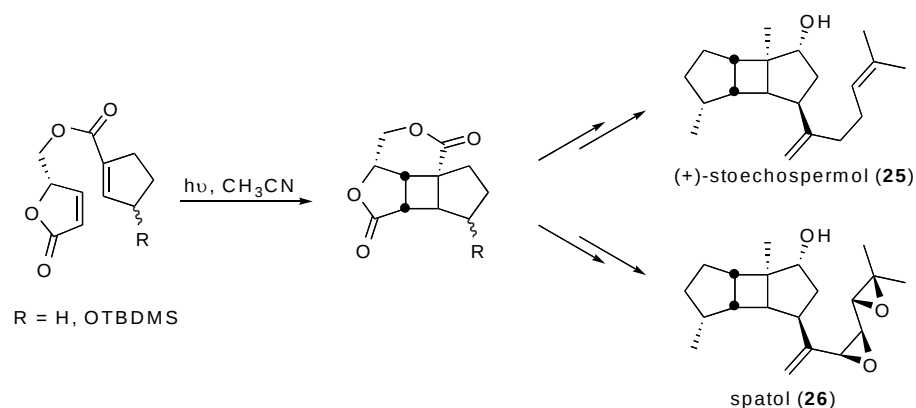


Schéma 6 : Exemple d'utilisation en synthèse totale.

Après réaction, la fonction ester a été hydrolysée pour permettre d'autres transformations.

Dans les différents exemples présentés jusqu'ici, l'obtention de produits chiraux résultait de l'utilisation de substrats portant des centres asymétriques. Il est possible d'utiliser des espaceurs chiraux pour réaliser une cyclisation intramoléculaire entre deux oléfines achirales et éventuellement différentes. L'induction asymétrique est alors réalisée par cet inducteur chiral particulier qui sera ensuite retiré.

Après avoir étudié l'utilisation de lien achiraux pour les réactions de photocycloaddition [2+2], Piva et *col.* ont concentré leurs efforts sur la recherche d'espaceurs chiraux efficaces. Les énones cycliques porteuses d'un acide carboxylique en position 3 peuvent ainsi être reliées à différents alcools insaturés par deux fonctions esters (Schéma 7).³⁹ Les cycloadduits auront l'avantage de pouvoir être facilement hydrolysés après cyclisation.

Les exemples présentés ci-dessous démontrent que la régiosélectivité est totale, et que la diastéréosélectivité et les rendements sont bons à excellents quand sept atomes séparent les deux oléfines (Tableau 1).

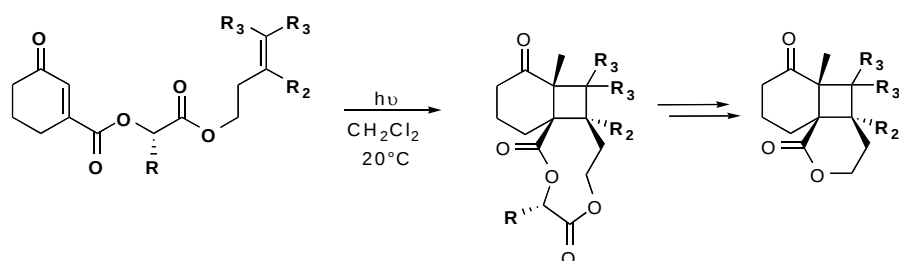


Schéma 7 : Cycloaddition intramoléculaire avec des espaceurs chiraux.

³⁹ Faure, S.; Piva-Le-Blanc, S.; Bertrand, C.; Pete, J.-P.; Faure, R.; Piva, O. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1061-1070.

Entrée	R	R ₂	R ₃	Rdt (%)	ed (%)
1	Me	H	H	92	86
2	Me	Me	H	65	88
3	Me	H	Me	81	94
4	Ph	H	H	62	92
5	Bn	H	H	50	74

Tableau 1

Lorsque la longueur de la chaîne entre les deux oléfines est plus courte d'un maillon (n=6), seul un produit de dimérisation est obtenu.⁴⁰ Avec des chaînes plus longues (n = 9), l'autre régioisomère est aussi obtenu, en raison de l'augmentation du degré de liberté du lien espaceur (Figure 24).

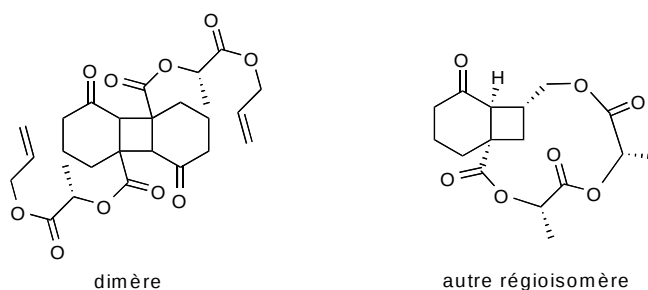


Figure 24 : produits obtenus lorsque 6 ou 9 atomes séparent les oléfines.

La nature de l'alcool greffable sur l'acide est donc limitée à un alcool linéaire dont la longueur de chaîne est restreinte. Plus l'espaceur est grand, plus le degré de liberté est élevé, se rapprochant du comportement de deux oléfines réagissant de façon intermoléculaire. Ce type de cycloaddition se produit avec des sélectivités plus ou moins élevées selon la nature des substrats.

II.B.1.b. Cyclisation intermoléculaire

L'utilisation de ligands chiraux possédant un axe de symétrie C₂ dans les réactions catalysées par les métaux a déjà fait ses preuves. Une grande attention a donc été portée au développement de ces ligands. La rigidité du cycle butanique pourrait conduire à de nouvelles

⁴⁰ Faure, S.; Piva-Le-Blanc, S.; Piva, O.; Pete, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1045-1048.

familles de molécules ou à des analogues de ligands existants. C'est dans cette optique que des cyclobutanes symétriques 1,2-disubstitués ont été développés.

Un exemple est fourni par la dimérisation de la coumarine **27** par cycloaddition photochimique. Cette réaction se déroule de manière hautement régio- et diastérosélective puisque le dimer **28** est obtenu avec 90% de rendement sous forme racémique.⁴¹

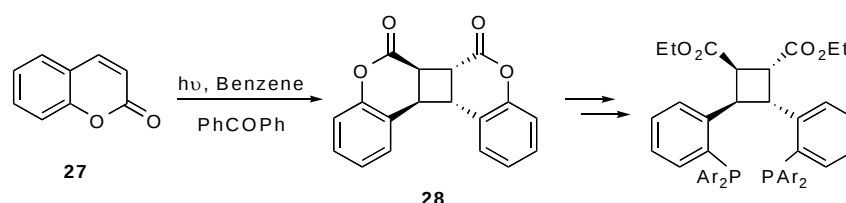


Schéma 8 : Dimérisation photochimique de la coumarine **27**.

Le cyclobutane énantiopur **28** (ee = 99%) est obtenu par dédoublement du mélange racémique en présence de TADDOL (**29**) (Figure 25).

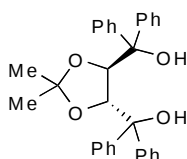


Figure 25 : (-)-TADDOL (-)-(29).

L'énantiomère lévogyre de ce dernier interagit par liaisons hydrogène avec l'énantiomère lévogyre du cyclobutane, conduisant à la formation de cristaux. Après libération du dimère énantiopur et plusieurs transformations de groupes fonctionnels, ces nouveaux ligands ont été évalués dans la réaction de substitution allylique catalysée au palladium, avec des nucléophiles carbonés et azotés. Avec les substrats étudiés, d'excellents rendements ont été obtenus (91 à 99%), avec des excès énantiomériques de 95.6 à 98.9% (Schéma 9).

⁴¹ Zhao, D.; Ding, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1349-1351.

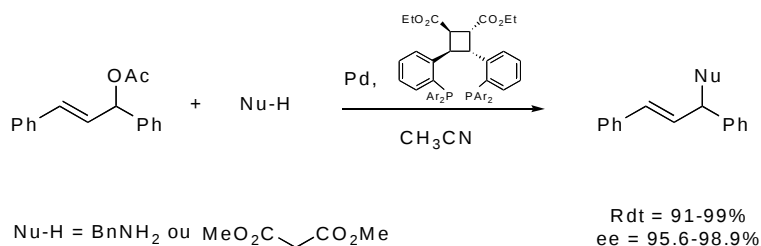


Schéma 9 : Exemple d'induction par un ligand cyclobutanique chiral.

Cependant la sélectivité de la réaction de cycloaddition n'est pas toujours aussi marquée. Lorsqu'un alcène dont les deux carbones possèdent peu de différences électroniques est utilisé, les deux orientations peuvent être prises par ce composé vis-à-vis de l'autre oléfine, entraînant une faible régiosélectivité.

Le cyclopentène optiquement actif **30**, préparé par Van Tamelen et col. à partir du limonène, ne présente par exemple, pas de différences suffisantes entre les deux carbones de l'alcène.⁴² En effet, lorsque Wickberg et Hasson ont soumis cet alcène à une photocycloaddition en présence des cyclopenténones **31**, deux régioisomères **32** et **33** ont été obtenus dans un rapport 1:1 (Schéma 10).⁴³

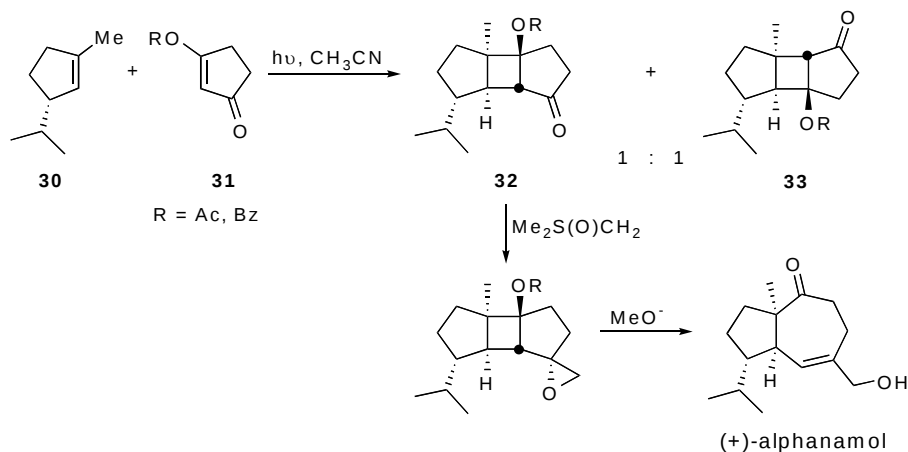


Schéma 10 : Voie de synthèse du (+)-alphanamol.

L'utilisation de l'isomère **32** a permis la synthèse d'un guaiane toxique extrait du fruit de l'arbre *Alphanamixis grandifolia*. Après transformation du carbonyle en époxyde, la déprotection de la fonction hydroxyle en milieu basique entraîne une fragmentation de type Grob qui conduit au (+)-alphanamol en un nombre limité d'étapes.

⁴² van Tamelen, E. E.; Milne, G. M.; Suffness, M. I.; Rudler Chauvin, M. C.; Anderson, R. J.; Achini, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92,7202-7204.

⁴³ Hansson, T.; Wickberg, B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5370-5376.

La cycloaddition photochimique sur des énones peut également être réalisée avec des allènes. Le méthylidèncyclobutane **35** a ainsi été obtenu avec une régio- et une diastéréosélectivité totale par réaction du 1,2-propane diène et de l'énone **34**.⁴⁴

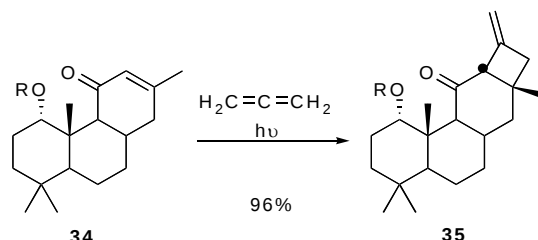


Schéma 11 : Cycloaddition photochimique d'un allène.

Cette très bonne sélectivité, contrastant totalement de celle obtenue pour de simples alcènes, est expliquée par la formation potentielle de différents diradicaux qui cyclisent ou régressent vers les produits de départ. Des calculs théoriques ont permis de conclure que la régression qui se produit pour l'autre régioisomère est inférieure de 10 kcal/mol à celle pour le régioisomère obtenu.⁴⁵

Le groupe de Alibés a réalisé de nombreuses photocycloadditions sur des énones de types **36** avec différents types d'oléfines riches, mais aussi pauvres en électrons.⁴⁶

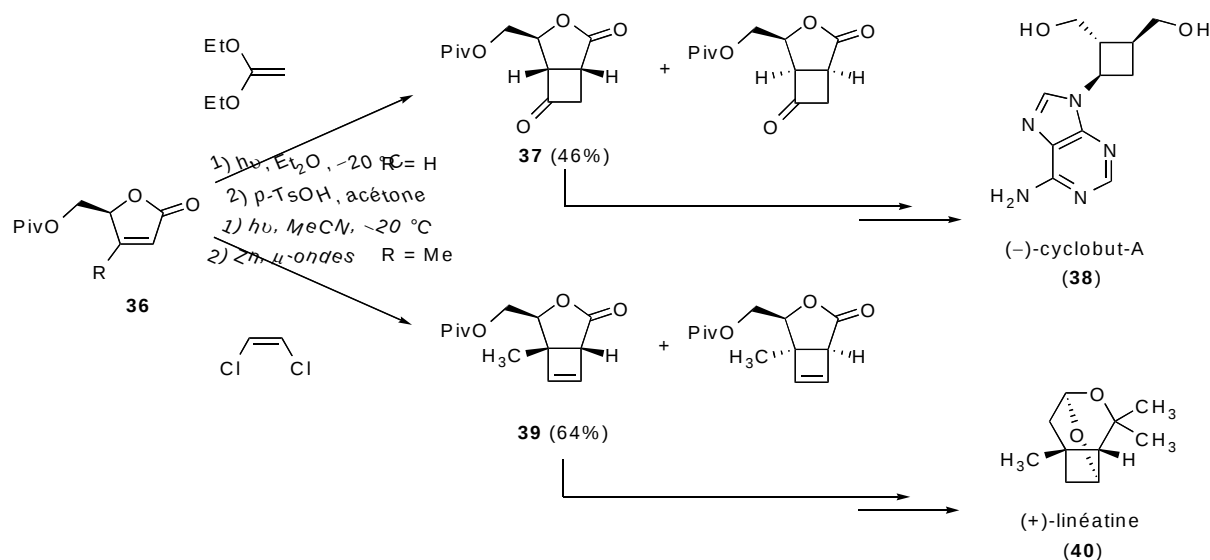


Schéma 12 : Cycloaddition sur des oléfines riches et pauvres en électrons.

⁴⁴ Ziegler, F. E.; Jaynes, B. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2339-2342.

⁴⁵ Froese, R. D. J.; Lange, G. L.; Goddard, J. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 952-961.

⁴⁶ (a) Rustullet, A.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2827-2830. (b) Racamonde, M.; Alibés, R.; Figueredo, M.; Font, J.; de March, P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5944-5952.

Malgré les différents régio- et diastéréoisomères potentiels, seuls deux cycloadduits sont obtenus en utilisant un acétal de cétène (Schéma 12).^{46b} Après déprotection de l'acétal, la cyclobutanone **37** est isolée (46%). Le (-)-cyclobut-A (**38**), un analogue de l'oxétanocine-A (**41**) (un nucléoside antiviral naturel provenant de *Bacillus megaterium* (Figure 26)), a ensuite été synthétisé.

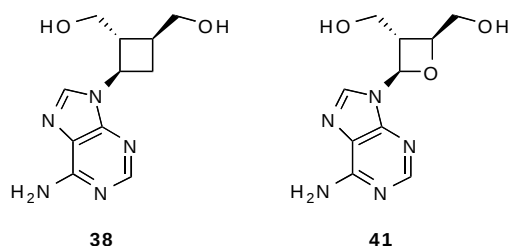


Figure 26 : (-)-cyclobut-A (**38**) et oxétanocine-A (**41**).

Le même type d'énone cyclise avec une oléfine pauvre en électron, le Z-dichloroéthylène, pour conduire à un mélange de cyclobutanes diastéréoisomères. Après déchloration, le cyclobutène **39** est obtenu avec 64% de rendement. Il a conduit à la (+)-linéatine (**40**), une phéromone de l'insecte *Trypodendron lineatum*, un nuisible s'attaquant aux arbres, essentiellement en Amérique du Nord.

Il a été montré que la cycloaddition photochimique entre **42** et l'éthylène conduit à la formation de deux cycloadduits avec une faible diastéréosélectivité (Tableau 2, Entrée 1). Cependant celle-ci peut être augmentée par ajout d'additifs achiraux dans le milieu réactionnel. Une forte amélioration a en effet été observée en ajoutant des naphthalènes différemment substitués, dans le cas de l'utilisation du (-)-8-(1-naphtyl)menthol comme auxiliaire chiral.⁴⁷

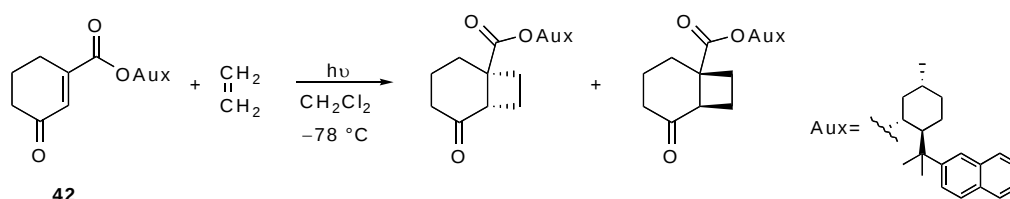


Schéma 13 : Utilisation d'un auxiliaire en présence ou non d'additif.

⁴⁷ Tsutsumi, K.; Nakano, H.; Furutani, A.; Endou, K.; Merpuge, A.; Shintani, T.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 785-789.

Entrée	Additif (équiv.)	Rdt (%)	ed (%)
1	/	89	56
2	Naphtalène (10)	91	71
3	1-cyanonaphtalène (10)	85	81
4	1-methoxynaphtalène (10)	95	77
5	1-phenylnaphtalène (10)	95	83

Tableau 2 : Résultats obtenus selon l'additif.

L'amélioration de la sélectivité est expliquée par une augmentation de l'encombrement autour du naphtyl de l'auxiliaire chiral due à une interaction de type π -stacking avec l'additif.

Une alternative plus attrayante lorsqu'elle est possible est l'utilisation de la catalyse pour obtenir une énantiosélection.

II.B.1.c. Cycloadditions photochimiques [2+2] catalysées.

L'interaction entre un des deux partenaires de cycloaddition et un hôte chiral par des liaisons faibles, de type hydrogène, peut générer un espace chiral autour de ce partenaire.

L'utilisation de cette méthodologie a permis à Bach et col. d'obtenir une différenciation efficace des deux faces de l'oléfine excitée en employant l'hôte chiral en excès. Des oléfines monosubstituées ont réagi avec la quinolone excitée pour conduire à plusieurs cyclobutanes avec de bons rendements, ainsi qu'une diastéréosélectivité et une énantiosélectivité élevées (Schéma 14 et Tableau 3).⁴⁸ L'un et l'autre des énantiomères de l'hôte ont été utilisés, fournissant comme attendu les antipodes au niveau des produits de cycloaddition.

⁴⁸ (a) Bach, T.; Bergmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11525-11526. (b) Bach, T.; Bergmann, H.; Harms, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2302-2304.

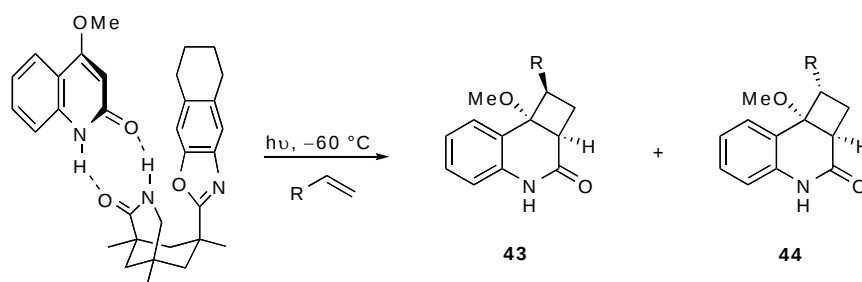


Schéma 14

Entrée	R	Rdt (%)	dr (43/44)	ee (%)
1	-(CH ₂) ₃ OH	80	>95/5	81
2	CH ₂ OAc	81	>95/5	91
3	OAc	89	63/27	93 et 98
4	Ph	10	<5/95	83
5	CO ₂ Me	84	90/10	82

Tableau 3

Lorsque la quinolone possède une chaîne -O-(CH₂)₃CH=CH₂ à la place du groupement méthoxy, une cycloaddition intramoléculaire se produit.^{48b} Cette réaction conduit au cyclobutane avec un rendement de 88% et un excès énantiomérique de 88%.

Le même groupe a utilisé cette stratégie pour accéder au squelette des alcaloïdes extraits des plantes de la famille *Melodinus*. Par cycloaddition entre la quinolone **45** et l'ether d'énol **46**, le cycloadduit **47** a été obtenu avec des régio-, diastéréo- et énantiosélectivité (ee > 99%) complètes et un rendement de 76% (Schéma 15).⁴⁹ Après expansion de cycle en α -hydroxycyclopentenone en milieu basique, plusieurs transformations ont permis d'accéder à la (+)-meloscine.

⁴⁹ Selig, P.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5082-5084.

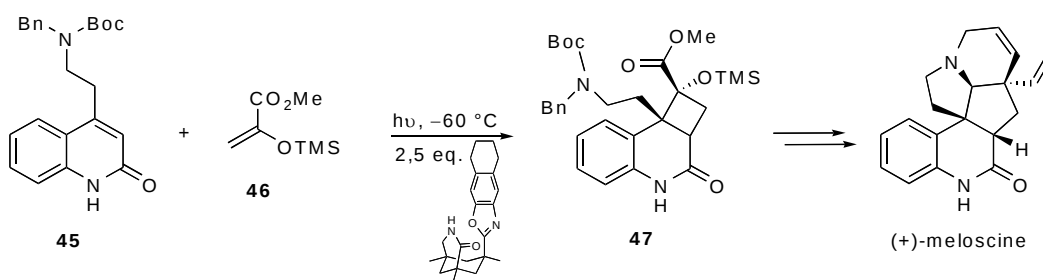


Schéma 15 : Cycloaddition photochimique avec hôte chiral.

L'utilisation d'un excès de catalyseur a été nécessaire dans ce type de réactions afin d'obtenir une sélectivité élevée. Cet exemple montre cependant qu'une cycloaddition photochimiques [2+2] asymétrique peut être induite par une espèce non liée de façon covalente aux deux oléfines.

Nous avons vu que les doubles liaisons isolées ne sont généralement pas excitables par les longueurs d'ondes lumineuses conventionnelles, pas assez énergétiques, contrairement aux alcènes conjugués. L'addition de sels métalliques chélatant les oléfines peu réactives, va à la fois permettre d'augmenter leur sensibilité afin de conduire aux produits de cycloaddition, et éventuellement de diriger le substrat par chélation avec un hétéroatome. En effet, lorsque les chaînes arborant des oléfines possèdent trop de degrés de liberté, différents stéréoisomères peuvent résulter des différentes orientations de ces doubles liaisons.

Mattay et col. ont ainsi obtenu majoritairement le cycloadduit *endo* **48** par rapport au composé *exo* **49**. Cette sélectivité peut s'expliquer par un état de transition **50** où le cation métallique est à la fois chélaté par la fonction hydroxyle et les deux doubles liaisons (Schéma 16).⁵⁰ En solution dans l'éther, ce rapport *endo/exo* est de 6.8 tandis qu'il est de seulement 2.8 dans un solvant apolaire comme le cyclohexane.

⁵⁰ (a) Langer, K.; Mattay, J. J. *Org. Chem.* **1995**, 60, 7256-7266. (b) Langer, K.; Mattay, J.; Heidbreder, A.; Möller, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 257-260.

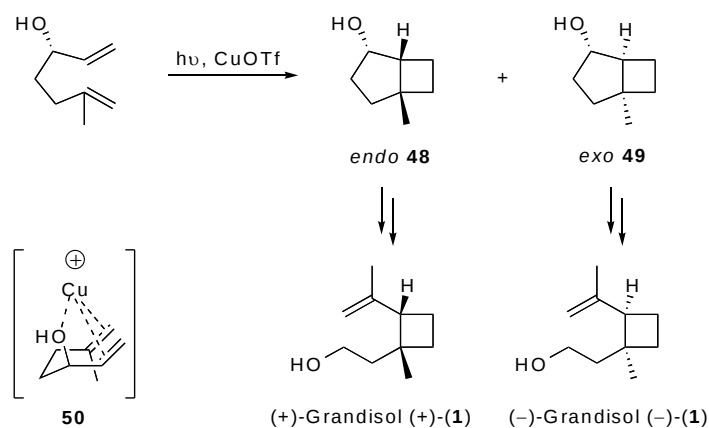


Schéma 16 : Cycloaddition catalysée par le cuivre (I).

A partir d'un diéol énantiomériquement enrichi ($ee > 98\%$), les deux cyclobutanes **48** et **49** obtenus ont ensuite été utilisés respectivement comme intermédiaires dans la synthèse du (+)- et du (-)-grandisol (**1**).

Ni l'utilisation de ligands chiraux, pour complexer le cuivre, ni l'introduction d'un auxiliaire chiral au niveau de l'hydroxyle n'ont permis d'améliorer la sélectivité de la réaction de photocycloaddition.

Jenkins et col. ont aussi profité de la présence d'une fonction hydroxyle pour orienter les alcènes et les activer, par une triple coordination grâce à l'ion cuivreux. Le cycloadduit **51** a ainsi été obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 86%.⁵¹

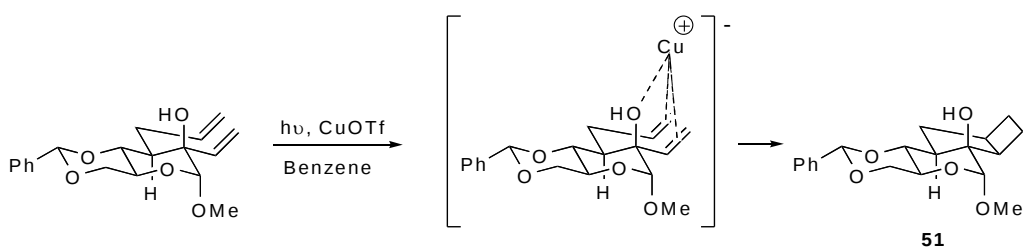


Schéma 17 : Cycloaddition catalysée et dirigée par le cuivre (I).

Une solution pour pouvoir obtenir une cyclisation sur un alcène non activé est l'utilisation d'un autre type de cycloaddition, les cycloadditions [2+2] thermiques obtenues par réaction avec les cétones.

⁵¹ Holt, D. J.; Barker, W. D.; Ghosh, S.; Jenkins, P. R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1093-1097.

II.B.2. Cycloadditions thermiques avec les cétones et assimilés :

II.B.2.a. Généralités sur les cétones

Les réactions de cycloaddition thermique comme photochimique mettent aussi en jeu des interactions entre les orbitales π des différents partenaires. Cependant, contrairement aux cycloadditions photochimiques [2+2] qui peuvent s'effectuer selon un processus *suprafaciale-suprafaciale*, les cycloadditions thermiques [2+2] doivent, comme nous l'avons vu, s'effectuer de façon *suprafaciale-antarafaciale*. Les contraintes géométriques requises pour obtenir ce type d'interaction ne lui permettent pas d'avoir lieu.

Les cycloadditions [2+2] thermiques qui utilisent des cétones, comme un des deux partenaires, contournent ce problème de symétrie.

Des études théoriques ont tout d'abord décrit ce processus comme un mécanisme de type $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ concerté mais asynchrone, traduisant la formation plus avancée de la liaison entre l'oléfine et le carbonyle du cétène.⁵² Des études plus récentes, notamment celle de Pericàs, Moyano et col., ont permis une meilleure compréhension du mécanisme.⁵³ Ce dernier serait plutôt de type $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_s)]$ (comme déjà envisagé par Baldwin) et permettrait de mieux rationaliser les observations sur la grande chimio-, régio- et stéréosélectivité de la réaction.⁵⁴

Les cétones présentent deux orbitales π orthogonales au niveau du carbone central. Cela permet un recouvrement supplémentaire entre les orbitales d'un alcène nucléophile et celles du cétène, puisque les orbitales du carbonyle interviennent aussi.

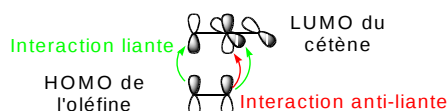


Schéma 18 : Interaction entre les orbitales d'un cétène et d'une oléfine.

Ce mécanisme concerté asynchrone conduit à la formation précoce de la liaison C_1-C_4 , induisant l'apparition de charges partielles au niveau de l'état de transition.

⁵² Burke, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3149-3155.

⁵³ (a) Valenti, E.; Pericàs, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3582-3593. (b) Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1754-1756.

⁵⁴ (a) Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4868-4873. (b) Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4874-4879.

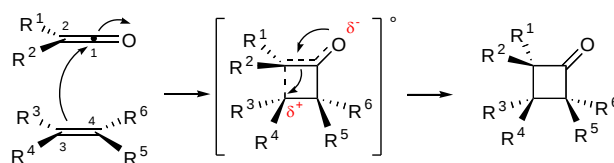


Schéma 19 : Cycloaddition concertée asynchrone.

Les différents substituants R_1 - R_6 ont donc une grande influence sur la réaction. Le dichlorocétène ($R_1 = R_2 = \text{Cl}$) est par exemple beaucoup plus réactif, car plus électrophile que son analogue non chloré, le simple cétoné ($R_1 = R_2 = \text{H}$). L'oléfine réagira au contraire, d'autant plus facilement que les groupements R_3 et R_4 pourront stabiliser la charge δ^+ et seront donc électro-donneurs.

Dans le cas du méthylcyclohexène **52**, la seule présence du groupement méthyle permet d'obtenir une meilleure stabilisation de la charge partielle positive. Une régiosélectivité de 4:1 est alors observée pour la cycloaddition sur ce substrat (Schéma 20).⁵⁵ Lorsque la charge peut être stabilisée par effet mésomère, la sélectivité est souvent totale. Le cyclohexadiène **53** et l'éther d'énol silylé **54** ne conduisent par exemple qu'à un seul régioisomère.⁵⁶

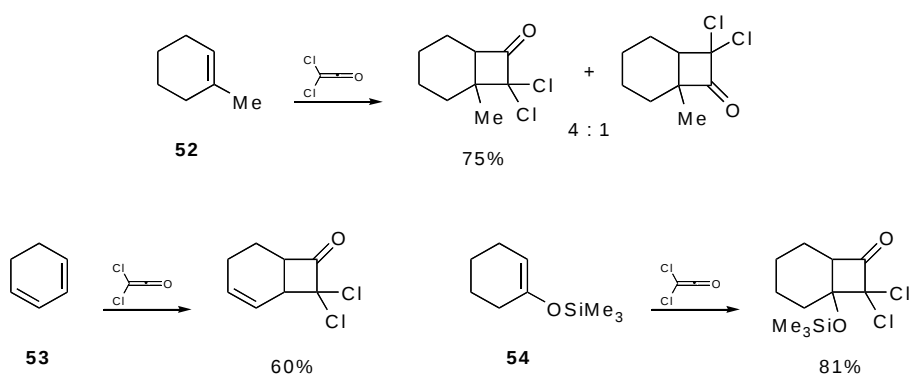


Schéma 20 : Régiosélectivité avec différents groupements.

Des travaux réalisés par Hassner et col. tendent aussi à montrer de manière expérimentale que cette réaction est asynchrone grâce à des exemples où une justification par

⁵⁵ Bak, D. A.; Brady, W. T. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 107-110.

⁵⁶ (a) Ghosez, L.; Montaigne, R.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Mollet, P. *Tetrahedron* **1971**, 27, 615-633.
(b) Krepski, L. R.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3173-3179.

contrôle orbitalaire de la réaction est plus difficilement envisageable.⁵⁷ La réaction du 2-cholestène **55** avec le dichlorocétène conduit presque exclusivement au produit de cycloaddition sur la face inférieure moins encombrée, et avec le carbonyle situé en position axiale. De même, si l'alcène utilisé est le 4-*tert*-butylcyclohexène **56**, un mélange (3/2) des deux produits avec le carbonyle en position axiale, est obtenu préférentiellement (87/13) par rapport aux deux autres isomères (carbonyles en position équatoriale).

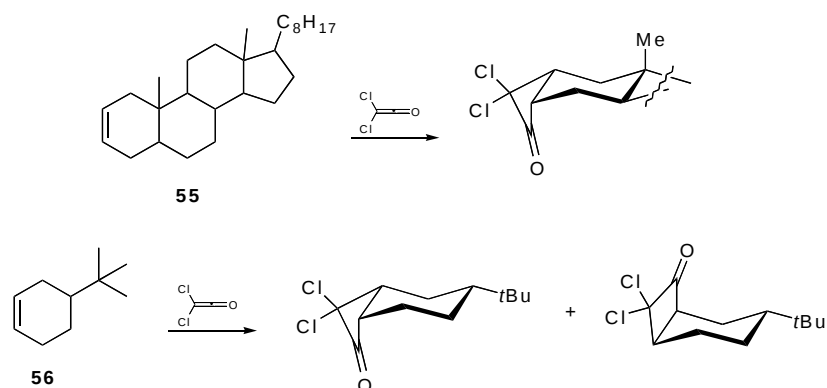


Schéma 21 : Régiosélectivité de la cycloaddition traduisant l'asynchronisme.

La formation précoce de la liaison C₁-C₄ pourrait être schématiquement rapprochée d'une attaque nucléophile de l'oléfine sur le centre électrophile du cétène, se faisant préférentiellement de façon axiale.

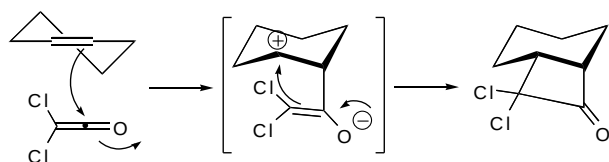


Schéma 22 : Mécanisme schématique de la cycloaddition par attaque nucléophile sur le cétène.

Si la réaction de cycloaddition [2+2] se produisait sans un certain asynchronisme, il n'y aurait probablement pas une aussi grande régiosélectivité, étant donné la très faible différenciation électronique des deux carbones de ces alcènes.

⁵⁷ (a) Hassner, A.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1376-1379. (b) Hassner, A.; Fletcher, V. R.; Hamonlo, D. P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 264-265. (c) Fletcher, V. R.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *13*, 1071-1074.

Ces exemples illustrent le fait que la réaction soit asynchrone avec formation plus avancée de la liaison C₁-C₄, et apparition de charges partielles. Cependant, les calculs théoriques montrent que la réaction de cycloaddition reste concertée. Un indice en ce sens est apporté par la cycloaddition sur les éthers d'énols *Z*-**57** et *E*-**58** (Schéma 23). Différents mélanges d'isomères ont été soumis à la réaction avec le dichlorocétène et ont conduit à des mélanges de cycloadduits isomères, dans des rapports identiques à ceux des produits de départ.^{56b}

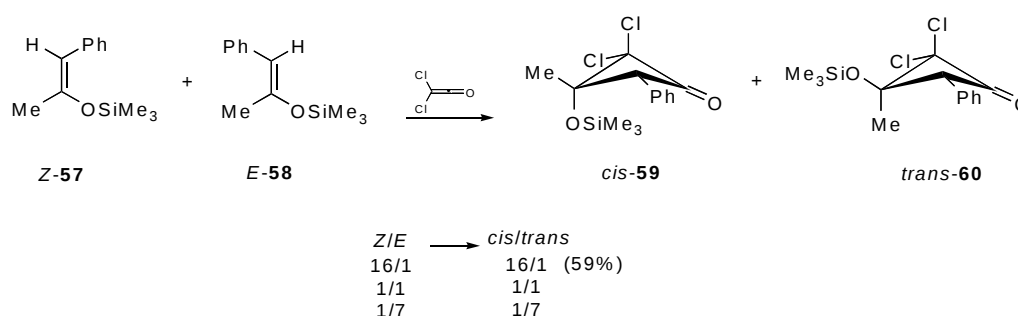


Schéma 23 : Conservation du rapport de stéréoisomères; réaction concertée.

Dans une cyclisation en deux étapes, une rotation de la liaison C₃-C₄ serait possible et pourrait conduire à une isomérisation vers le produit le plus stable, et non à la conservation du rapport initial. La réaction ne passe donc vraisemblablement pas par un intermédiaire zwitterionique pur.

La grande chimiosélectivité de la réaction peut aussi être illustrée par des exemples simples. La réaction du dichlorocétène (et identiquement du méthylchlorocétène) sur les composés **61** ne conduit par cycloaddition qu'à la réaction sur l'éther d'énol, bien que trisubstitué, au détriment de l'oléfine disubstituée.⁵⁸

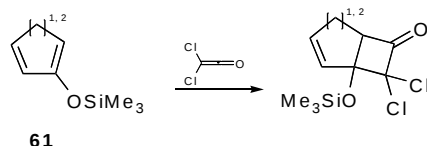


Schéma 24 : Chimiosélectivité de la cycloaddition.

De plus lorsqu'un éther d'énol se trouve conjugué avec d'autres doubles liaisons, comme pour **62**, la cycloaddition a lieu sur la dernière double liaison.

⁵⁸ Brady, W. T.; Lloyd, R. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1322-1326.

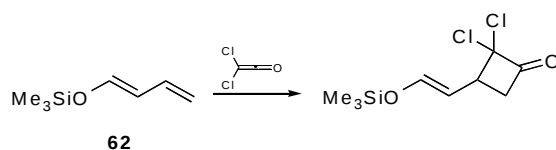


Schéma 25 : Cycloaddition sur un éther d'énol conjugué.

Les cétènes permettent donc d'obtenir différentes cyclobutanones de façon hautement régio-, chimio-, et éventuellement stéréosélective. Plusieurs méthodes ont été utilisées pour obtenir ces produits sous leur forme énantiomériquement enrichie.

II.B.2.b. Obtention de cyclobutanones chirales à partir de cétènes.

L'utilisation de la réaction de cycloaddition de cétènes sur des substrats achiraux conduit à la formation du mélange racémique de cyclobutanones, qui peuvent ensuite subir un dédoublement pour obtenir des composés énantiomériquement enrichis.

La chlorocyclobutanone énantiopure (+)-**63**, provient du dédoublement du mélange racémique (±)-**63** selon la procédure ci dessous :

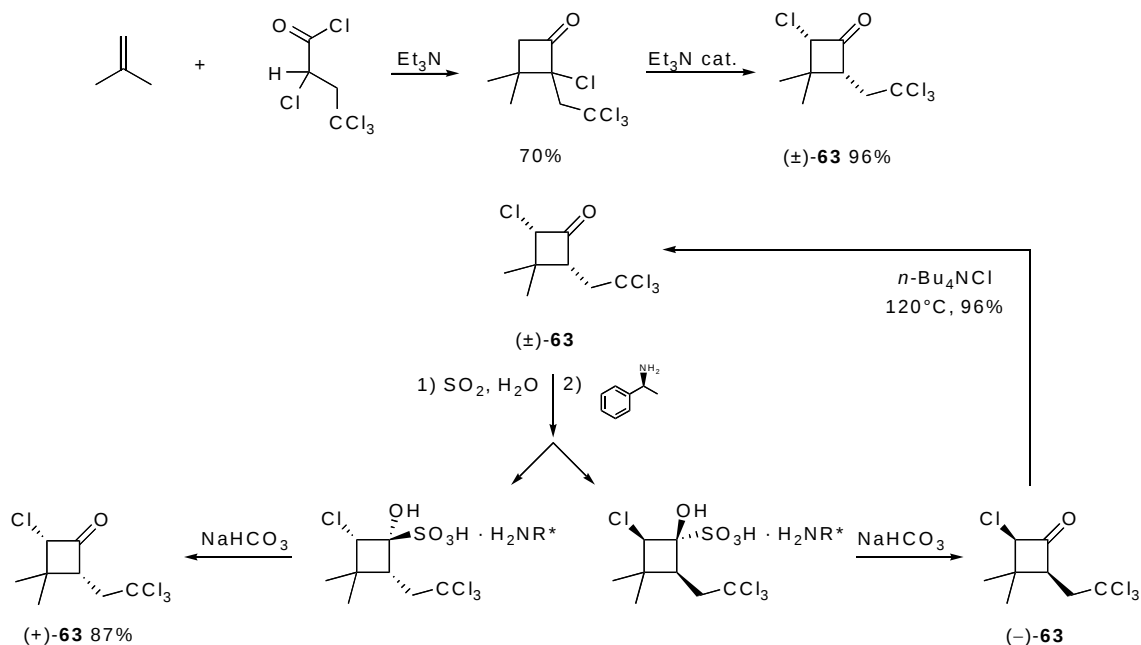


Schéma 26 : Dédoublement de racémique.

Même si dans ce cas l'énantiomère non désiré peut être recyclé, il est préférable de pouvoir limiter le nombre d'étapes en n'obtenant que l'isomère souhaité au cours de la réaction de cycloaddition.

L'utilisation de substrats de départ chiraux présentant déjà au sein de leur structure la configuration adéquate permet notamment de répondre au principe d'économie d'atomes. Dans certains cas, les deux partenaires peuvent être présent au sein d'un même composé et conduire à une cycloaddition intramoléculaire.

Le chlorure d'acide chiral **64** subit une déhydrochloration, en présence de triéthylamine, pour conduire au cétène correspondant. Celui-ci donne alors lieu à la cycloaddition pour former les bicycles **65** et **66**, dans un rapport diastéréoisomérique de 3.4:1 avec un rendement de 70%.⁵⁹ L'isomère majoritaire a ensuite été utilisé dans une synthèse du (+)-grandisol (**1**).

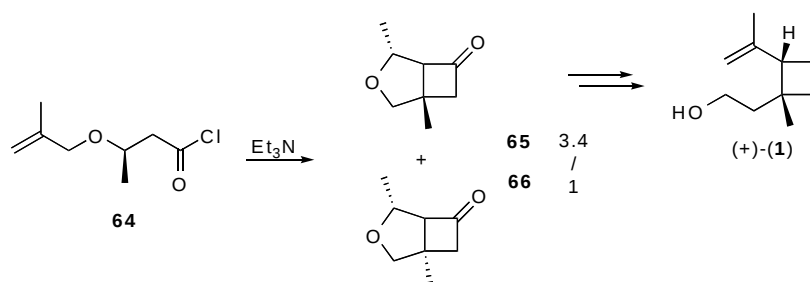


Schéma 27 : Cycloaddition intramoléculaire d'un cétène.

Il est cependant difficile d'envisager, par cette méthode, une approche générale vers des cyclobutanones énantiopures différemment substituées.

En revanche, lorsque l'oléfine que l'on veut faire réagir est achirale, et moyennant la présence d'un point d'ancrage tel qu'un atome d'oxygène, l'induction par différent auxiliaire chiraux a été utilisée de façon efficace. Quelques exemples d'éthers d'énols porteurs d'un auxiliaire chiral sont présentés ci-dessous (Schéma 28).^{60, 61, 62}

⁵⁹ Mori, K.; Miyake, M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2229-2239.

⁶⁰ Greene, A. E.; Charbonnier, F.; Luche, M.-J.; Moyano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4752-4753.

⁶¹ Ganz, I.; Kunz, H. *Synthesis* **1994**, 1353-1358.

⁶² Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4739-4742.

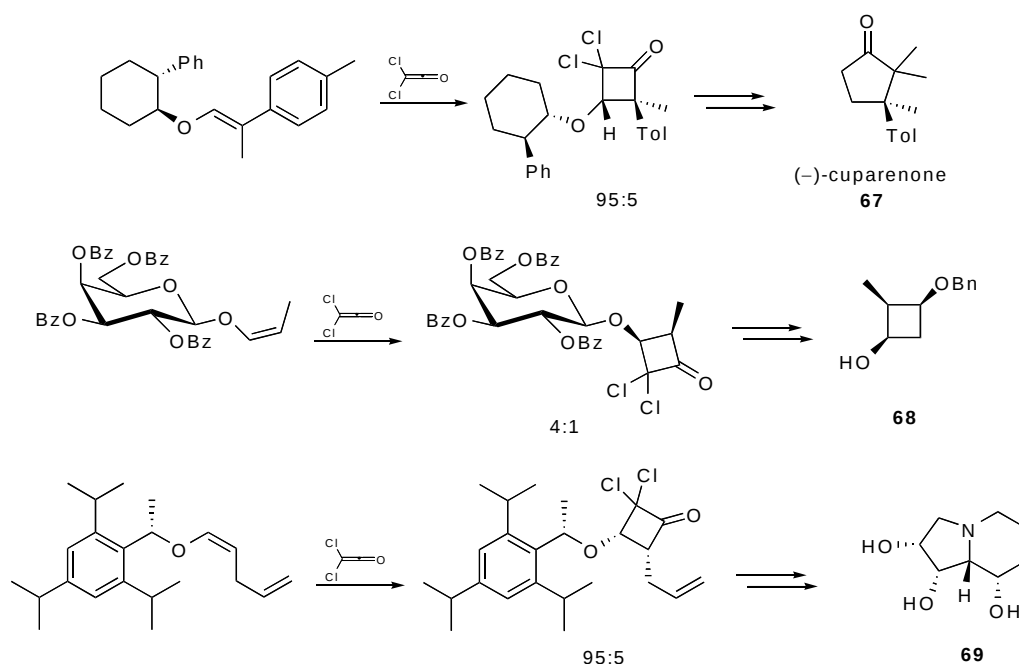


Schéma 28 : Utilisation d'auxiliaires chiraux sur des éthers d'énols.

La diastéréosélectivité est issue de la différenciation des deux faces de l'oléfine en raison de l'encombrement préférentiel d'une face.

Il est aussi envisageable d'obtenir la cycloaddition à partir de cétènes portant l'auxiliaire chiral. Cependant, un seul exemple décrit ce type de réaction avec un excès diastéréoisomérique moyen.⁶³

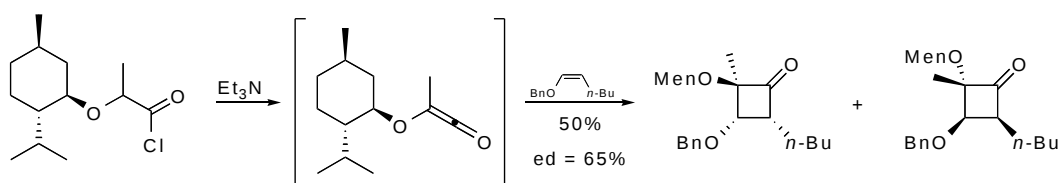


Schéma 29 : Utilisation d'un cétène porteur d'un auxiliaire chiral.

Par ailleurs, l'utilisation du groupement menthyl rend difficile la coupure de l'auxiliaire chiral, si l'oxygène doit être conservé.

II.B.2.c. Cycloadditions [2+2] sur des sels de cétènes iminiums.

⁶³ Fräter, G.; Müller, U.; Günter, W. *Helv. Chim. Acta.* **1986**, 69, 1858- 1861.

Ces espèces sont plus électrophiles que les cétènes, et peuvent réagir avec des alcènes peu nucléophiles. Ils présentent l'avantage de ne pas dimériser, contrairement aux cétènes. Cependant la cyclisation à partir des sels de cétènes iminiums n'est pas concertée. Elle se déroule en plusieurs temps et peut conduire à la perte de la pureté stéréochimique de l'oléfine de départ. Enfin, une isomérisation supplémentaire peut aussi se produire au cours de l'hydrolyse de l'iminium résultant, comme dans le cas du mélange **70** (Schéma 30).⁶⁴

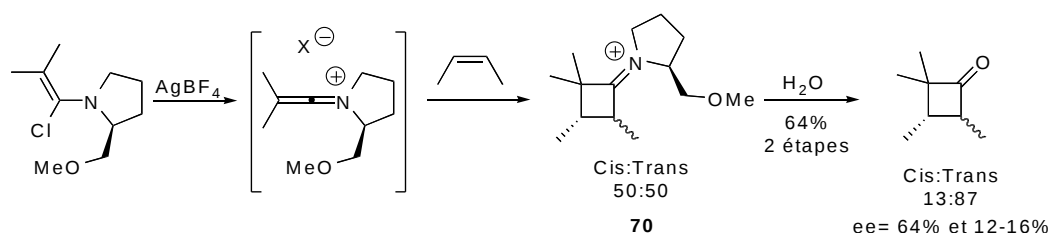


Schéma 30 : Perte de la pureté stéréochimique de l'oléfine de départ.

Lorsque l'amine est disymétrique et que l'autre partie est aussi disymétrique, deux cétènes iminiums diastéréoisomères peuvent être formés. L'utilisation d'une amine de symétrie C_2 permet de contourner ce problème et conduit à une bonne sélectivité de cycloaddition.⁶⁵

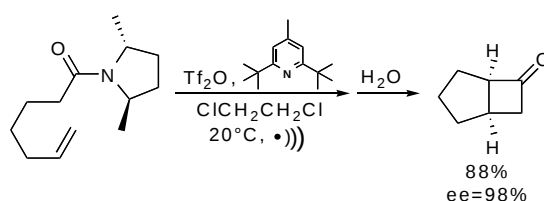


Schéma 31 : Utilisation d'une amine possédant un axe de symétrie C_2 .

Il est aussi possible d'intégrer l'élément de chiralité sur la chaîne arborant la double liaison et d'utiliser alors une amine achirale avec une très bonne sélectivité.⁶⁶

⁶⁴ Saimoto, H.; Houge, C.; Hesbain-Frisque, A.-M.; Mockel, A.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2251-2254.

⁶⁵ Chen, L.-Y.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4467-4470.

⁶⁶ Adam, J.-M.; Ghosez, L.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2728-2730.

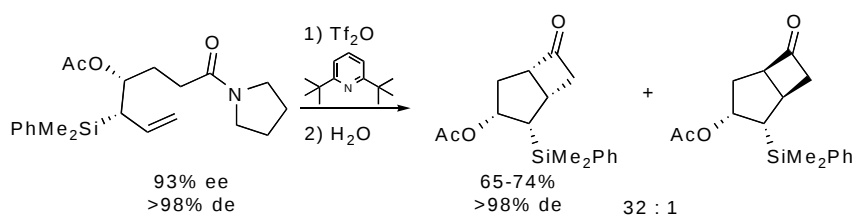


Schéma 32 : Utilisation d'une amine achirale.

Les sels de cétènes iminiums sont des outils de préparation de cyclobutanones qui peuvent être efficaces pour les cyclisations intramoléculaires mais présentent le désavantage de conduire à des réactions d'épimérisation dans le cas où l'alcène est 1,2-disubstitué.

II.B.3. Cyclisations [2+2] catalysées.

L'utilisation de catalyseurs métalliques ou d'acides de Lewis permet d'obtenir une cyclisation entre deux oléfines thermiquement non réactives et éventuellement l'induction d'une chiralité par ce catalyseur. Généralement, un carbonyle α,β -insaturé est rendu plus électrophile et subit alors une attaque par une oléfine portant un hétéroatome.

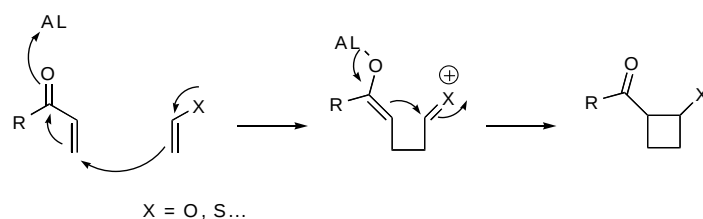


Schéma 33 : Mécanisme général des cyclisations thermiques catalysées.

Ce type de réaction est donc plutôt à considérer comme une cyclisation et non une cycloaddition [2+2] qui sous-entend un mécanisme concerté.

Le méthylidène dithiolane **72** permet par exemple, par catalyse au chlorure de diméthylaluminium, d'obtenir le produit de cyclisation sur le lactame bicyclique **71** (dérivé du (S)-phenylglycinol), avec de bons rendements avec une sélectivité faciale totale.⁶⁷

⁶⁷ Meyers, A. I.; Tschantz, M. A.; Brengel, G. P. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4359-4362.

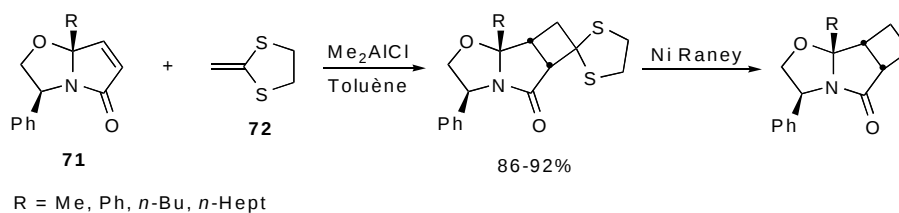


Schéma 34 : Cycloaddition de thioacétal de cétène catalysée par un sel d'aluminium.

Après réduction du thioacétal, le cyclobutane obtenu a été utilisé pour synthétiser un analogue de GABA (non représenté).

La recherche de nouveaux composés biologiquement actifs est un moteur pour la recherche de méthodes de synthèse innovantes. L'étude de nouveaux analogues de nucléoside et en particulier d'analogues de l'oxetanocin-A a par exemple nécessité le développement de méthode efficace pour la synthèse de cyclobutanes polysubstitués. Contrairement au cas des réactions photochimiques, l'emploi de composés portant deux auxiliaires agissant de façon synergique a été utilisé très efficacement pour la synthèse de cyclobutanes *trans* 1,2-disubstitués.

La réaction de cyclisation du 1,1-diméthoxyéthylène avec le fumarate de (-)-dimenthyle **73**, et catalysée par le chlorure de diéthylaluminium conduit ainsi au *trans*-cyclobutane **74** avec une sélectivité faciale supérieure à 99%.⁶⁸

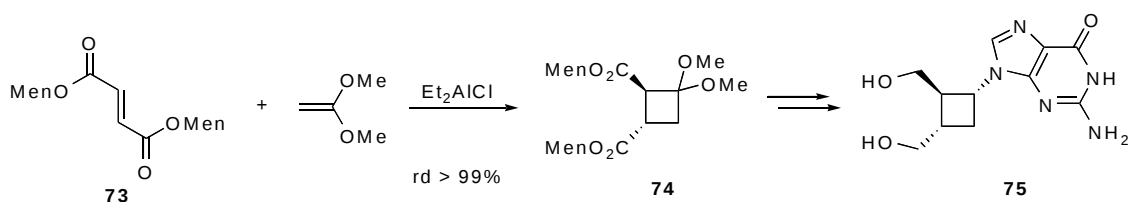


Schéma 35 : Induction synergique par deux auxiliaires.

Cette séquence réactionnelle a permis de développer une voie d'accès efficace au cyclobut-G ou lobucavir® (**75**) (voir chap.V.A.1).

Dans les cas précédemment présentés, les substrats portent une quantité stoechiométrique (ou plus) d'inducteur. Une méthode moins coûteuse en matériel énantiopur

⁶⁸ Ahmad, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6997-7000.

et utilisant de plus faibles quantités de métaux est la réalisation de la réaction par catalyse asymétrique.

Par exemple, le complexe entre l'analogue du TADDOL **77** et le dichlorodiisopropoxytitanane catalyse de façon efficace la réaction entre le 1,1-bis-(methylthio)éthylène et des alcènes conjugués de type **76**.⁶⁹ Le cyclobutane **78** a été utilisé dans une nouvelle synthèse du (+)-grandisol (**1**).

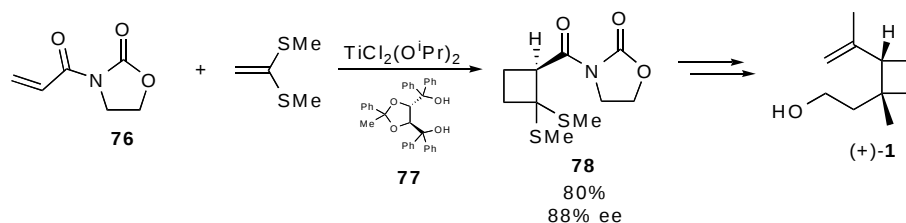


Schéma 36 : Cycloaddition catalysée par un complexe de titane chiral.

Corey et col. ont aussi utilisé un complexe chiral à base d'aluminium: le bromure d'aluminium complexé avec une oxazaborolidine. L'atome de bore semble être l'acide de Lewis activant le carbonyle. Ce complexe avait déjà été employé dans la catalyse asymétrique de cycloadditions de Diels-Alder.⁷⁰ Par réaction entre des éthers d'énols cycliques et des esters α,β -insaturés, les cyclobutanes correspondants ont ainsi été obtenus avec de très bons rendements et des sélectivités très élevées.⁷¹

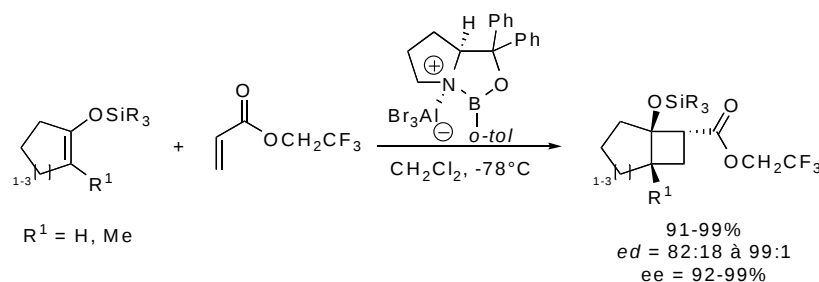


Schéma 37 : Cycloaddition catalysée par un complexe entre AlBr_3 et une oxazaborolidine chirale.

Le mécanisme non concerté postulé pour cette réaction explique peut-être l'utilisation préférentielle d'éthers d'énols cycliques, au détriment d'éthers d'énols linéaires qui pourraient

⁶⁹ Narasaka, K.; Kusama, H.; Hayashi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1991**, 64, 1471-1478.

⁷⁰ Liu, D.; Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1498-1499.

⁷¹ Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12686-12687.

conduire à une isomérisation de l'intermédiaire chargé. Cependant aucun élément n'est mentionné pour confirmer ou infirmer cette hypothèse dans cette publication.

Récemment, un exemple d'organocatalyse asymétrique a aussi démontré son efficacité pour la synthèse de cyclobutanes chiraux. Le mécanisme postulé est un mécanisme en plusieurs étapes, faisant intervenir une amine chirale et un acide de Brønsted. Par réaction avec l'acyloxyacroléine **79**, l'amine produit une imine qui est protonée par l'acide. Cette espèce hautement électrophile est alors attaquée par l'oléfine, générant une charge positive qui conduit à la cyclisation par attaque de l'énamine.⁷²

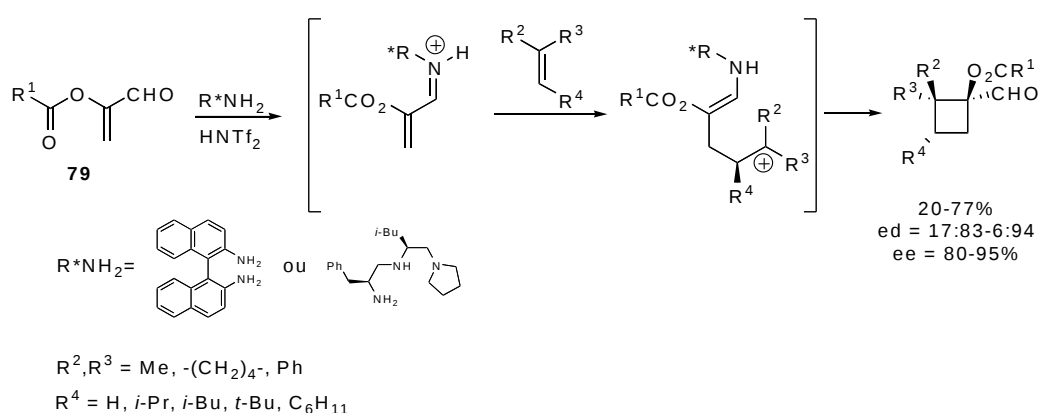


Schéma 38 : Préparation de cyclobutanes par organocatalyse asymétrique.

Des cyclobutanes ont ainsi été générés avec une diastéréosélectivité et une énantiosélectivité élevées, avec formation simultanée de deux centres quaternaires. Cependant, le passage par une espèce carbocationique ne permet pas de contrôler la position relative des groupements R^2 et R^3 .

II.C. Par expansion de cycles à partir de cyclopropanes

La tension de cycle inhérente aux petits cycles confère aux cyclopropanes une forte aptitude à l'expansion vers des cycles de taille supérieure. Cependant, le passage d'un cycle à 3 chaînons à un cycle à 4 se produit de façon quasi isoénergétique.^{32b}

⁷² Ishihara, K.; Nakano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8930-8931.

II.C.1. Expansion de cyclopropanols

La génération d'un centre fortement électrophile en α du carbone C1 du cyclopropane conduit à la migration d'une des liaisons σ du cycle selon un mécanisme de type Wagner-Meerwein.

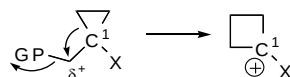


Schéma 39 : Expansion générale de cyclopropanes en cyclobutanes.

Le cyclobutane correspondant est ainsi généré et possède une charge positive sur le carbone C1 qui peut être stabilisé par la présence d'un hétéroatome porté par ce carbone. Cet hétéroatome, généralement un oxygène, favorise aussi la migration de la liaison en « poussant » cette liaison σ (effet « push-pull »).

Corey et col. ont par exemple utilisé le cyclopropane **80** généré par une réaction de Kulinkovich pour conduire au cyclobutane **82** avec 90% de rendement.⁷³

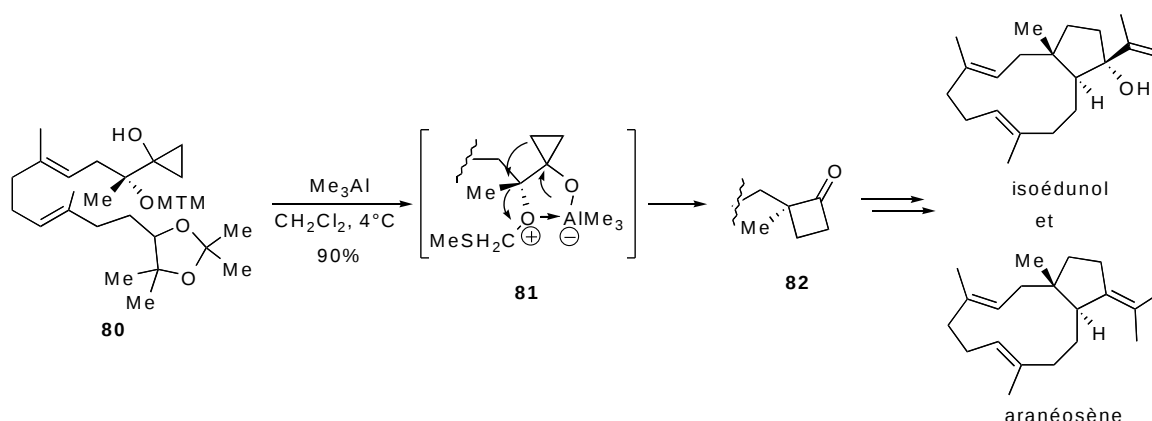


Schéma 40 : Expansion de cyclopropanol induite par Me_3Al .

L'activation de l'éther de méthylthiométhyle (MTM) par l'acide de Lewis (Me_3Al) conduit à la cyclobutanone **82** par un réarrangement concerté de **81**. L'isoédunol et l'aranéosène ont ensuite été préparés à partir de cet intermédiaire **82**. La configuration du carbone asymétrique possédant le groupement oxygéné partant est importante puisqu'elle fixe celle du centre asymétrique formé par inversion de configuration.

⁷³ Kingsbury, J. S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13813-13815.

Les cyclobutanones **87** et **88**, dont le carbone asymétrique en α du carbonyle possèdent des configurations opposées, ont pu être obtenues à partir des deux alcools **85** et **86**. Par réaction entre l'anion de l'oxathiane **83** et l'aldéhyde **84**, les deux cyclopropanes diastéréoisomères **85** et **86** séparables, ont été obtenus dans un rapport 1:1, avec un rendement de 73%. Leur mésylation suivie de la libération de la fonction hydroxyle tertiaire, en milieu acide, conduit au réarrangement et à la formation de **87** et **88** à partir de **85** et **86** respectivement.⁷⁴

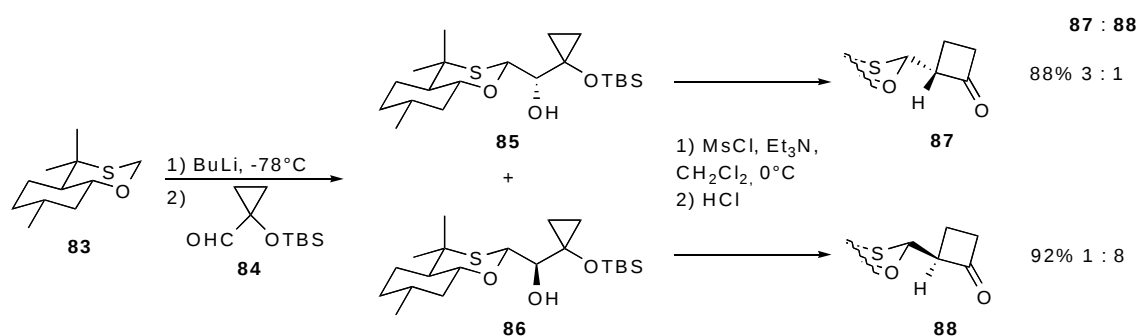


Schéma 41

Cette méthode décrite comme une voie d'accès « pratique » aux cyclobutanes permet d'obtenir les deux antipodes d'un cyclobutane α -monosubstitué. Cependant, il est auparavant nécessaire de préparer les deux alcools **85** et **86**, obtenus de manière non sélective et donc avec un rendement faible.

Les groupements oxygénés adjacents aux cyclopropanes ne sont cependant pas les seuls à être utilisés pour générer la charge positive. Il est aussi possible de la former à partir d'un complexe π -allyle. La chiralité peut alors être introduite par des ligands chiraux du métal, conduisant à la différenciation des deux faces du substrat achiral. Trost et col. ont utilisé cette stratégie pour accéder à différentes cyclobutanones α -gem-disubstituées par catalyse au palladium, en présence d'un ligand chiral et d'une base, la tétraméthylguanidine (TMG).⁷⁵

⁷⁴ Nemoto, H.; Ishibashi, H.; Mori, M.; Fujita, S.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2835-2840.

⁷⁵ Trost, B. M.; Yasukata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7162-7163.

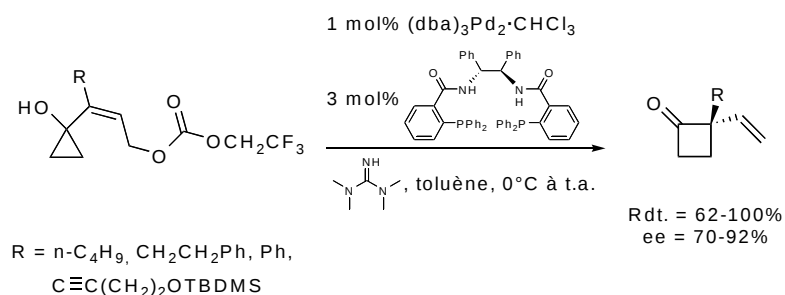


Schéma 42: Expansion induite par la formation d'un complexe π -allyl en α du cyclopropanol.

Une autre méthodologie proche, développée par Toste et col., utilise des alkynylcyclopropanols **89** et une expansion catalysée à l'or. La réaction est stéréospécifique mais n'a pour le moment pas été appliquée de manière énantiosélective.⁷⁶

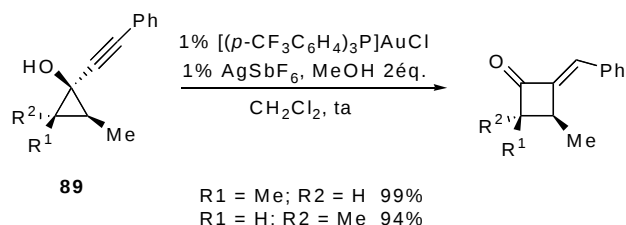


Schéma 43: Expansion d'alkynylcyclopropanols.

Il existe aussi des méthodes pour accéder à des cyclobutanes chiraux par transformation d'alkylidèncyclopropanes.

II.C.2. Expansion d'alkylidèncyclopropanes.

Les alkylidèncyclopropanes ont été utilisés de nombreuses fois comme précurseurs de cyclobutanes. La formation de spiro-époxydes de la double liaison permet de répondre aux exigences précédemment décrites (Schéma 39) : un hétéroatome sur le carbone C1 et un groupement partant pouvant générer une charge positive sur le carbone en α de C1.

L'époxydation de l'alkylidèncyclopropane chiral **92**, par le mCPBA, conduit par exemple à la formation d'un mélange des deux diastéréoisomères inséparables, **93** et **94**, dans un rapport 7:3 (rendement global de 90%). Ce mélange est alors soumis à l'action catalytique

⁷⁶ Markham, J. P.; Staben, S. T. Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9708-9709.

(1%) d'iodure de lithium, qui conduit à l'expansion de cycle de manière quantitative. Trois produits **95**, **96** et **97** sont formés; seul le produit minoritaire a pu être isolé.⁷⁷

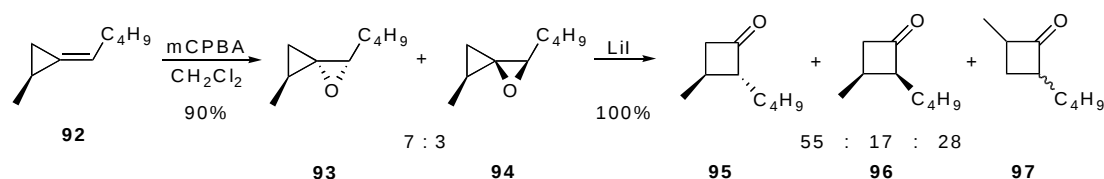


Schéma 44 : Expansion d'alkylidèncyclopropane par époxydation, et activation par LiI.

L'utilisation de cyclopropanes achiraux, époxydés de façon asymétrique par des réactifs de type Jacobsen ou par un dioxirane chiral (généré *in situ* par oxydation à l'oxone d'une cétone chirale en quantité catalytique), suivie d'une expansion de cycle a été décrite pour accéder efficacement à des cyclobutanones chirales.⁷⁸ L'époxydation de Sharpless des alkylidèncyclopropanes **98** conduit aussi à des oxaspiropentanes qui se réarrangent spontanément dans les conditions de réaction pour conduire aux cyclobutanones chirales **99** ou **100**, avec de bons excès énantiomériques (Schéma 45).⁷⁹

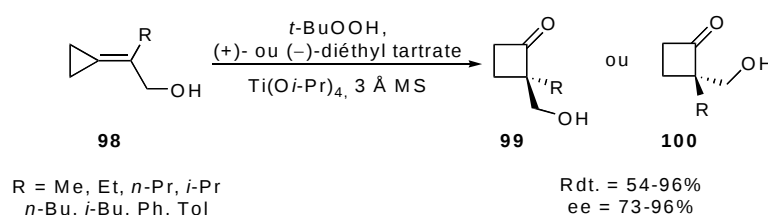


Schéma 45 : Époxydation asymétrique d'alkylidèncyclopropanes et expansion de cycle.

Cette méthode permet d'accéder aux deux énantiomères puisque les époxydes correspondants peuvent être générés sélectivement à partir de (+)- ou (-)-tartrate.

De Meijere et col. proposent eux une stratégie intéressante d'insertion d'une molécule de monoxyde de carbone, par catalyse au cobalt, dans un alkylidèncyclopropane racémique conduisant aux alkylidèncyclobutanones racémiques correspondantes.⁸⁰

⁷⁷ Chevtchouk, T.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1011-1014.

⁷⁸ (a) Nemoto, H.; Yoshida, M.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 907-910. (b) Yoshida, M.; Ismail, M. A.-H.; Nemoto, H.; Ihara, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2629-2635.

⁷⁹ Nemoto, H.; Ishibashi, H.; Nagamochi, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1757-1712.

⁸⁰ Kurahashi, T.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7881-7884.

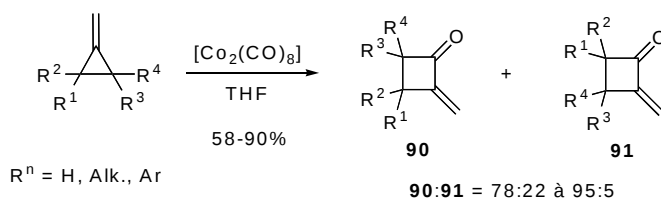


Schéma 46 : Cyclisation [3+1] de méthylidèncyclopropanes avec du monoxyde de carbone.

Il est aussi possible d'obtenir des cyclobutanes par différents types de cyclisations intramoléculaires.

II.D. Par cyclisations.

Des cyclobutanes peuvent être obtenus à partir de différents dérivés de sucres, par la combinaison d'une ouverture du cycle et de la cyclisation de l'intermédiaire obtenu.

II.D.1. Par ouverture-cyclisation.

Paquette et col. se sont intéressés à l'étude de la transformation de vinyl furanosides en cyclobutanes chiraux.⁸¹ L'action de zirconocène conduit à l'ouverture de vinyl furanosides et les composés formés cyclisent directement en produisant des cyclobutanols. A partir de différentes molécules du pool chirale, il leur a ainsi été possible d'obtenir les deux antipodes du cyclobutanol **101**.

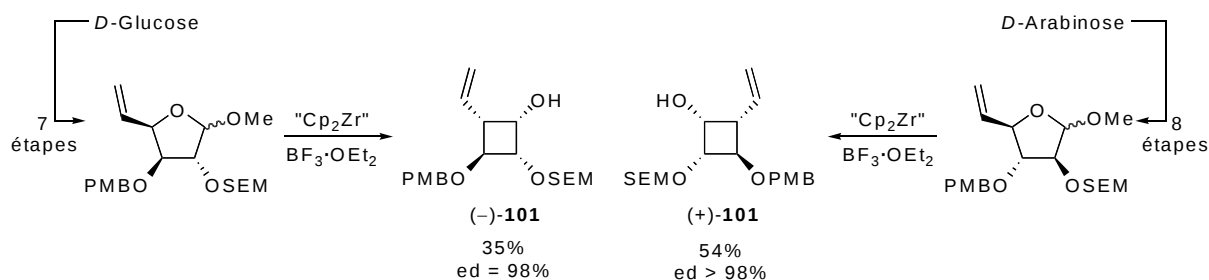


Schéma 47 : Obtention des cyclobutanols (+)-**101** et (-)-**101** par ouverture-cyclisation.

⁸¹ Paquette, L. A.; Cunière, N. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1927-1929.

Une application de cette méthodologie a consisté en la préparation d'intermédiaires pour la synthèse du cœur de la pestalotiopsine A (**11**).⁸² A partir de l'acétonide du *D*-glycéraldéhyde, les deux énantiomères de **102** ont été obtenus en 9 et 11 étapes pour (+)-**102** et (–)-**102** respectivement, par modification d'un intermédiaire commun.

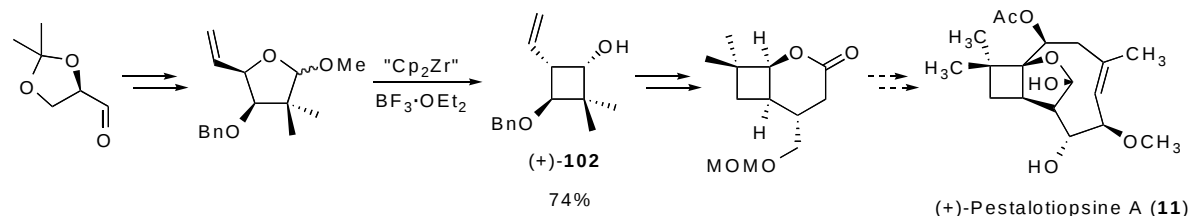


Schéma 48 : Approche de la (+)-pestalotiopsine A par transformation de vinyl furanosides.

La configuration absolue de la (+)-pestalotiopsine A n'étant à ce moment là pas encore connue, il était donc intéressant de pouvoir accéder aux deux énantiomères de l'intermédiaire **102**. Bien que ce problème d'accès aux deux antipodes d'une molécule soit souvent un inconvénient majeur de l'utilisation du pool chirale, il a pu être contourné dans ce cas, moyennant un nombre important d'étapes (9 et 11).

Les vinyl, mais aussi les alkynyl furanosides, ont été utilisés par Aurecochea et col. pour la synthèse de cyclobutanes chiraux polysubstitués.⁸³ Cette méthodologie initialement dessinée pour la formation de cyclopentane, consiste à générer le complexe allénique **104** par action de Pd(0) sur le substrat **103**. Cet intermédiaire est ensuite transmétallé par SmI₂ pour donner l'équilibre entre **105** et **106**. La cyclisation conduit enfin au cyclobutanol attendu.

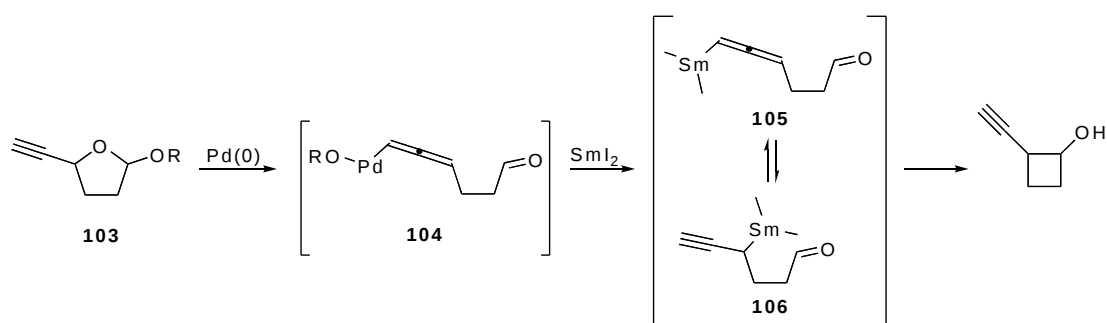


Schéma 49 : Mécanisme proposé de la réaction induite par le couple Pd(0)/SmI₂.

La réaction a été appliquée aux substrats **107** et **108** avec un rendement faible pour l'alkynyl furanoside et moyen pour le vinyl furanoside.

⁸² (a) Paquette, L. A.; Parker, G. D.; Tei, T.; Dong, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7125-7134. (b) Dong, S.; Parker, G. D.; Tei, T.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2429-2431.

⁸³ Aurecochea, J. M.; López, B.; Arrate, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6493-6501.

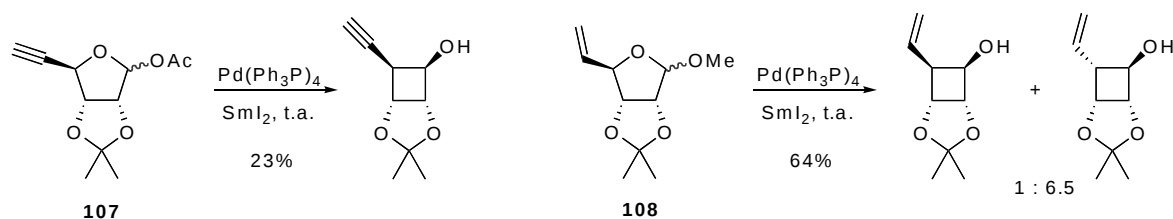


Schéma 50 : Application de la réaction induite par le couple Pd(0)/SmI₂.

Il est aussi possible d'utiliser des stratégies proches qui consistent tout d'abord à produire un composé acyclique isolable à partir du même type de furanosides. La cyclisation intramoléculaire pour donner un cyclobutane n'est alors mise en œuvre que dans un deuxième temps.

II.D.2. Par ouverture et cyclisation en deux étapes.

Procter et col. ont développé une cyclisation intramoléculaire de l'aldéhyde **110**, obtenu en 4 étapes à partir de la lactone énantiopure **109**. Après optimisation, les cyclobutanes **111** et **112** ont pu être obtenus avec des rendements de 52% et 22% respectivement.⁸⁴

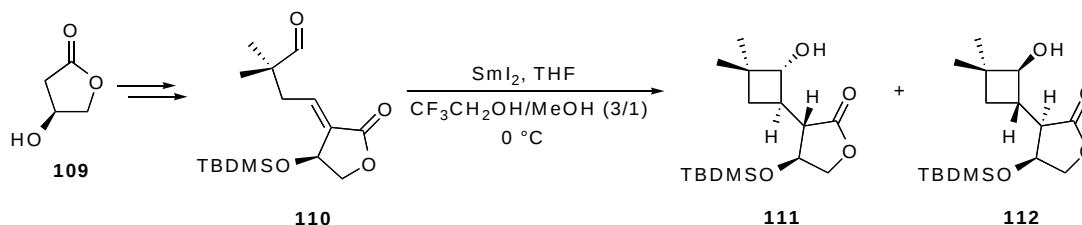


Schéma 51 : Cyclisation intramoléculaire conjuguée.

Le produit majoritaire a ensuite pu être dérivé en un intermédiaire avancé **113** pour la synthèse de la (+)-pestalotiopsine A (**11**).

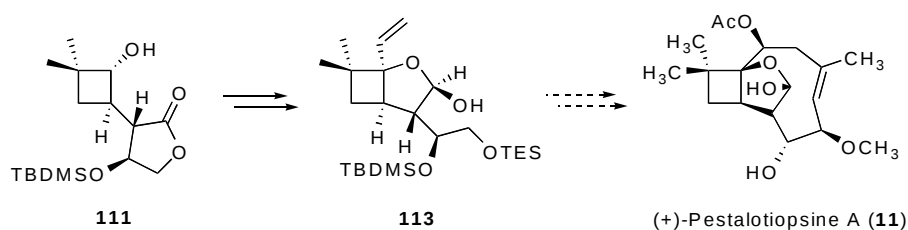


Schéma 52 : Approche de la pestalotiopsine A (**11**).

⁸⁴ Edmonds, D. J.; Muir, K. W.; Procter, D. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3190-3198.

Récemment, le même groupe a aussi utilisé l'intermédiaire **111** pour accéder à un analogue *O*-méthylé de ce produit naturel.⁸⁵

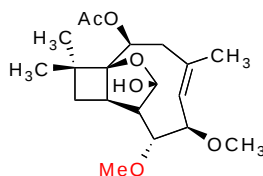


Figure 27 : Analogue *O*-méthylé de la (+)-pestalotiopsine A.

La complexité apportée par les carbohydrates a aussi été mise à profit pour la synthèse de composés dicarbonylés pouvant subir une cyclisation par une réaction de type pinacolique. Williams et col. ont utilisé le SmI_2 pour ce type de réactions, afin d'accéder à des cyclobutanes chiraux polysubstitués. A partir du composé **114** (obtenu par transformation du *D*-ribose), les dicétones **115** ont été préparées en 2 étapes, puis soumises à l'action du SmI_2 . Les cyclobutanes diols **116** ont ainsi été obtenus avec des rendements faibles à moyens.⁸⁶

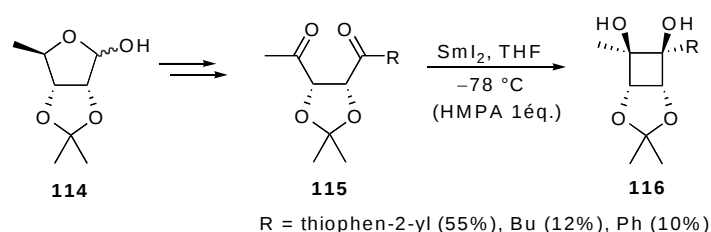


Schéma 53 : Cyclisation pinacolique induite par SmI_2 .

Outre l'iodure de samarium, d'autres réactifs ont aussi permis d'obtenir des cyclobutanes chiraux par cyclisation de chaînes ouvertes.

II.D.3. Autres cyclisations.

Ces autres réactions de cyclisation pour accéder à des cyclobutanes ont été étudiées de manière sporadique.

Orena et col. ont obtenu les deux lactames iodés diastéréoisomères **117** et **118**, à partir du même intermédiaire, en 7 étapes à partir de la (*R*)-phényléthylamine. Par déprotonation

⁸⁵ Baker, T. M.; Edmonds, D. J.; Hamilton, D.; O'Brien, C. J.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5631-5633.

⁸⁶ Williams, D. B. G.; Caddy, J.; Blann, K. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 1301-1309.

avec LiHMDS et cyclisation, les produits **119** et **120** ont été obtenus avec 83% et 85% de rendement respectivement.⁸⁷ Ces composés ont ensuite été transformés en acides *cis*-aminomethylcyclobutanecarboxyliques énantiomères **121** et **122**.

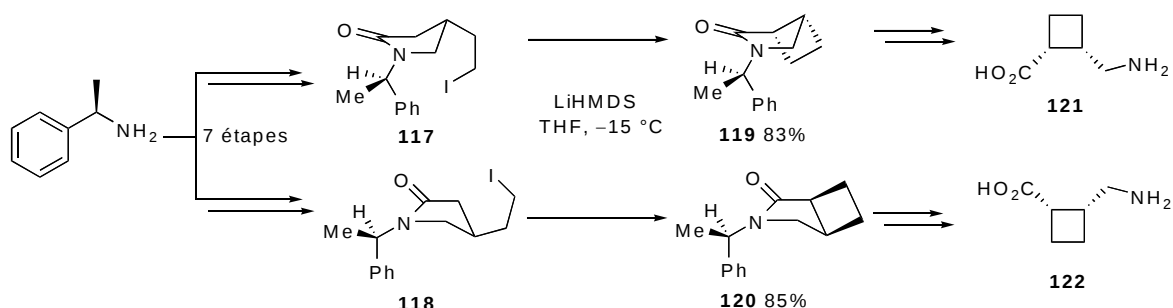


Schéma 54 : Préparation d'analogues cyclobutaniques de GABA par cyclisation intramoléculaire.

Cette méthodologie est donc efficace pour accéder à des amino acides mais ne pourrait pas être généralisée à d'autres types de composés.

II.E. Conclusion.

De façon générale, peu de méthodes sont compatibles avec une importante fonctionnalisation du cycle et peu permettent un bon contrôle de la configuration des centres stéréogènes. De plus, les différentes voies d'accès aux cyclobutanes sont généralement reliées à la présence de types de fonctionnalités particulières. Par exemple, les cycloadditions [2+2] photochimiques nécessitent presque toujours la présence de groupements électroattracteurs conjugués à une oléfine.

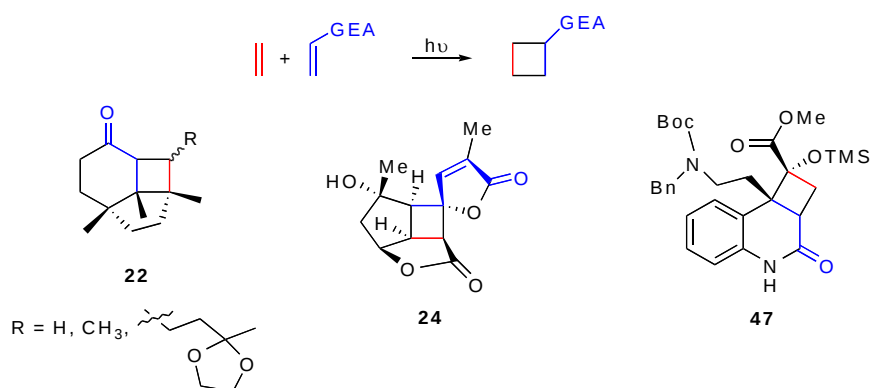


Schéma 55

⁸⁷ Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 261-270.

Les cétones réagissent en revanche plus difficilement avec des oléfines pauvres en électrons et c'est essentiellement le dichlorocétène plus réactif qui a donc été utilisé. Sur des oléfines pauvres en électrons, les cétones imminiums peuvent aussi être utilisés pour former des cyclobutanones. Cependant, avec ces réactifs la cycloaddition s'effectue de façon non concertée qui peut conduire à une perte de pureté stéréochimique.

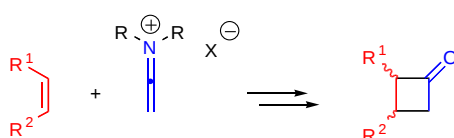


Schéma 56

Outre les réactions de cycloaddition [2+2], d'autres cyclisations entre deux oléfines peuvent avoir lieu, par catalyse asymétrique ou non. Ces dernières ne se déroulent pas de façon concertée et peuvent aussi conduire à une perte de la pureté stéréochimique de l'oléfine de départ. La méthode la plus utilisée est la cyclisation d'acétals ou de thioacétals de cétones sur des oléfines conjuguées, et catalysée par des sels métalliques, notamment d'aluminium. Les cyclobutanes alors obtenus portent des acétals ou des thioacétals qui sont des carbonyles masqués.

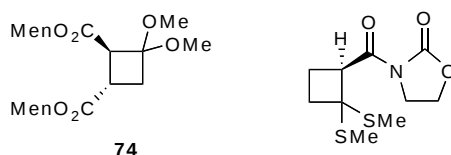


Figure 28

Ces deux dernières méthodes permettent donc d'accéder à des cyclobutanones portant des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs selon le cas.

Une autre méthode de préparation des cyclobutanones est la réaction d'expansion de cyclopropanes. La formation d'une charge positive en α du cyclopropane provoque cette expansion. Elle peut être obtenue de différentes façons telles que par la formation d'un groupement partant, d'un complexe π -allyl ou encore par ouverture d'un époxyde.

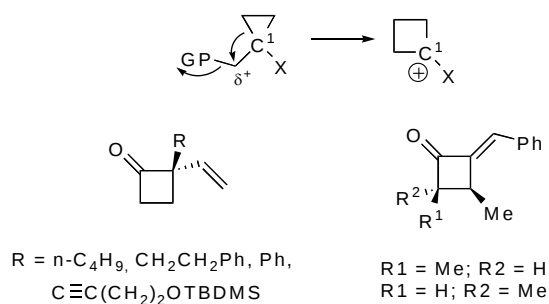


Schéma 57

Une dernière méthode plusieurs fois employée pour la synthèse de cyclobutanes chiraux polysubstitués consiste à réaliser une cyclisation intramoléculaire. Dans la majorité des cas, la fermeture se produit par addition nucléophile intramoléculaire sur un carbonyle, générant *in fine* des cyclobutanols.

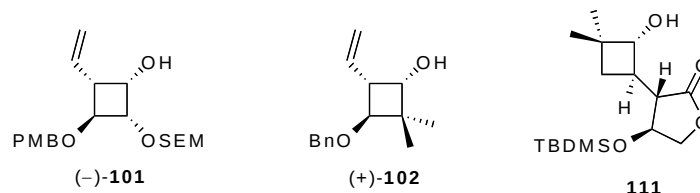


Figure 29

Il serait donc intéressant de pouvoir accéder de façon sélective à des cyclobutanes énantiopurs possédant différents types de fonctions et surtout avec des configurations relatives et absolues maîtrisées.

Compte tenu de l'expérience du laboratoire dans l'utilisation de la cycloaddition du dichlorocétène sur des éthers d'énols chiraux, il était intéressant d'étudier une voie d'accès aux cyclobutanes chiraux.

LES TRAVAUX RÉALISÉS AU LABORATOIRE

III Les travaux réalisés au laboratoire.

Les cyclobutanones sont probablement les dérivés de cyclobutanes les plus versatiles puisqu'elles ont été utilisées par de nombreux groupes, à la fois pour des réactions d'expansion de cycles, mais aussi de contraction de cycles, d'ouvertures... L'intérêt du laboratoire pour l'étude des dichlorocyclobutanones, obtenues par cycloaddition du dichlorocétène, provient de la découverte d'une expansion de cycle très sélective utilisée pour la synthèse de produits naturels.

III.A. Début de l'étude du dichlorocétène au laboratoire.

Le dichlorocétène a été utilisé pour la première fois au laboratoire en 1979 pour le développement d'une voie d'accès aux cyclopentanones, via des cyclobutanones, par une expansion de cycle au diazométhane.⁸⁸

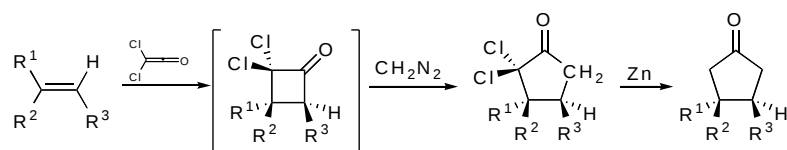


Schéma 58 : Expansion de cycle au diazométhane.

Outre la plus grande réactivité du dichlorocétène dans la réaction de cycloaddition, les dichlorocyclobutanones obtenues présentent l'avantage de subir ces réactions d'expansion de cycle avec une plus grande sélectivité que les cyclobutanones. En contrepartie, elles souffrent d'une plus grande instabilité que leurs analogues non chlorés et se dégradent dans la plupart des cas sur les différents supports de chromatographie.

Il a été montré, au laboratoire, que les cyclobutanones isolées **123**, **124** et **125** conduisent à des mélanges de cyclopentanones, de façon plus ou moins sélective (Schéma 59). Ces cyclobutanones sont issues d'une cycloaddition du dichlorocétène sur le cyclopentadiène et partiellement (**124**) ou totalement (**125**) déchlorées. Par expansion de cycle avec le diazométhane suivie d'une déchloration totale en présence de zinc, les cyclopentanones **126** et **127** ont été obtenues.⁸⁸

⁸⁸ Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4003-4005.

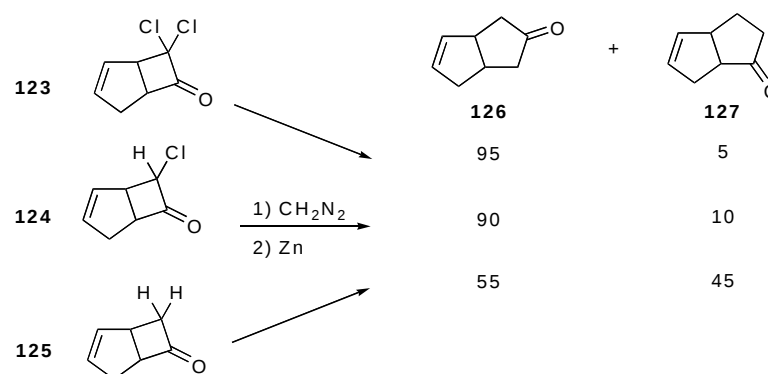


Schéma 59 : Sélectivité de l'expansion de cycle au diazométhane.

Ainsi, si les dichlorocyclobutanones conduisent aux dichlorocyclopentanones correspondantes avec une sélectivité de 95:5, celle-ci chute à seulement 55:45 à partir de cyclobutanones totalement déchlorées (Schéma 59).

Cette méthodologie a ensuite été employée pour accéder à différents produits naturels à partir des dichlorocyclopentanones. Des produits possédant des structures très variées tel que les α - et β -($\pm$)-cuparénone, l'acide (+)-hirsutique C, des guaïanes et des azulènes ont notamment pu être synthétisés.⁸⁹

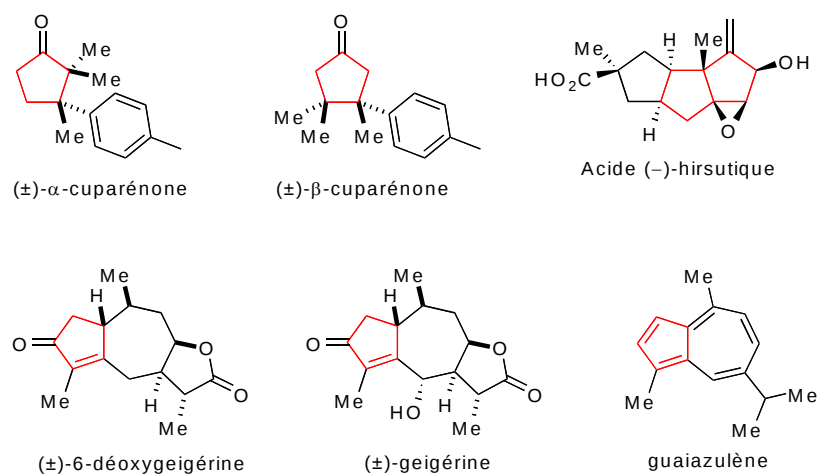


Figure 30

⁸⁹ (a) Greene, A. E.; Lansard, J.-P.; Luche, J.-L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4763-4764. (b) Greene, A. E.; Lansard, J.-P.; Luche, J.-L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 931-932. (c) Greene, A. E.; Luche, M.-J.; Serra, A. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3957-3962. (d) Coquerel, Y.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4453-4455. (e) Carret, S.; Blanc, A.; Coquerel, Y.; Berthod, M.; Greene, A. E.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5130–5133. (f) Carret, S.; Deprés, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6870-6873.

De façon similaire, les expansions de cycle pour conduire au lactame **128** et à la lactone **129** correspondants, sont totalement régiosélectives, par migration de la liaison la plus riche en électrons.^{90, 91}

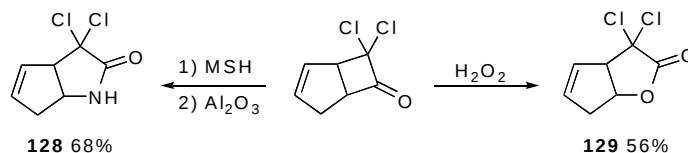


Schéma 60 : Expansion de cycle vers les lactames et lactones.

Dans la majorité des cas, les produits sont obtenus sous forme racémique. Pour obtenir des composés énantioenrichis, il a alors été envisagé de réaliser la cycloaddition du dichlorocétène sur un céténophile chiral. L'utilisation d'éthers d'énols, plus réactifs que les simples alcènes, et porteurs d'un auxiliaire chiral, pouvait alors être une solution.

III.B. Cycloaddition sur des éthers d'énols chiraux.

III.B.1. Tests de cycloaddition sur des éthers d'énols chiraux.

Une étude sur la faisabilité de cette méthodologie a donc été réalisée. A partir de plusieurs alcools, dont les deux énantiomères sont disponibles, les éthers d'énols **142** ont été préparés, par isomérisation des éthers allyliques correspondants. Ces éthers d'énols ont ensuite été soumis à la réaction de cycloaddition en présence de dichlorocétène. Les dichlorocyclobutanones disubstituées ainsi générées possèdent alors les deux substituants en relation *cis* (car les produits de départ sont *Z*). Elles subissent ensuite une expansion de cycle en présence de diazométhane, suivie d'une réduction en chlorocyclopenténones **143** par $\text{Cr}(\text{ClO}_4)_2$. La diastéréosélectivité de la cycloaddition a été évaluée sur ces composés.⁹² Les sélectivités observées pour ces différents inducteurs vont de 55:45 à 90:10 dans les deux meilleurs cas (**144** et **145**).

⁹⁰ Luh, T.-Y.; Chow, H.-F.; Leung, W. Y.; Tam, S. W. *Tetrahedron* **1985**, 41, 519- 525.

⁹¹ Masakatsu, M.; Hisako, K. *Heterocycles* **1986**, 24, 2443-2447.

⁹² Greene, A. E.; Charbonnier, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5525-5528.

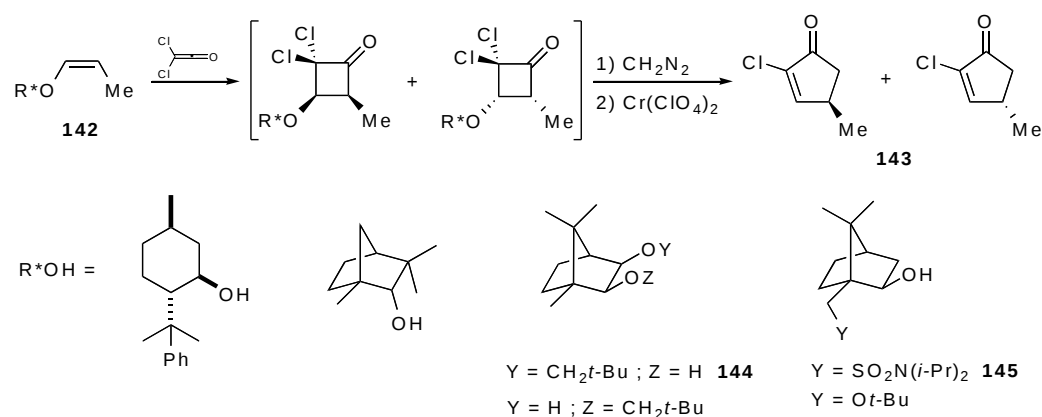


Schéma 61 : Étude de la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des éthers d'énol chiraux.

Le *trans*-2-phénylcyclohexanol a été utilisé dans la synthèse d'éthers d'énols trisubstitués chiraux, obtenus par une oléfination de Takai-Utimoto.⁹³ L'évaluation de l'efficacité de cet auxiliaire sur la diastéréosélectivité de la cycloaddition [2+2] a ensuite été réalisée (Schéma 62). Pour cela, les éthers d'énols **146** et **147** ont été soumis à l'action du dichlorocétène et ont conduit à la formation des dichlorocyclobutanones correspondantes (isolable par recristallisation pour R = C₅H₁₁) avec, dans chacun des cas, une diastéréosélectivité de 9:1 (déterminée par RMN du proton).

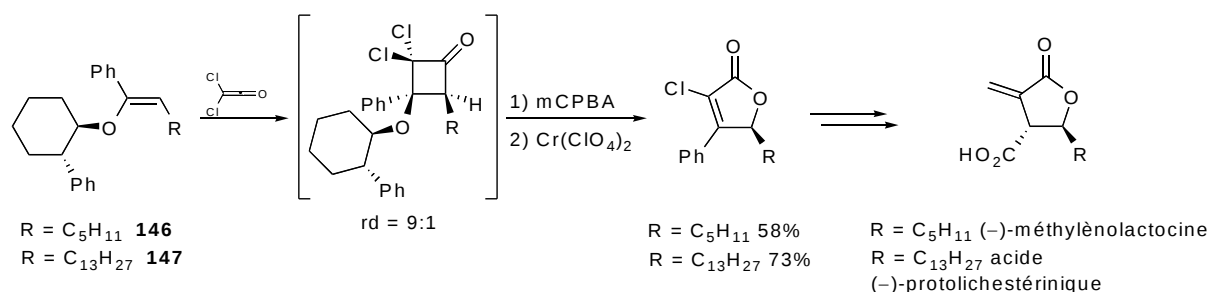


Schéma 62 : Cycloaddition sur des éthers d'énols du *trans*-2-phénylcyclohexanol.

Les α -chlorobuténolides ont ensuite été générés par expansion de cycle (Baeyer-Villiger) suivie d'une réduction par le perchlorate de chrome (Cr(ClO₄)₂). Ces intermédiaires ont été utilisés pour accéder à la (-)-méthylénolactocine et à l'acide (-)-protolichestérinique.

⁹³ (a) Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4410-4412. (b) de Azevedo, M. B. M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4567-4569. (c) Murta, M. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7537-7541.

III.B.2. Voies d'accès aux éthers d'énols chiraux.

Afin de pouvoir envisager l'utilisation des éthers d'énols porteurs d'un auxiliaire chiral, il fallait développer une méthode d'accès plus efficace, permettant de contrôler la stéréochimie de l'oléfine.

La première méthodologie développée débute avec l'énolisation des esters chiraux **148** en présence de LDA, et piégeage de l'énolate par le chlorophosphate de diéthyle. L' α -alkoxy phosphate d'énol **149** ainsi généré est alors réduit dans les conditions de Birch ou par AlEt_3 en présence d'une quantité catalytique de tétrakis(triphénylphosphine)palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$).⁹⁴

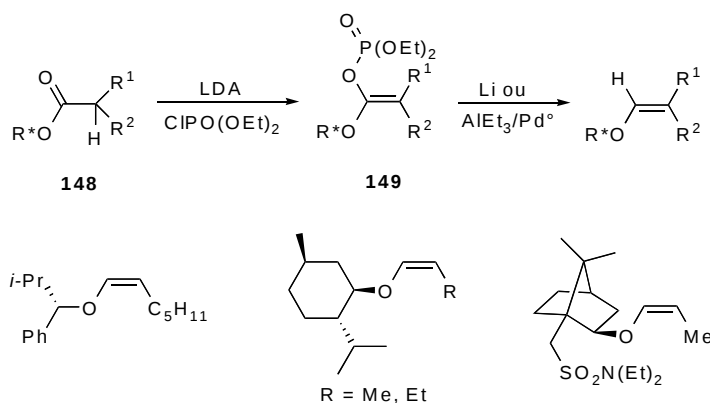


Schéma 63 : Préparation d'éthers d'énols chiraux par réduction d'alkoxy phosphates d'énols.

Bien que différents éthers d'énols aient été générés par cette méthode, seule la configuration Z a été obtenue. Cette voie de synthèse était délicate de part l'utilisation de composés difficilement manipulables à grande échelle ou onéreux. Une autre voie d'accès aux éthers d'énols chiraux a ensuite été développée et largement utilisée.

L'éther d'énol dichloré **151**, préparé à partir d'un alcool potentiellement chiral **150**, peut ensuite être transformé *in situ* en acétylure lithié. Ce dernier réagit avec différents électrophiles (par exemple RI ou H^+) pour conduire aux éthers d'ynols **152** dont la réduction sélective conduit aux éthers d'énols Z **153** ou E **154** (Schéma 64).⁹⁵

⁹⁴ Charbonnier, F.; Moyano, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2303-2306.

⁹⁵ (a) Moyano, A.; Charbonnier, F.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2919-2922. (b) Kann, N.; Bernardes, V.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1997**, 14, 13-22.

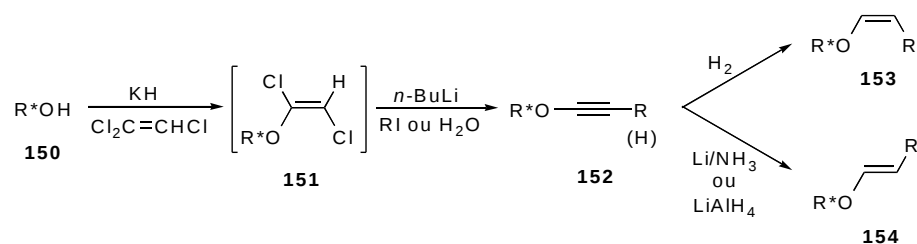


Schéma 64 : Synthèse d'éthers d'énols chiraux à partir d'éthers d'énols dichlorés.

Différents alcools ont été soumis efficacement à cette procédure qui a permis d'accéder aux éthers d'énols *Z* **155** et *E* **156**, avec 78% et 61-70% de rendement respectivement à partir du (–)-menthol.

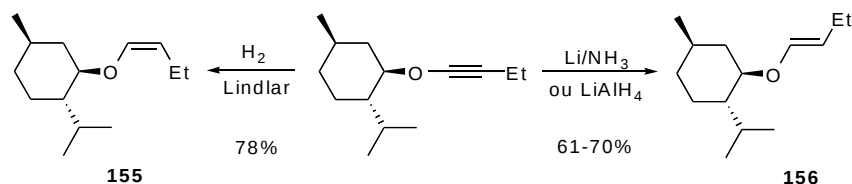


Schéma 65 : Préparation d'éthers d'énols *Z* ou *E* à partir du même intermédiaire.

III.B.3. Choix de l'auxiliaire chiral.

Avec une méthode d'accès efficace aux éthers d'énols, la recherche d'un inducteur efficace pouvait alors être envisagée. Ce dernier devait conduire à une diastéréosélectivité élevée lors de la réaction de cycloaddition, mais devait aussi pouvoir être coupé, dans des conditions suffisamment douces pour maintenir l'intégrité du reste des molécules obtenues. L'utilisation d'alcools benzyliques pouvait permettre de libérer une fonction hydroxyle par coupure acide de l'inducteur. Les éthers d'énols **157** ont donc été préparés à partir des alcools correspondants et leur induction au cours de la réaction de cycloaddition a été étudiée.⁹⁶

⁹⁶ (a) de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940-4942. (b) Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2707-2710.

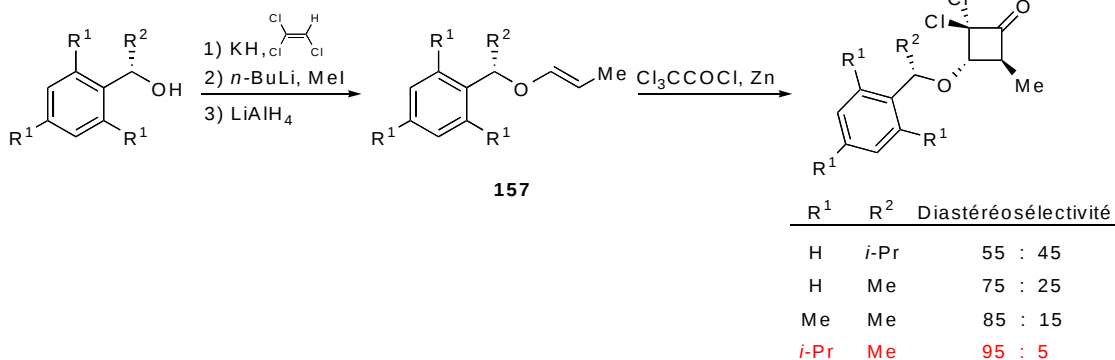


Schéma 66 : Etude de la diastéréosélectivité à partir de différents alcools benzyliques.

L'encombrement de la position benzylique semble défavorable et fournit une très pauvre sélectivité (55:45). Au contraire, la diastéréosélectivité augmente par encombrement de l'aromatique pour culminer à une excellente sélectivité (95:5) à partir du 2,4,6-triisopropyl phényléthanol ou Stérical®.⁹⁷ De plus, une méthodologie efficace d'accès à chacun des énantiomères de cet alcool a aussi été développée.^{96b}

Cet auxiliaire présente l'avantage, en plus d'une excellente diastéréosélectivité, de pouvoir être coupé de différentes manières. Comme précédemment, l'utilisation de $\text{Cr}(\text{ClO}_4)_2$ conduit à la formation d'une double liaison.⁹⁸

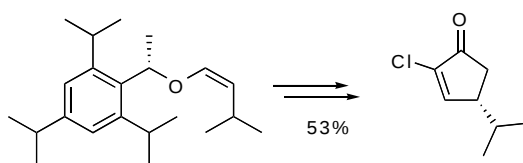


Schéma 67 : Coupure du Stérical® par $\text{Cr}(\text{ClO}_4)_2$.

L'oxygène introduit avec l'inducteur peut aussi être avantageusement conservé et conduire à la libération d'une fonction hydroxyle, par action d'acide trifluoroacétique. Différentes lactones β -hydroxylées ont ainsi pu être préparées,⁹⁹ mais aussi des lactames qui

⁹⁷ Les deux antipodes du Stérical® sont maintenant disponibles chez Sigma-Aldrich.

⁹⁸ Kanazawa, A.; Delair, P.; Pourashraf, M.; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1911-1912.

⁹⁹ (a) M. B. De Azevedo, M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4567-4569. (b) Murta, M. M.; M. B. De Azevedo, M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7537-7541. (c) de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4940-4942.

ont par exemple été utilisés pour accéder à des composés de la famille des pyrrolizidines¹⁰⁰ et des indolizidines.¹⁰¹

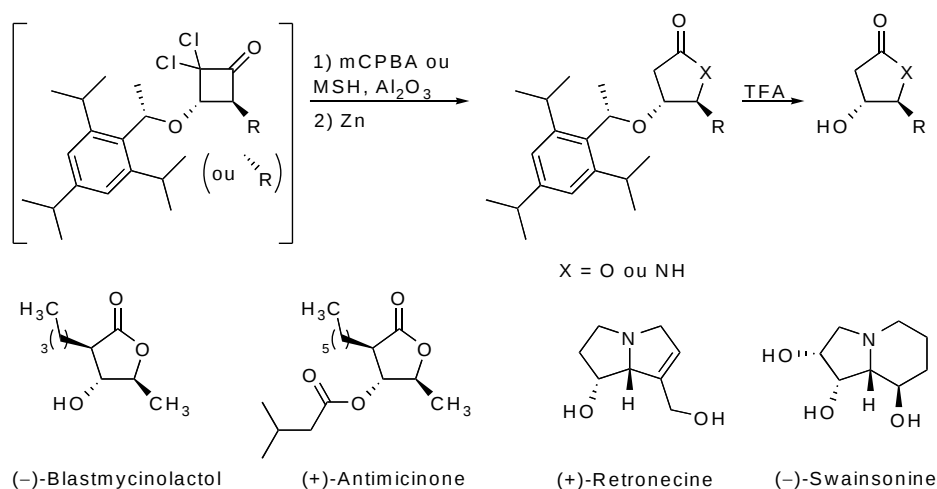


Schéma 68 : Coupure du Stéricol® par le TFA et exemples de cibles obtenues.

III.C. Conclusion.

Par cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des éthers d'énols, porteurs d'un auxiliaire chiral, et différemment substitués, il est ainsi possible d'obtenir des dichlorocyclobutanones de manière hautement diastéréosélective, mais qui n'ont que très rarement pu être isolées et purifiées. Il faut noter que cette méthodologie n'a jamais été utilisée au laboratoire pour accéder à la version déchlorée de ces cyclobutanones. De plus les éthers d'énols générés à partir du Stéricol® ont toujours été limités dans leur fonctionnalisation à des chaînes hydrocarbonées (alcane, alcène et aryl).

Nous avons donc décidé d'étudier la synthèse de cyclobutanones chirales par cycloaddition [2+2] et déchloration, ainsi que l'application de cette méthodologie à de nouvelles chaînes sur l'éther d'énol.

¹⁰⁰ (a) Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1741-1744. (b) Roche, C.; Kadleciková, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8352-8363. (c) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1170-1172.

¹⁰¹ (a) Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6966-6972. (b) Rasmussen, M. O.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5438-5443. (c) Réf. 62.

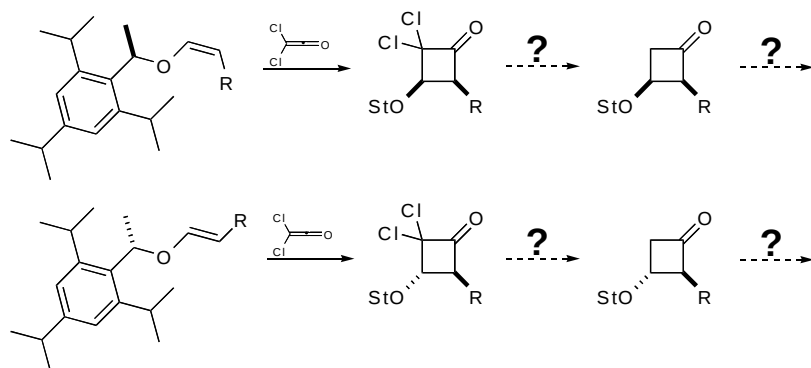


Schéma 69 : Accès envisageable aux cyclobutanones *cis* et *trans*.

III Les travaux réalisés au laboratoire.

SYNTHÈSE DE CYCLOBUTANONES CHIRALES

IV Synthèse de cyclobutanones chirales.

La méthodologie développée au laboratoire permet donc de synthétiser des dichlorocyclobutanones de manière hautement sélective. Il est donc maintenant nécessaire de déterminer si elle peut aussi être appliquée à la synthèse de cyclobutanones et dans quelles limites. La première étape doit être la synthèse d'un substrat modèle. Après la préparation de ce substrat, l'étude pour l'obtention de la cyclobutanone correspondante sera présentée. Dans un deuxième temps, les conditions optimisées seront appliquées à des substrats déjà utilisés au laboratoire. Enfin, la préparation de cyclobutanones possédant des fonctionnalités plus variées sera présentée.

IV.A. Étude sur un modèle.

IV.A.1. Préparation du substrat modèle.

La méthode développée au laboratoire pour la synthèse des éthers d'énols passe par la formation d'éthers d'énols dichlorés qui initialement n'étaient pas purifiés mais utilisés *in situ* pour la transformation suivante. Cependant, l'éther d'énol dichloré préparé peut être purifié et conservé à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IV.A.1.a. Synthèse de l'éther d'énol dichloré.

L'auxiliaire chiral qui a été utilisé est celui qui a été développé au laboratoire, le 2,4,6-triisopropylphényléthanol ou Stéricol®. L'éther d'énol dichloré **158** est préparé par action d'hydruure de potassium sur cet alcool, suivie de l'addition de trichloroéthylène.⁹⁵

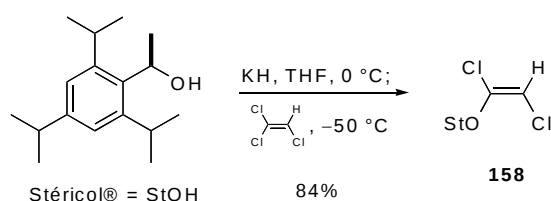


Schéma 70 : Préparation de l'éther d'énol dichloré **158**.

Cette réaction peut aisément être réalisée sur grosse échelle (jusqu'à près de 200 mmol). L'éther d'énol dichloré **158** est ainsi obtenu avec 84% de rendement, après purification par chromatographie sur gel de silice prétraitée par de la triéthylamine (les éthers d'énols dichlorés ^S**158**, ^R**158** et **158** racémiques ont été préparés à partir des alcools correspondants).

IV.A.1.b. Synthèse d'éthers d'énols.

L'éther d'énol dichloré **158** est ensuite transformé en différents éthers d'énols en deux étapes. Tout d'abord, par action de deux équivalents de *n*-butyllithium, l'acétylure lithié **159** est généré *in situ* et est ensuite alkylé avec différents électrophiles. L'éther d'ynol obtenu est utilisé brut dans l'étape suivante. Dans un deuxième temps, la réduction de la triple liaison conduit sélectivement aux éthers d'énols *Z* ou *E* correspondants, suivant les conditions réactionnelles utilisées.

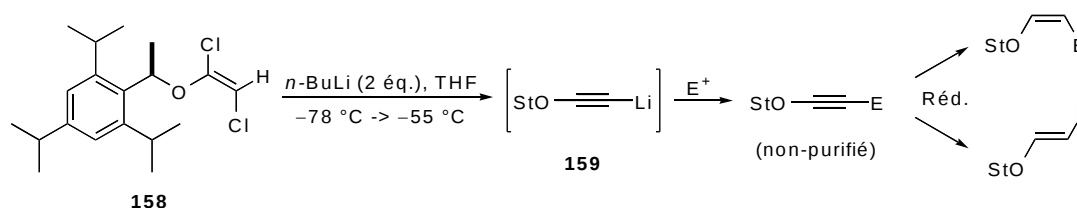


Schéma 71 : Schémas de synthèse des éthers d'énols *Z* et *E*.

Les réactions doivent être conduites à basse température car les éthers d'ynols subissent une décomposition thermique conduisant au dérivé styrénique **160**.

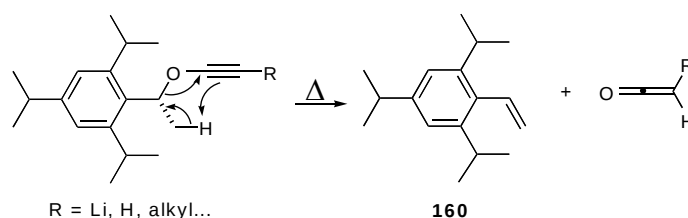


Schéma 72 : Décomposition thermique des éthers d'ynols du Stéricol®.

IV.A.1.c. Synthèse du substrat modèle.

Le choix du composé modèle s'est porté sur un éther d'énol possédant simplement un groupement méthyle, de configuration Z.

Après réaction de l'éther d'énol dichloré **S158** avec deux équivalents de *n*-butyllitium à basse température, l'acétylure lithié est alkylé par de l'iodure de méthyle en présence d'hexaméthylphosphoramide (Fr. : HMPT ; Angl. : HMPA). L'éther d'ynol obtenu est réduit en présence d'hydrogène et de palladium sur sulfate de baryum. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice prétraité avec de la triéthylamine (SiO₂/Et₃N 2,5% v/v), l'éther d'énol **S161** est obtenu avec 78% de rendement (2 étapes).

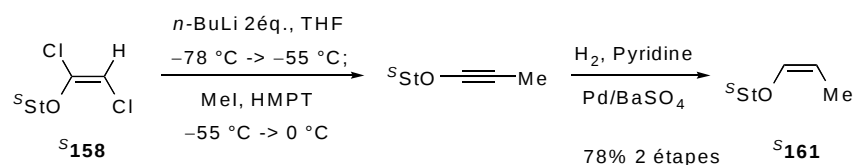


Schéma 73 : Préparation de l'éther d'énol modèle **161**.

La cycloaddition a ensuite été réalisée sur ce composé et différentes méthodes de déchloration ont été testées.

IV.A.2. Étude de la déchloration.

Bien que les méthodes de déhalogénéation de cétones α -chlorées, et notamment de dichlorocyclobutanones soient nombreuses, la présence de l'auxiliaire chiral pouvait entraîner principalement deux réactions secondaires. Ce dernier est sensible aux conditions acides et un groupement alcoxy en β du carbonyle pouvait aussi conduire à **163** par une réaction d'élimination.

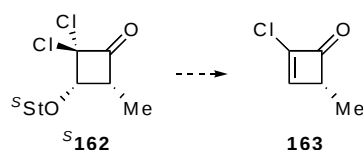


Schéma 74 : Élimination possible de l'alcoxy en position 3.

Enfin, le cycloadduit possédant deux groupements en *cis*, il aura tendance à s'épimériser en *trans* si l'énolisation se produit.

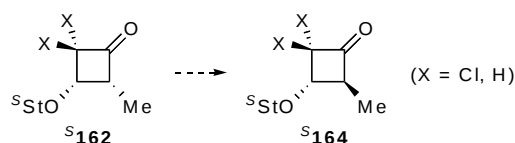


Schéma 75 : Épimérisation possible du groupement en α du carbonyle.

Il était donc nécessaire de rechercher des conditions douces, compatibles avec un substituant oxygéné adjacent à l'atome de carbone chloré. Les méthodes les plus courantes sont résumées ci-dessous.

IV.A.2.a. Déchloration radicalaire.

La réduction d'une liaison carbone-chlore en liaison carbone-hydrogène appelle bien souvent l'utilisation de réactions radicalaires et en particulier l'utilisation de Bu_3SnH . Cette méthodologie a donc évidemment été appliquée à la réduction des dichlorocyclobutanones.

La déchloration de dichlorocyclobutanones, pour conduire aux cyclobutanones **165**, a été effectuée par l'hydruire de tributylétain (Bu_3SnH) en présence d'AIBN dans le toluène à 80°C .¹⁰²

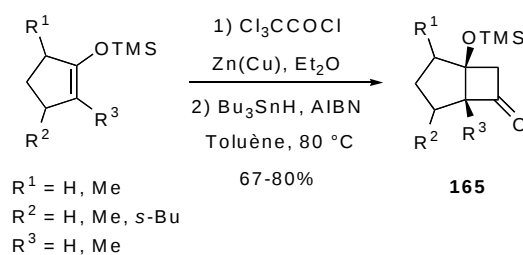


Schéma 76 : Déchloration radicalaire par Bu_3SnH .

Dans ces conditions radicalaires, l'élimination du groupement oxygéné n'a pas été mentionnée et les cyclobutanones **165** ont été obtenues avec des rendements de 67 à 80%. Cela démontre la faisabilité de la déchloration de dichlorocyclobutanones en présence d'un groupement oxygéné en β du carbonyle.

¹⁰² Pak, C. S.; Kim, S. K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1954-1957.

Cependant, ces dichlorocyclobutanones appartiennent à des systèmes bicycliques empêchant l'épimérisation. Aucun cas de déchloration radicalaire de dichlorocyclobutanones pouvant conduire à la formation d'épimères n'a été décrit.

Une alternative à l'utilisation de conditions radicalaires est l'utilisation de zinc en milieu acide.

IV.A.2.b. Déchloration par le Zinc.

Lorsqu'une déchloration d' α -chlorocyclobutanones est réalisée en milieu protique, en particulier en milieu acide, la réaction conduit aux produits résultant formellement d'un échange chlore/hydrogène.

Par exemple, le dihydrofurane **166** subit la réaction de cycloaddition suivie, dans un deuxième temps, d'une double déchloration dans l'acide acétique en présence de zinc à 50 °C.¹⁰³

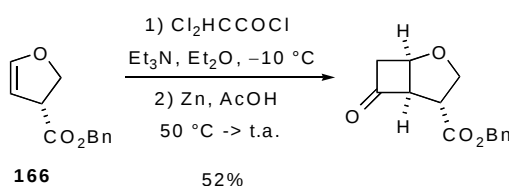


Schéma 77 : Déchloration en présence de zinc en milieu acide.

La cyclobutanone obtenue ne possède cependant ni substituant facilement épimérisable, ni groupement sensible aux conditions acides.

Dans la littérature, peu d'exemples font état d'une déchloration de dichlorocyclobutanones par du zinc en milieu acide pouvant conduire à la formation de diastéréoisomères α,β -*trans*-disubstitués à partir de composés *cis*. Cependant, la dichlorocyclobutanone **167** conduit au mélange de cyclobutanones **168** et **169** (Schéma 78).¹⁰⁴

¹⁰³ Lowe, G.; Swain, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 391-398.

¹⁰⁴ Vasil'ev, A. A.; Donskaya, N. A.; Cherkaev, G. V.; Yur'eva, N. M. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1991**, 27, 321-8.

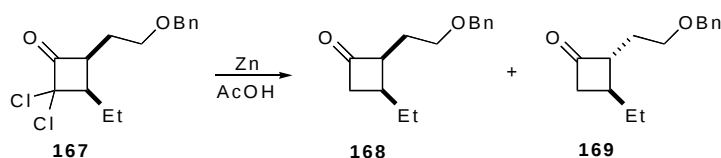


Schéma 78 : Épimérisation dans les conditions de déchloration.

D'autres méthodes ont été décrites de façon plus sporadique dans la littérature pour obtenir la déchloration de cyclobutanones (Al/Pb(OAc)_2 , CrCl_2 , Pd/H_2 ,...).¹⁰⁵

IV.A.2.c. Résultats de déchloration.

Afin d'étudier la préparation de cyclobutanones à partir de l'éther d'énol ^S161, la dichlorocyclobutanone a tout d'abord été synthétisée dans les conditions habituelles de la cycloaddition [2+2]. Le dichlorocétène est généré par addition lente de chlorure de trichloroacétyle sur la solution d'éther d'énol ^S161 dans l'éther à température ambiante en présence du couple Zinc-Cuivre. Lorsque le produit de départ est absent en chromatographie sur couche mince (CCM), le chlorure de zinc est précipité par ajout d'hexane et la suspension est filtrée sur sable. Le filtrat est concentré sous pression réduite à froid. Cette réaction se produit avec une diastéréosélectivité de 92:8 (mesurée par RMN du proton) mais aucun rendement ne peut être indiqué car ce composé n'est pas purifiable. La configuration absolue a été déduite en fonction de la configuration du Stéricol® sur la base de très nombreux précédents au laboratoire.¹⁰⁶

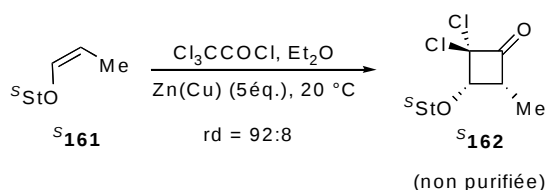


Schéma 79 : Préparation de la dichlorocyclobutanone ^S162.

¹⁰⁵ (a) Mallat, T.; Bodnar, Z.; Petro, J. *Tetrahedron* **1991**, 47, 441-446. (b) Hassner, A.; Dillon, J. L. Jr. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3382-3386.

¹⁰⁶ (a) Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5210-5211. (b) Kanazawa, A.; Gillet, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4660-4663. (c) Delair, P.; Brot, E.; Kanazawa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1383-1386. (d) Muniz, M. N.; Kanazawa, A.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, 1328-1330. (e) Ceccon, J.; Poisson, J. F.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, 1413-1416. (f) Réf.98-101.

La dichlorocyclobutanone **S162** a donc été directement soumise à différentes conditions de déchloration (voir Tableau 4).

En présence d'un large excès de Bu₃SnH (20 éq.) dans le toluène à 90 °C, la cyclobutanone déchlorée a été obtenue avec 68% de rendement, mais sous forme d'un mélange 62:38 d'isomères *cis* et *trans* (en plus des diastéréoisomères de cycloaddition).

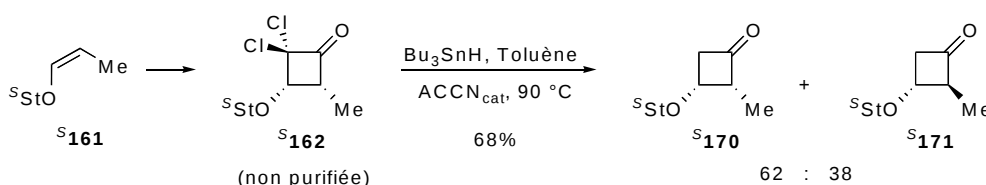


Schéma 80 : Déchloration radicalaire.

Le chauffage prolongé nécessaire pour la déchloration en conditions radicalaires conduit donc à une épimérisation de la cyclobutanone **S170**. D'autres conditions réactionnelles à plus faible température ont donc été étudiées.

L'utilisation du zinc en milieu acide a donc été envisagée. Cependant, lorsque la réaction est conduite dans l'acide acétique à 50 °C, seul 37% de produit a pu être obtenu. Ce dernier était accompagné d'une quantité importante d'acétate du Stéricol®. Des conditions moins acides ont alors été utilisées. L'utilisation de zinc, dans une solution de méthanol saturée en chlorure d'ammonium au reflux (12 heures) a conduit à un mélange de cyclobutanones *cis* et *trans* avec 59% de rendement (2 étapes).

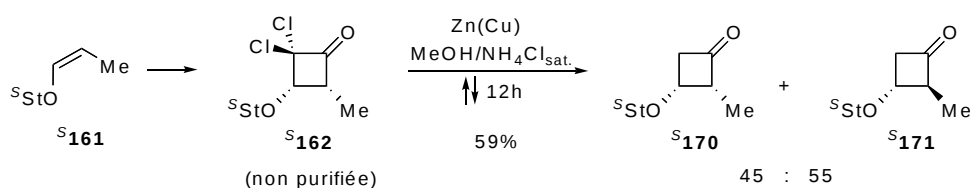


Schéma 81 : Déchloration avec du Zn(Cu).

Afin de mieux comprendre la cinétique de la déchloration, le même type de mélange réactionnel a été agité seulement 10 minutes à -20 °C et a conduit quantitativement au produit monochloré. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Tableau 4, Entrée 4), la monochlorocyclobutanone **S(172)** a été isolée avec un rendement de 72%.

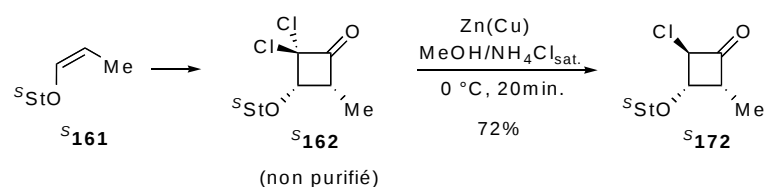


Schéma 82 : Monodéchloration.

Des nOe ont été mesurés sur ce composé **S172** afin de déterminer la configuration relative du produit.

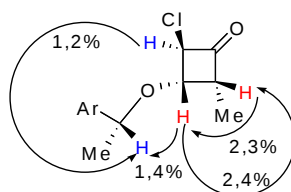


Figure 31 : Mesures nOe sur la monochlorocyclobutanone **S172.**

Les résultats obtenus semblent indiquer que le chlore se trouverait sur la face opposée aux autres substituants du cyclobutane. Des expériences de modélisation seront prochainement réalisées pour confirmer ce résultat.

Cette expérience montre que la première déchloration est très rapide même à basse température; c'est donc la deuxième déchloration qui est l'étape limitante pour une déchloration complète.

Après de nombreuses modifications des conditions réactionnelles, nous avons observé que la deuxième déchloration peut être obtenue par chauffage au reflux en seulement 10 minutes, avec 63% de rendement, sans épimérisation.

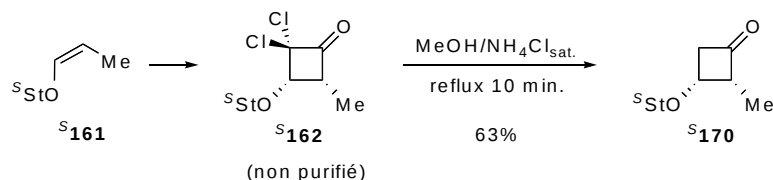


Schéma 83

Toujours dans l'idée de limiter la manipulation de composés peu stables, il a été envisagé de tirer profit de la présence d'excès de couple Zn(Cu) utilisé lors de l'étape de

cycloaddition pour réaliser la déchloration. Par simple ajout de la solution méthanolique saturée en chlorure d'ammonium lorsque la cycloaddition est finie (disparition totale de l'éther d'énol en CCM) et par chauffage au reflux du mélange réactionnel pendant 10 minutes, la cyclobutanone a été obtenue avec 91% de rendement. Cette contraction de la procédure en une séquence réactionnelle monotope permet donc d'accéder facilement à la cyclobutanone attendue sous forme d'un seul isomère *cis* (diastéréoisomères de cycloaddition non séparés), avec un bon rendement et un mode opératoire simplifié.

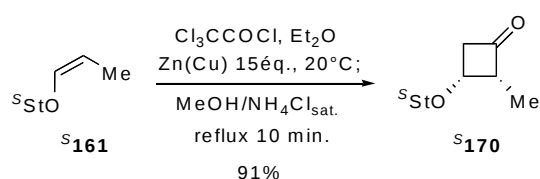


Schéma 84 : Déchloration « one-pot ».

Les différents résultats obtenus sont récapitulés ci-dessous.

Entrée	Conditions utilisées	Rendements ^a	Produits
1	Bu ₃ SnH, ACCN, Toluene, 90 °C, 1 h	68%	^S 170 : ^S 171 62:38
2	Zn(Cu), AcOH, 50 °C, 1 h	37%	^S 170
3	Zn(Cu), MeOH/NH ₄ Cl, reflux, 12 h	59%	^S 170 : ^S 171 45:55
4	Zn(Cu), MeOH/NH ₄ Cl, -20 °C, 10 min	72%	^S 172
5	Zn/Cu, MeOH/NH ₄ Cl, reflux, 10 min	63%	^S 170
6	Zn/Cu, MeOH/NH₄Cl, reflux, 10 min (one-pot)	91%	^S 170

^a diastéréoisomères de cycloaddition non séparés.

Tableau 4 : Conditions de déchloration utilisées sur le substrat modèle.

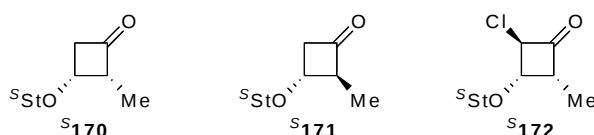


Figure 32 : Produits obtenus.

Les conditions optimisées de préparation de la cyclobutanone sont donc les suivantes: la cycloaddition est effectuée dans l'éther à température ambiante, en présence d'un excès de

Zn(Cu) (15éq.), et par ajout de chlorure de trichloroacétyle en 30 minutes. Une fois cette réaction terminée, la solution méthanolique saturée en chlorure d'ammonium est ajoutée et le mélange est porté au reflux pendant 10 minutes.

Nous avons décidé de tester ces conditions sur des éthers d'énols portant des substituants différents. Pour commencer, des cyclobutanones ont été préparées à partir d'éthers d'énols déjà utilisés au laboratoire.

IV.B. Réaction sur des éthers d'énols connus.

Les éthers d'énols possédant un groupement allyle ou benzyle ont déjà été synthétisés au laboratoire et utilisés dans la réaction de cycloaddition [2+2] avec le dichlorocétène.^{62,107} La cycloaddition est donc réalisable sur ces composés, mais la possibilité de déchloration et la stabilité des molécules dans les conditions utilisées devaient être confirmées pour ces substrats.

IV.B.1. Préparation des éthers d'énols.

L'éther d'énol portant le groupement benzyle a été préparé par alkylation de l'éther d'ynol lithié intermédiaire, par du bromure de benzyle (Schéma 85).

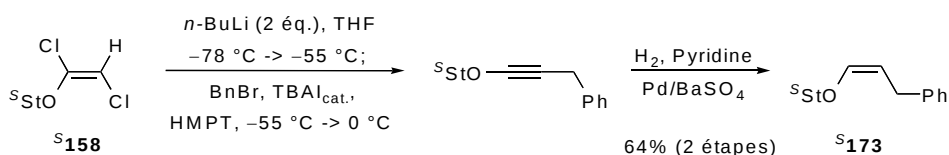
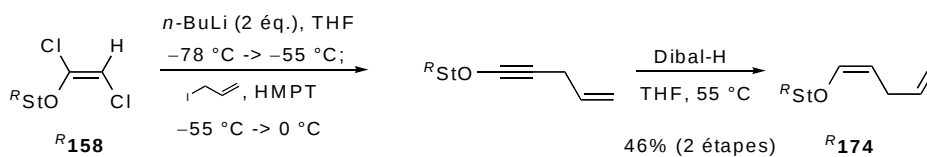


Schéma 85 : Préparation de l'éther d'énol benzylé ^{S173}.

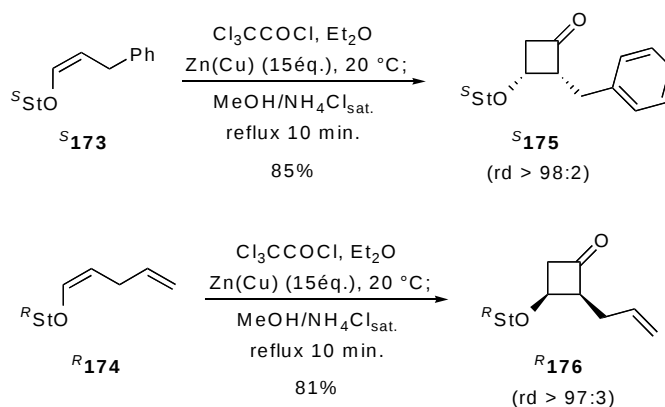
Dans le cas de l'éther d'énol ^{R174}, l'électrophile utilisé est de l'iodure d'allyle. Une modification importante de la procédure consiste, cette fois, à réduire l'éther d'ynol en éther d'énol ^{R174} par action de Dibal-H. L'hydrogénation catalytique n'est pas simple à réaliser car elle conduit de manière compétitive à un produit de surréduction de la double liaison terminale, inséparable du produit attendu. L'éther d'énol ^{R174} a été obtenu par cette méthode, avec un rendement de 46% à partir de l'éther d'énol dichloré, plus faible que par hydrogénation catalytique, mais pur.

¹⁰⁷ Kanazawa, A.; Gillet, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4660-4663.

Schéma 86 : Préparation de l'éther d'énol allylé **R174**.

IV.B.2. Synthèse des cyclobutanones.

Lorsque les deux éthers d'énols précédemment préparés ont été soumis aux conditions de cycloaddition [2+2]-déchloration monotope, les cyclobutanones **S175** et **R176** ont été obtenues avec 85% et 81% de rendement respectivement après purification par chromatographie flash sur gel de silice, et sous forme d'un unique isomère *cis*.

Schéma 87 : Préparation des cyclobutanones **S175** et **R176**.

Les conditions de synthèse des cyclobutanones ont été appliquées avec succès à ces deux substrats, confortant ainsi l'optimisation réalisée sur le modèle. A partir de ces cyclobutanones, différentes positions de la chaîne latérale sont potentiellement fonctionnalisables. La cyclobutanone **R176** est potentiellement oxydable sélectivement sur les trois carbones de la chaîne, tandis que le phényle de la cyclobutanone **S175** pourrait être oxydé sélectivement en acide, offrant ainsi une fonctionnalisation en position 2 (Figure 33).

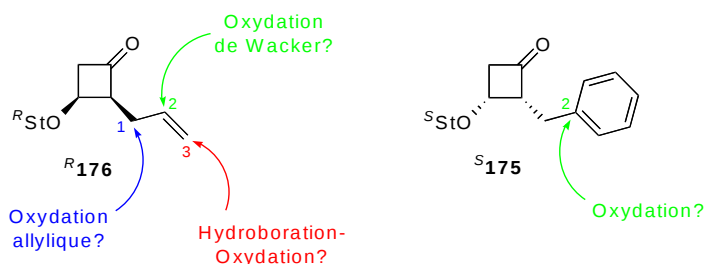


Figure 33 : Fonctionnalisations potentielles de cyclobutanones.

Il est cependant intéressant de voir si d'autres positions, notamment plus éloignées, pourraient être fonctionnalisées.

IV.C. Réaction sur de nouveaux éthers d'énols.

Le choix des différents éthers d'énols répond essentiellement à deux attentes: tout d'abord, tenter d'espacer la fonctionnalité de façon un peu plus importante et observer l'influence de chaînes plus longues sur la réaction, mais aussi essayer d'introduire directement des fonctions nouvelles pour vérifier la tolérance de la méthode.

IV.C.1. Choix et préparation des éthers d'énols.

Puisque des fonctions oxygénées pourraient être engendrées sur les trois premiers carbones de la chaîne latérale, l'introduction d'une fonction sur le carbone suivant a été envisagée. La cyclobutanone **S175** portant un phényle a été obtenue avec un bon rendement. C'est donc tout d'abord un phényle qui a été choisi comme fonction acide masquée. De plus, l'introduction directe dans cette position d'une fonction hydroxyle différemment protégée pourrait également permettre d'éviter une étape délicate d'oxydation d'aromatique.

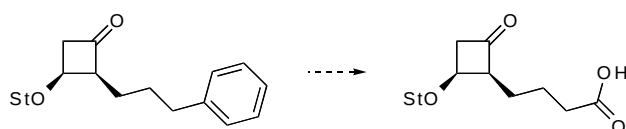


Schéma 88 : Oxydation d'un phényle pour libérer un acide carboxylique.

L'installation des chaînes sur les éthers d'énols, nécessitait la préparation des électrophiles correspondants.

A partir de 3-phénylpropanol, le triflate **177**¹⁰⁸ a été préparé avec 65% de rendement (non optimisé).

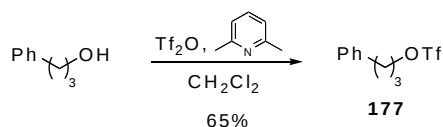


Schéma 89 : Préparation du triflate **177**.

Les produits oxygénés ont été préparés à partir du 1,4-butanediol qui a été monoprotégé sous forme d'ester de benzoyle **178** ou d'éther de triisopropylsilyl **179**. Dans un deuxième temps, ces composés ont été traités par de l'anhydride triflique, mais seul le composé **180** benzoylé a été obtenu. L'alcool monoprotégé par un groupement TIPS a seulement conduit à des produits de dégradation (Schéma 90).

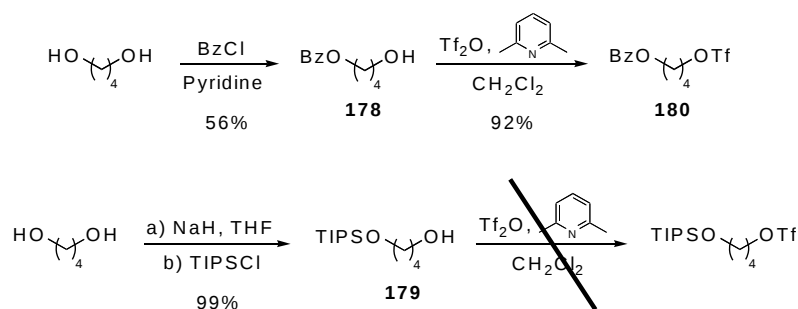


Schéma 90 : Préparation des électrophiles oxygénés.

Afin de remplacer cet électrophile, nous avons utilisé l'analogue iodé **181**, protégé par un autre éther silylé (TBDMS, produit commercial).

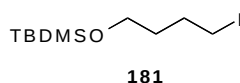
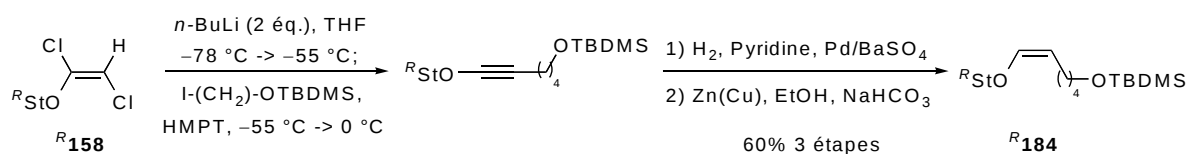


Figure 34 : Électrophile commercial.

Les éthers d'énols ont été obtenus par la méthode générale qui consiste à hydrogéner les éthers d'ynols correspondants, eux-mêmes préparés par alkylation de l'acétylure lithié avec les électrophiles précédents. Cet éther d'ynol lithié est généré *in situ* par action de deux équivalents de *n*-butyllithium sur l'éther d'énol dichloré **158**. Cependant, afin d'essayer de

¹⁰⁸ Aubert, C.; Bégué, J.-P. *Synthesis* **1985**, 759-760.

Schéma 93 : Synthèse de l'éther d'énol **R184**.

IV.C.2. Préparation des cyclobutanones.

Les conditions optimisées pour la procédure de cycloaddition-déchloration ont été appliquées à ces trois nouveaux éthers d'énols. De très bons résultats ont là aussi été obtenus, bien que ces substrats possèdent un éther silylé ou un ester qui pourraient être sensibles aux conditions réactionnelles, au cours de la cycloaddition [2+2] ou de la déchloration.

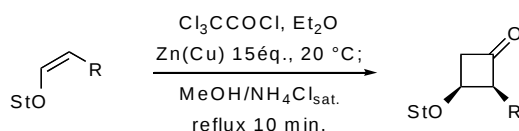


Schéma 94 : Réaction générale de cycloaddition-déchloration.

Entrées	Ethers d'énols	Cyclobutanones	Rendements (rd)
1	 S182	 S185	85% (>96:4)
2	 R183	 R186	88% (>98:2)
3	 R184	 R187	79% (>98:2)

Tableau 5 : Résultats obtenus pour la préparation de cyclobutanones.

Il est donc possible d'obtenir des cyclobutanones possédant directement des fonctions oxygénées protégées avec de bons rendements et de manière hautement stéréosélective. Cela

nous a conduit à envisager l'utilisation d'un autre éther d'énol qui pourrait par ailleurs être utilisé dans des synthèses.

IV.D. Autre éther d'énol oxygéné.

Dans la continuité des travaux effectués au laboratoire sur la synthèse d'indolizidines et pyrrolizidines polyhydroxylées, un éther d'énol porteur d'un oxygène en position allylique a été envisagé. Cet oxygène est habituellement introduit par une réaction d'oxydation allylique à un stade avancé de la synthèse. Il pourrait donc être intéressant de voir si cet oxygène peut être mis en place avant la réaction de cycloaddition (Schéma 95).

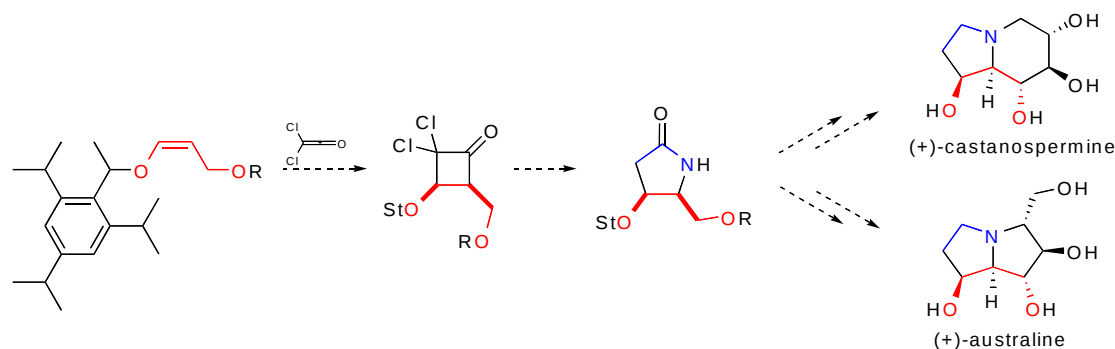


Schéma 95 : Utilisations potentielles d'un éther d'énol portant un oxygène en position allylique.

Le même type de substrat pourrait aussi être utilisé pour accéder à des composés cyclobutaniques tel que l'antiviral lobucavir® (75).

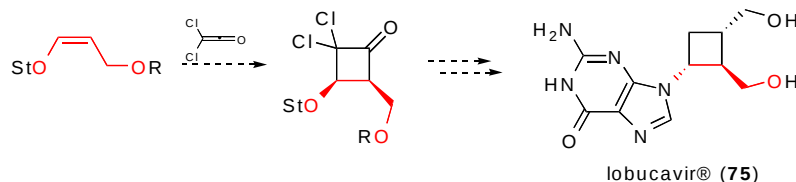


Schéma 96 : Accès potentiel au lobucavir®.

Outre l'intérêt synthétique d'un tel éther d'énol, un substrat de ce genre permettrait également de combler une lacune de la littérature. En effet, la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur un éther d'énol acyclique et porteur d'un oxygène en position allylique n'a jamais été décrite. Cela pourrait être la conséquence d'une réaction parasite engendrée par cet

atome. En effet, lorsque des oléfines simples possédant un oxygène en position allylique sont mises en présence de dichlorocétène, une autre réaction se produit majoritairement, au détriment de la cycloaddition [2+2] : la réaction de Bellus-Claisen.¹⁰⁹

IV.D.1. La réaction de Bellus-Claisen.

La réaction de Bellus-Claisen est due à la nucléophilie d'un hétéroatome (O, mais aussi N, S,...) en position allylique, qui peut attaquer le carbone électrophile d'un cétène et en particulier du dichlorocétène. Une espèce zwitterionique **188** est alors générée, conduisant à un réarrangement sigmatropique selon le mécanisme ci-dessous (Schéma 97):

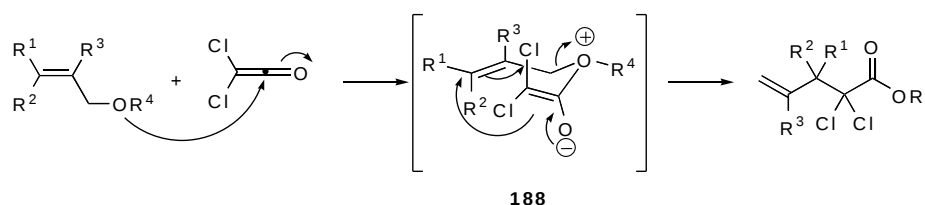


Schéma 97 : Réaction de Bellus-Claisen.

Il a été postulé que la présence de ZnCl_2 , généré au cours de la formation du dichlorocétène (par déchloration du chlorure de trichloroacétyle), peut être l'agent promoteur de cette réaction par augmentation de l'électrophilie du cétène. Par ajout d'un additif séquestrant cet acide de Lewis, cette réaction parasite peut alors être évitée. L'oxychlorure de phosphore et plus efficacement encore, le diméthoxyéthane permettent de prévenir cette réaction au profit de la cycloaddition (Schéma 98).¹¹⁰

¹⁰⁹ Pour une revue sur la réaction de Bellus-Claisen : Gonda, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3516-3524.

¹¹⁰ (a) Johnston, B. D.; Slessor, K. N.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 114-117. (b) Johnston, B. D.; Czyzewska, E.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3693-3697. (c) Borden, J. H.; Handley, J. R.; Johnston, B. D.; MacConnell, J. G.; Silverstein, R. M.; Slessor, K. N.; Swigar, A. A.; Wong, D. T. W. *J. Chem. Ecol.* **1979**, 5, 681.

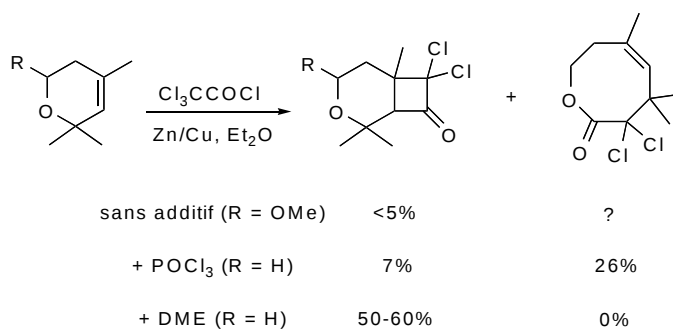


Schéma 98 : Utilisation d'additifs pour piéger ZnCl₂.

Cependant la réaction de Bellus-Claisen n'a été observée que sur des simples alcènes non substitués par des hétéroatomes. Il est possible que l'activation engendrée par l'oxygène, dans le cas des éthers d'énols, soit suffisante pour favoriser la cycloaddition au dépend du réarrangement. Dans la littérature, sept publications font état d'une cycloaddition sur un éther d'énol arborant un oxygène en position allylique, souvent sur un squelette de saccharide.¹¹¹

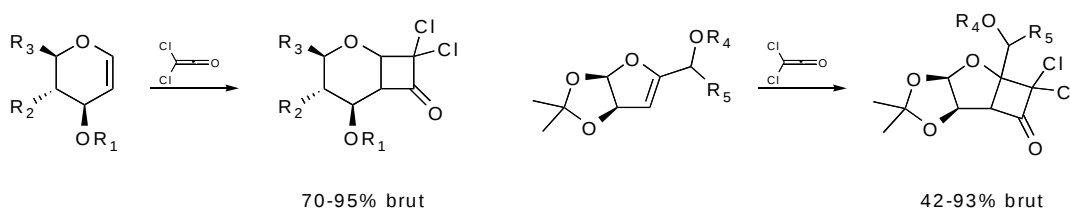


Schéma 99 : Cycloadditions sur des éthers d'énols portant un oxygène en position allylique.

La double liaison et/ou l'oxygène sont toujours inclus dans un cycle, ce qui pourrait éventuellement générer une contrainte pour le réarrangement. La préparation d'éthers d'énols linéaires possédant un oxygène en position allylique a donc été réalisée par la méthode développée au laboratoire et ces composés ont été testés pour la synthèse de cyclobutanones.

IV.D.2. Préparation de l'éther d'énol hydroxyméthylé.

¹¹¹ (a) Redlich, H.; Lenfers, J. B.; Kopf, J. *Angewandte Chemie* **1989**, *101*, 764-765. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 777-778. (b) Hanna, I.; Pan, J.; Lallemand, J.-Y. *Synlett* **1991**, *7*, 511-512. (c) Pan, J.; Hanna, I.; Lallemand, J.-Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 665-673. (d) Maier, M. E.; Langenbacher, D.; Rebien, F. *Liebigs Annalen* **1995**, *10*, 1843-1848. (e) Oh, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3249-3250. (f) Cho, K. N.; Oh, J.; Yoon, T.; Chun, K. H.; Shin, J. E. N. *Journal of the Korean Chemical Society* **1999**, *43*, 375-377.

Au cours de travaux préliminaires réalisés au laboratoire, l'introduction du groupement hydroxyméthyle n'a pu être obtenue avec le paraformaldéhyde solide ou indirectement avec du DMF ainsi qu'avec du chloroformiate de méthyle. Ces électrophiles peu réactifs nécessitent des températures plus élevées, incompatibles avec l'instabilité de l'acétylure lithié.

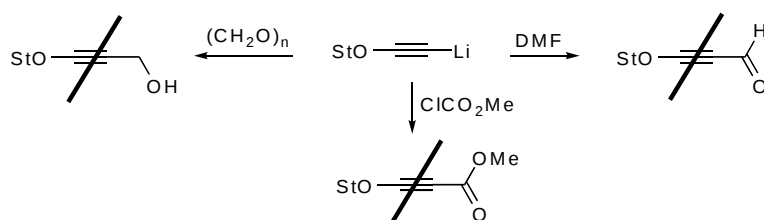


Schéma 100 : Tentatives d'introduction d'un groupement hydroxyméthyle.

Il s'est avéré que l'utilisation de formaldéhyde gazeux, obtenu par dépolymérisation thermique de paraformaldéhyde, conduisait efficacement au produit d'alkylation. Une réduction monotope de la triple liaison a ensuite été effectuée. Pour cela, de la pyridine est additionnée au milieu réactionnel, et après dégazage à l'hydrogène le palladium sur sulfate de baryum. Le produit attendu **^R189** a ainsi été obtenu avec un rendement optimisé de 87% après purification par chromatographie flash sur gel de silice prétraité avec de la triéthylamine ($\text{SiO}_2/\text{Et}_3\text{N}$ 2,5% v/v).

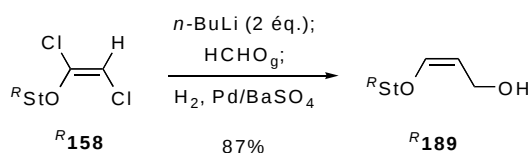


Schéma 101 : Synthèse de l'éther d'énol **^R189**.

Cet éther d'énol a été soumis à l'action de chlorure de trichloroacétyle dans l'éther, en présence de $\text{Zn}(\text{Cu})$ selon les conditions habituelles de réaction de cycloaddition [2+2]. Cependant, seul l'ester issu de l'addition du Stéricol® sur le dichlorocétène a été détecté dans le brut réactionnel (par RMN ^1H), sans trace de produit de cycloaddition ou de réarrangement. Si l'alcool réagit avec le chlorure d'acide, le HCl libéré peut en effet conduire à la coupure de l'auxiliaire chiral qui s'additionne ensuite sur le cétène.

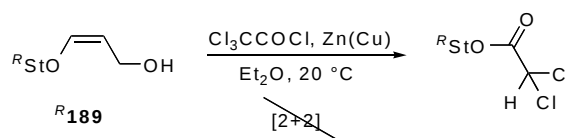


Schéma 102 : Tentative de réaction en présence de la fonction hydroxyle libre.

La présence d'une fonction hydroxyle étant incompatible avec les conditions de la réaction de cycloaddition [2+2], la protection de cette fonction a donc été nécessaire.

IV.D.3. Protection de la fonction hydroxyle:

La protection de la fonction hydroxyle primaire devait permettre d'éviter la dégradation totale de l'éther d'énol de départ, mais aussi d'étudier l'influence des effets stériques et électroniques de cette protection sur la potentielle réaction concurrente de Bellus-Claisen. Pour cela un groupement silylé encombrant (TIPS), un ester désactivant (Bz), ou simplement un groupement alkyle (Bn) ont été utilisés. Les éthers d'énols protégés ont été préparés dans des conditions standard et ont été obtenus avec de bons rendements (Schéma 103).

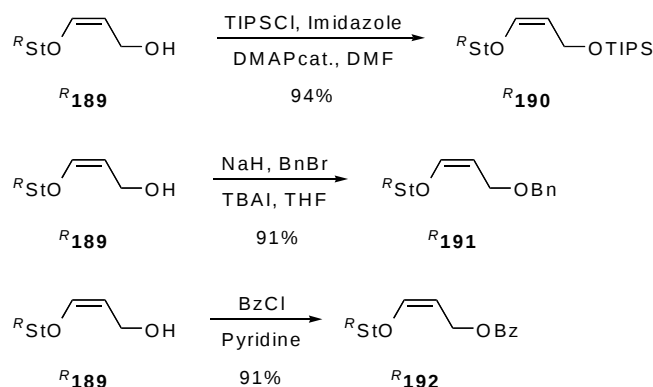


Schéma 103 : Protection de l'hydroxyle primaire.

La réaction de cycloaddition [2+2] a ensuite été testée sur ces différents éthers d'énols.

IV.D.4. Synthèse des cyclobutanones.

Le chlorure de trichloroacétyl est ajouté lentement à la solution d'éther d'énol **R190** en présence du couple Zn(Cu) et après une simple élimination du chlorure de zinc (précipité par de l'hexane et filtré) le brut est concentré sous pression réduite à froid. Seul la dichlorocyclobutanone **R193** (et l'autre diastéréoisomère de cycloaddition **R194**), sans aucune trace de produit de réarrangement, a été observée par RMN ^1H (Schéma 104).

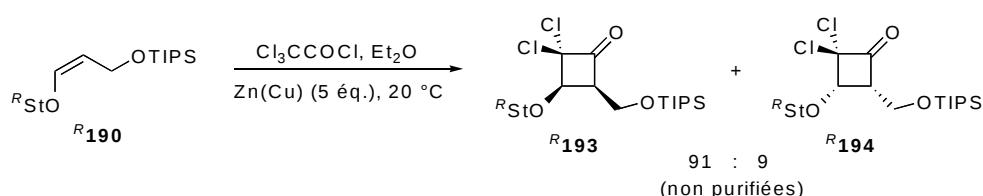


Schéma 104 : Cycloaddition [2+2] sur l'éther d'énol **R190**.

La réaction de cycloaddition se produit donc normalement dans ce cas aussi. Une fois celle-ci terminée (disparition du produit de départ en CCM), la solution méthanolique de chlorure d'ammonium est donc ajoutée et le mélange est porté au reflux 10 minutes. La cyclobutanone **R195** a ainsi été obtenue par la procédure « one-pot », avec un rendement de 78% sous forme d'isomère *cis* uniquement.

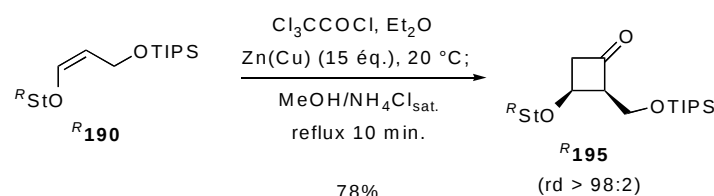


Schéma 105 : Préparation de la cyclobutanone **R195**.

La configuration relative de cette cyclobutanone a été confirmée par mesure de nOe.

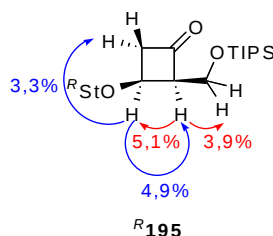


Figure 35 : Mesures de nOe sur **R195**.

Lorsque la dichlorocyclobutanone est soumise aux conditions de déchloration (Zn(Cu) et MeOH/NH₄Cl_{sat.}) à basse température (−18 °C, 10 minutes), la monodéchloration est réalisée comme dans le cas de l'éther d'énol méthylé ^S**161**. Une purification rapide par chromatographie flash sur gel de silice conduit à la monochlorocyclobutanone ^R**196** avec un rendement de 75%.

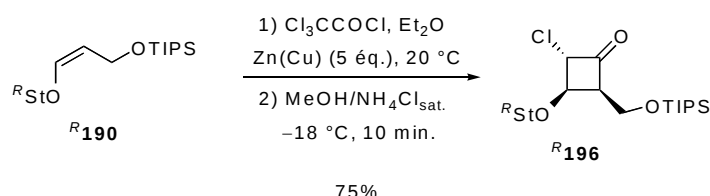


Schéma 106 : Monodéchloration de dichlorocyclobutanone.

Afin de pouvoir utiliser les différentes cyclobutanones préparées dans des synthèses, nous nous sommes demandés si la coupure de l'auxiliaire chiral pouvait être effectuée efficacement. La cyclobutanone ^R**195**, générée précédemment, était un substrat de choix pour tenter cette réaction qui s'effectue habituellement à l'aide d'acide trifluoroacétique. En présence de TFA, le produit **197** a été obtenu sélectivement avec un excellent rendement (90%).

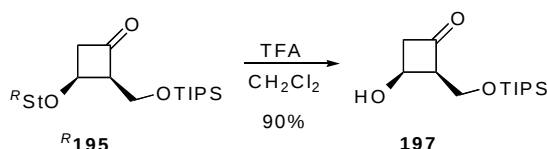


Schéma 107 : Coupure de l'auxiliaire chiral.

Cette coupure de l'auxiliaire se produit sans dégradation de la cyclobutanone qui aurait pu subir une ouverture de cycle de type rétro-aldol, ou une coupure de l'éther silylé.

Les éthers d'énols ^R**191** et ^R**192**, arborant aussi un oxygène en position allylique ont aussi conduit, dans les conditions de cycloaddition-déchloration précédentes, aux cyclobutanones correspondantes, sans trace de produit de réarrangement de type Bellus-Claisen (en RMN du proton). Cependant, ces composés n'ont pas pu être isolés purs. Le produit O-benzylé *cis* ^R**198**, effectivement obtenu après déchloration, subit une épimérisation lors de la purification par chromatographie sur gel de silice, alumine ou Florisil. Un mélange

d'isomères *cis* et *trans* **R199** inséparable, en plus des diastéréoisomères de cycloaddition, est alors obtenu.

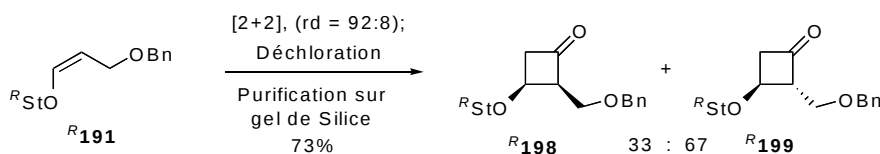


Schéma 108 : Épimérisation lors de la purification.

L'éther d'énol benzoyloxyméthylé **R192** permet lui aussi la formation de la cyclobutanone correspondante, mais la purification a donné un résultat inattendu. Une élimination du benzoate a lieu lors du passage sur gel de silice, conduisant à la méthylidèncyclobutanone **R200** avec un rendement global de 65%.

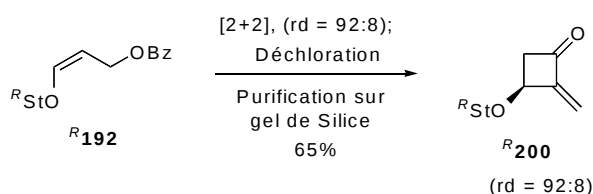


Schéma 109 : Formation de la méthylidèncyclobutanone **R200**.

Ce nouveau produit résulte formellement de la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur un éther d'allénol chiral. Afin d'étudier la possibilité d'une telle réaction, l'éther d'allénol modèle **201** a été préparé selon une procédure décrite.¹¹² Cependant, lorsque celui-ci est mis en présence de dichlorocétène, généré par action de $Zn(Cu)$ sur du chlorure de trichloroacétyl, le cycloadduit attendu n'a pas pu être détecté en RMN 1H .

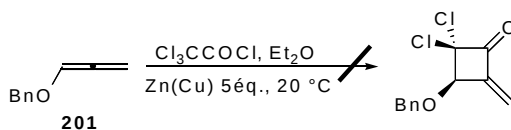


Schéma 110 : Tentative de cycloaddition sur un éther d'allénol.

L'obtention de la méthylèncyclobutanone **R200** avec un rendement de 65% est intéressante et des transformations de ce composé devraient prochainement être étudiées.

¹¹² Trost, B. M.; Xie, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6044-6045.

Les cyclobutanones *cis* sont donc facilement synthétisées par addition de chlorure de trichloroacétyle sur une solution d'éther d'énol *Z* en présence de Zn(Cu), puis par ajout *in situ* de MeOH/NH₄Cl_{sat.} et chauffage du mélange réactionnel au reflux. Cette procédure de cycloaddition-déchloration monotope a donc conduit à ces composés sans isomérisation au cours de la réaction, malgré l'interaction évidente entre les deux substituants du cycle. La même méthode devrait donc permettre de préparer de façon identique des cyclobutanones avec une relation *trans* entre les substituants.

IV.E. Formation de cyclobutanones *trans*.

Les cyclobutanones *trans* devraient être obtenues à partir des éthers d'énols de configuration *E* par la même séquence de cycloaddition-déchloration. Les éthers d'énols *E* ont donc été préparés dans un premier temps.

IV.E.1. Préparation des éthers d'énol *E*.

Trois exemples d'éthers d'énols fonctionnalisés ou fonctionnalisables ont été choisis. L'éther d'énol *E* **R202** portant un groupement allyle provient de la réduction par LiAlH₄ de l'éther d'ynol correspondant, déjà préparé pour la synthèse de **R174** (voir Schéma 86).

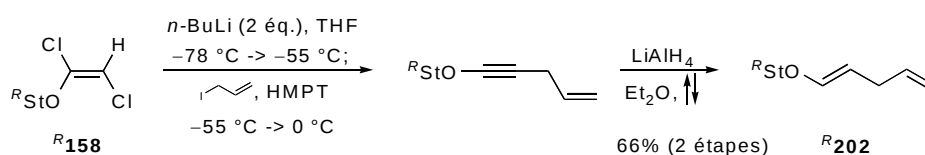
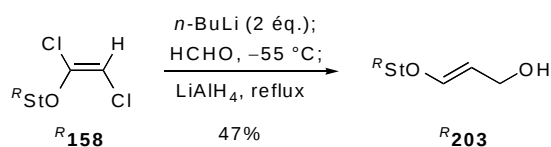


Schéma 111 : Préparation de l'éther d'énol allylé *E* **R202**.

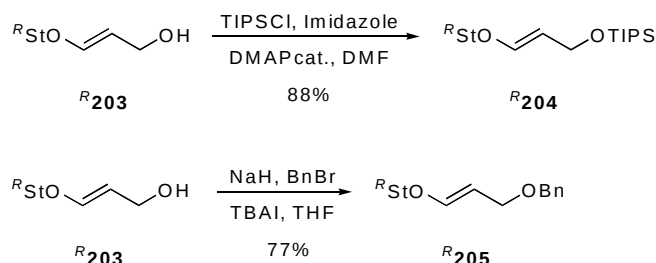
L'éther d'énol oxygéné **R203** de configuration *E* a aussi été préparé de façon similaire, à partir de l'éther d'ynol correspondant déjà synthétisé (voir Schéma 101). Ce dernier est directement ajouté à une suspension de LiAlH₄ dans l'éther au reflux.

Schéma 112 : Préparation de l'éther d'énol *E* hydroxyméthylé.

La fonction hydroxyle a ensuite été protégée avec des groupements protecteurs déjà employés.

IV.E.2. Protection de la fonction hydroxyle:

Le groupement triisopropylsilyle est le seul qui a permis d'obtenir la cyclobutanone purifiée *cis*, à partir de l'éther d'énol analogue de configuration *Z*. Ce groupement protecteur a donc été utilisé pour protéger la fonction hydroxyle de l'éther d'énol *E* **R₂₀₄**. Cette fonction hydroxyle a aussi été protégée par un benzyl, puisque la cyclobutanone attendue *trans* devrait être configurationnellement plus stable que la cyclobutanone *cis* **R₁₉₈**, qui s'épimérise facilement.

Schéma 113 : Protection des éthers d'énols *E*.

Avec ces différents éthers d'énols, la procédure de cycloaddition-déchloration a ensuite été testée.

IV.E.3. Préparation des cyclobutanones *trans*.

Lorsque les différents éthers d'énols de configuration *E* ont été soumis aux conditions de cycloaddition [2+2], les dichlorocyclobutanones correspondantes ont été obtenues proprement (observées en RMN du proton). Lorsque ces dernières sont soumises aux conditions de déchloration, la première déchloration est apparemment rapide, mais la

deuxième se produit plus lentement et la dégradation de la monochlorocyclobutanone devient compétitive. Les cyclobutanones correspondantes ont donc été obtenues avec des rendements faibles à moyens.

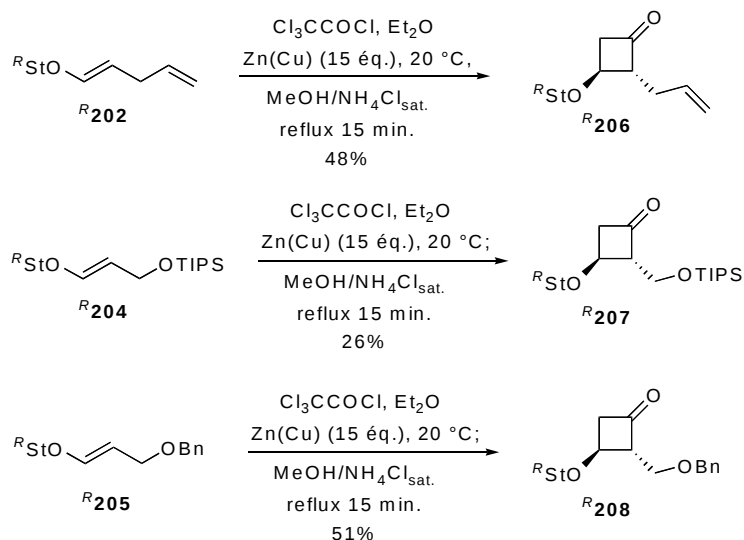


Schéma 114 : Accès aux cyclobutanones *trans* par cycloaddition-déchloration.

La configuration relative de la cyclobutanone ^R207, analogue *trans* de la cyclobutanone *cis* ^R195, a été confirmée par mesure de nOe.

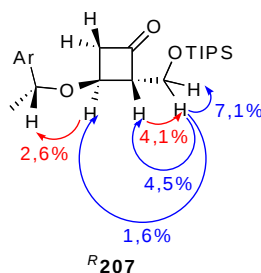


Figure 36

L'épimérisation facile, observée lors de la purification de la cyclobutanone *O*-benzylée *cis*, provenant de ^R191, nous a conduit à envisager la transformation de ces cyclobutanones *cis* en cyclobutanones *trans*. La comparaison de différents solvants (CH₂Cl₂, EtOH,...) et différentes bases (EtONa, *i*-Pr₂NEt, DBU,...) pouvant catalyser cette réaction, a permis de mettre au point des conditions efficaces d'épimérisation.

Ainsi, à partir des éthers d'énols *Z*, les cyclobutanones *cis* correspondantes peuvent être obtenues et ensuite subir la réaction d'épimérisation dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique de DBU.

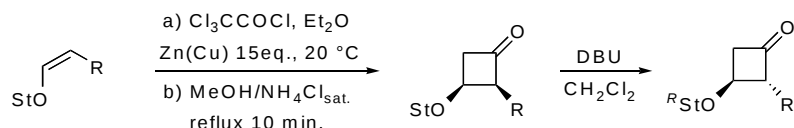


Schéma 115 : Accès aux cyclobutanones *trans* par épimérisation.

Les méthodes comparées de la cycloaddition sur les éthers d'énols *E* et de l'épimérisation de cyclobutanones *cis*, obtenues à partir des éthers d'énols *Z*, sont présentés pour les trois exemples étudiés (rendements pour les deux ou trois étapes après purification par chromatographie sur gel de silice).

Entrée	Ethers d'énols	Méthode ^a	Cyclobutanone	Rendements (rd)
1		A		48 (97:3)
2		B		65 (>98:2)
3		A		26 (92:8)
4		B		62 (>98:2)
5		A		51 (94:6)
6		B		73 (>98:2)

(a) Méthode A: Cl_3CCOCl , Zn/Cu , Et_2O , 20°C , puis $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, reflux, 15 min. Méthode B: Cl_3CCOCl , Zn/Cu , Et_2O , 20°C , puis $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$, reflux, 10 min; chromatographie flash; DBU (30 mol %), CH_2Cl_2 , 20°C , 3 h.

Tableau 6 : Obtention des cyclobutanones *trans*.

Les cyclobutanones *cis*, générées par la séquence cycloaddition-déchloration monotopie mise au point précédemment à partir des éthers d'énols *Z*, conduisent aisément aux

produits *trans* plus stables, par épimérisation en milieu basique. Dans tous les cas les rendements sont supérieurs à ceux obtenus par cycloaddition [2+2] sur les éthers d'énols *E*.

IV.F. Conclusion

Lorsque des éthers d'énols *Z*, en solution dans l'éther, sont soumis à l'action du dichlorocétène généré par addition lente de chlorure de trichloroacétyl, en présence d'un excès de couple Zn(Cu), les dichlorocyclobutanones *cis* sont alors générées. Ces dernières ont ensuite été soumises à une déchloration *in-situ* par ajout d'une solution méthanolique saturée en chlorure d'ammonium et chauffage du mélange au reflux. Cette procédure de cycloaddition-déchloration « one-pot » conduit à la formation de cyclobutanones possédant deux groupements en *cis*. Les cyclobutanones *cis* ainsi générées peuvent subir une réaction d'épimérisation en milieu basique pour conduire aux cyclobutanones *trans*.

Cette méthode permet donc d'accéder à des cyclobutanones énantioenrichies *cis* ou *trans* et différemment fonctionnalisées à partir des éthers d'énols de configuration *Z*, par une cycloaddition [2+2] hautement régio-, chimio- et diastéréosélective et une déchloration « one-pot ».

Dix cyclobutanones, provenant des énantiomères du Stérical® ont déjà été préparées avec de bons rendements par cette méthode et majoritairement sous forme d'un unique isomère.

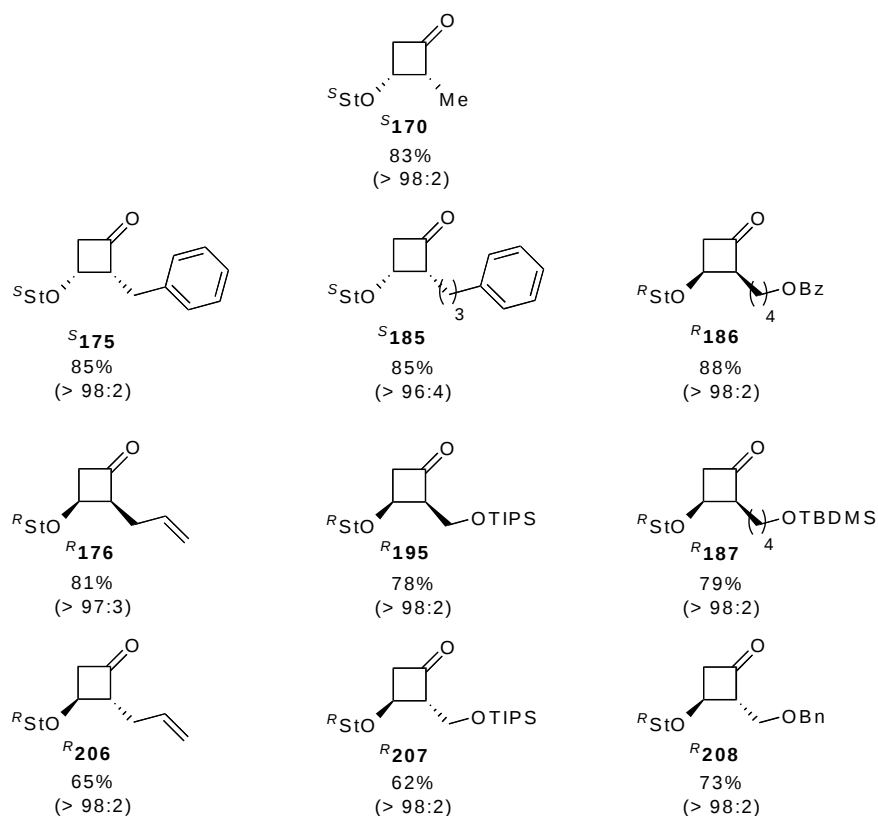


Figure 37 : Récapitulatif des cyclobutanones obtenues.

Un exemple a permis de montrer qu'il est possible de libérer sélectivement la fonction hydroxyle par coupure de l'auxiliaire chiral. Cette fonction ouvre donc la voie vers des transformations au niveau de cette position.

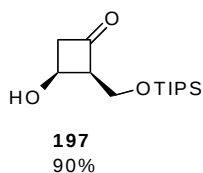


Figure 38

Une méthylidèncyclobutanone a aussi été obtenue de façon inattendue par élimination d'un benzoate, avec un rendement de 65% à partir de l'éther d'énol R_{192} .

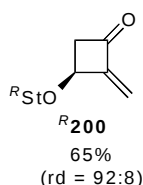


Figure 39

D'autres cyclobutanones intéressantes ont aussi été obtenues au cours de l'étude sur la préparation de cyclobutanones. Ainsi les monochlorocyclobutanones **S172** et **R196** ont été obtenues avec des rendements élevés et présentent l'avantage d'être totalement fonctionnalisées sur le cycle.

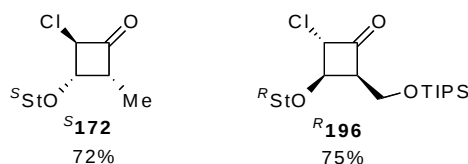


Figure 40 : Monochlorocyclobutanones.

Outre l'aspect de préparation des cyclobutanones, nous avons aussi montré que lorsque des éthers d'énols acycliques sont mis en présence de dichlorocétène, la cycloaddition [2+2] a bien lieu, sans trace de produit de réarrangement de Bellus-Claisen.

Différentes transformations sont donc envisageables à partir de ces nouveaux composés cyclobutaniques obtenus en utilisant la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des éthers d'énols chiraux. La cyclobutanone **R195**, constitue par exemple un substrat correctement fonctionnalisé pour se diriger vers le Lobucavir®. Elle a donc été utilisée pour élaborer une nouvelle voie d'accès à cet analogue de l'oxétanocine A (**41**).

SYNTHÈSE DU LOBUCAVIR®

V Synthèse du Lobucavir®.

La recherche d'analogues de nucléosides contenant de petits cycles a été intensifiée par la découverte de l'oxétanocine A (**41**) et de son activité anti-virale contre le HIV.¹¹³ Des modifications apportées à la base azotée, mais aussi au carbohydrate, ont permis de découvrir de nouvelles molécules encore plus actives. Parmi celles-ci, le Lobucavir® (ou cyclobut-G) (**75**) est un analogue carbocyclique porteur d'une guanine à la place de l'adénine.

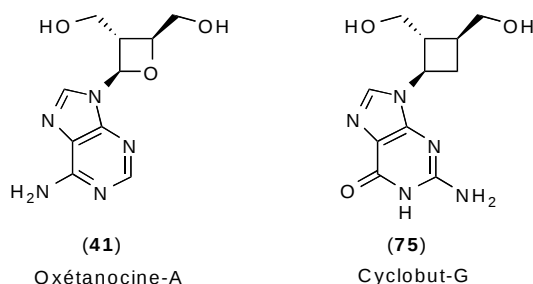


Figure 41

Différentes voies ont permis l'accès à cette molécule ou à des intermédiaires clés et vont être présentées ci-dessous.

V.A. Synthèses existantes.

La formation du cyclobutane, qui est le cœur du Lobucavir®, a été réalisée de différentes façons qui retracent un certain nombre de méthodes déjà présentées pour accéder à ce genre de motifs (voir chap II).

V.A.1. Première synthèse et synthèses dérivées.

¹¹³ (a) Shimada, N.; Hasegawa, S.; Harada, T.; Tomisawa, T.; Fujii, A.; Takita, T. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1623-1625. (a) Nakamura, H.; Hasegawa, S.; Shimada, N.; Fujii, A.; Takita, T.; Iitaka, Y. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1626-1629. (c) Hoshino, H.; Shimizu, N.; Shimada, N.; Takita, T.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1077-1078.

La première synthèse racémique du composé qui prendra le nom de Lobucavir a été développée par Slusarchyk et col. au Squibb Institute en 1989.¹¹⁴ La cycloaddition thermique [2+2] du diéthyle acétal de cétène sur le fumarate de diéthyle conduit au cyclobutane **209** (Schéma 116).

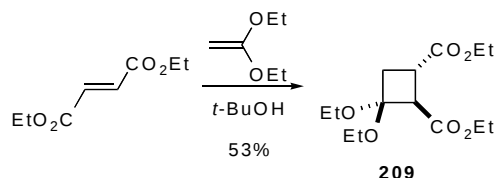


Schéma 116 : Étape de cycloaddition de la première synthèse.

La réduction des esters suivie de la benzylation des hydroxyles obtenus et enfin l'hydrolyse de l'acétal ont conduit à l'intermédiaire clé: la cyclobutanone **210** (Schéma 117). La réduction du carbonyle, par le L-Sélectride conduit au composé réduit par la face la moins encombrée. La fonction hydroxyle obtenue est transformée en tosylate et ce dernier est substitué par une guanine protégée (**211**) pour conduire au composé **212**. La triple déprotection conduit enfin au produit attendu sous forme racémique.

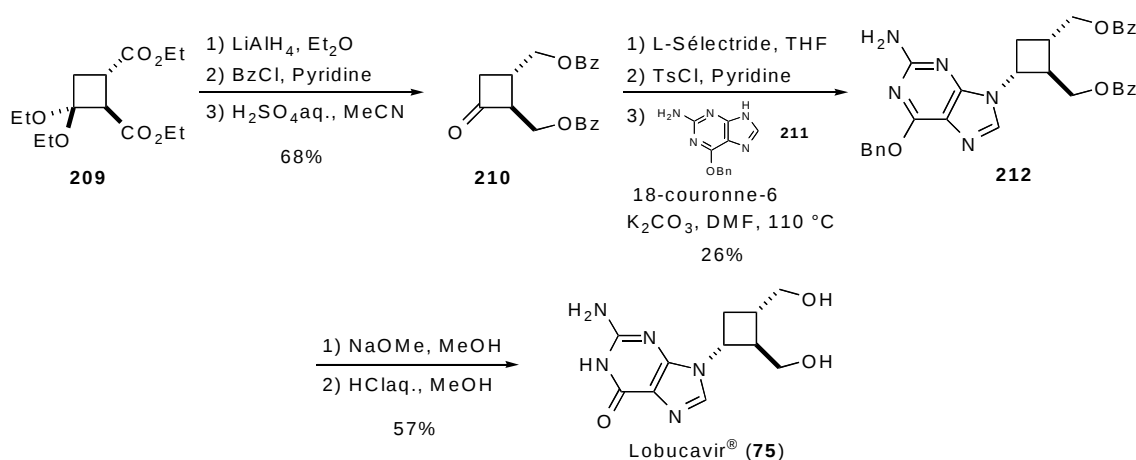


Schéma 117 : Première synthèse du Lobucavir®.

Son activité contre le virus de l'herpès a été testée, montrant une efficacité plus importante que l'acyclovir commercial. De nombreuses modifications et améliorations ont alors été apportées par des équipes reliées au groupe Bristol-Myers Squibb.

Ahmad a par exemple développé une version asymétrique de la réaction de cycloaddition en utilisant le fumarate de (-)-dimenthyle.⁶⁸ La réaction avec le diméthyle

¹¹⁴ Slusarchyk, W. A.; Young, M. G.; Bisacchi, G. S.; Hockstein, D. R. Zahler, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6453-6456.

acétal de cétène conduit au cyclobutane **213** avec une très bonne sélectivité (rd = 95:5) (Schéma 118). Après transformation des groupements fonctionnels, de façon similaire à la méthode de Slusarchyk et col., la cyclobutanone **210** énantiopure a été obtenue avec 89% de rendement.

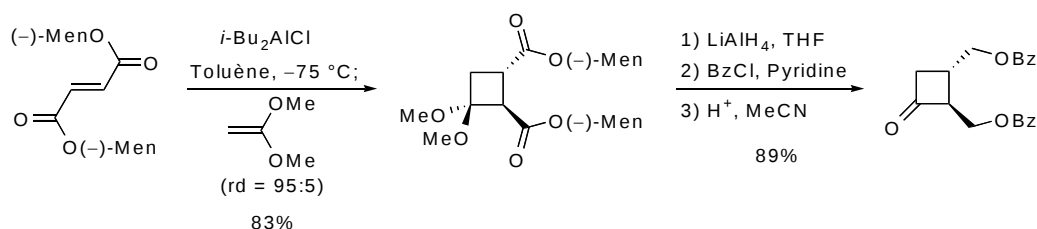


Schéma 118 : Synthèse formelle asymétrique.

Bisacchi et col. ont choisi d'utiliser un dédoublement du mélange racémique ($\pm$)-**214** afin d'accéder aux deux antipodes de la cyclobutanone **210** et ensuite du Lobucavir®.¹¹⁵

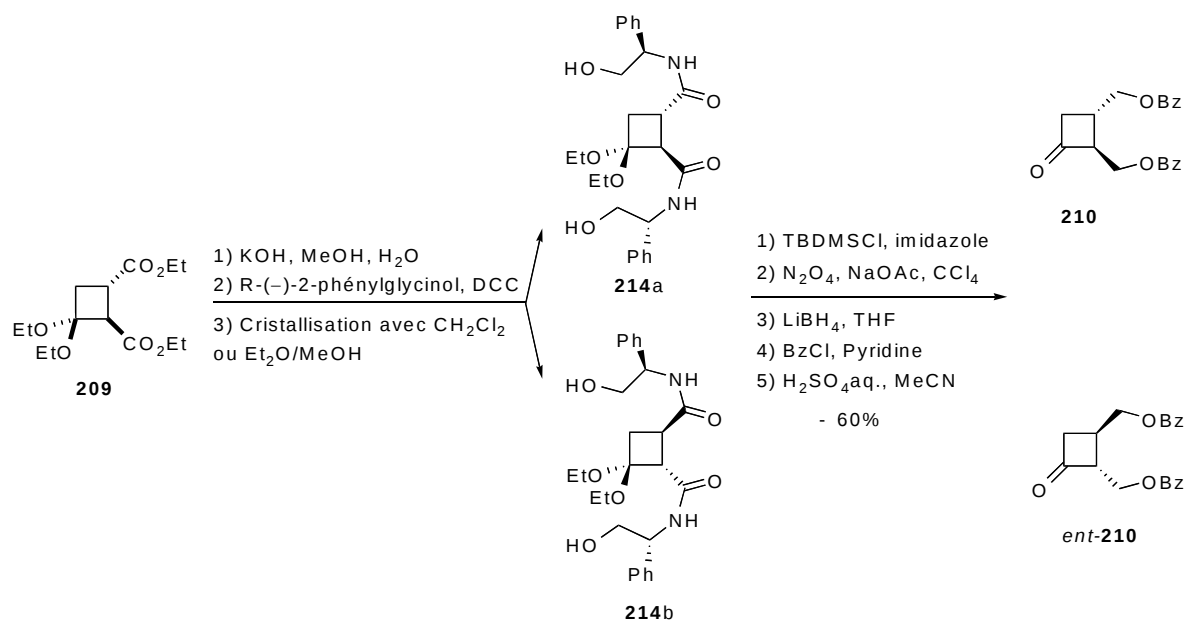


Schéma 119 : Préparation des deux énantiomères de l'intermédiaire clef.

Ils ont ainsi pu montrer que seul l'énantiomère du cyclobut-G (**75**), et aussi celui du cyclobut-A (**38**) (analogue avec l'adénine à la place de la guanine), dont le carbocycle possède la configuration identique à l'oxétanocine-A naturelle, sont biologiquement actifs.

¹¹⁵ Bisacchi, G. S.; Braitman, A.; Cianci, C. W.; Clark, J. M.; Field, A. K.; Hagen, M. E.; Hockstein, D. R.; Malley, M. F.; Mitt, T.; Slusarchyk, W. A.; Sundeen, J. E.; Terry, B. J.; Tuomari, A. V.; Weaver, E. R.; Young, M. G.; Zahler, R. J. *Med. Chem.* **1991**, 34, 1415-1421.

Afin d'améliorer la séquence réactionnelle, le groupe dirigé par Bisacchi et Singh s'est tout d'abord intéressé à la réduction du carbonyle de la cyclobutanone **210**.¹¹⁶ Pour remplacer le Dibal-H, un réactif permettant une manipulation plus facile à grosse échelle et à moindre coût, le chlorure de diisobutylaluminium DIBAC, a été utilisé. La réduction se produit alors selon un mécanisme de type Meerwein-Ponndorf-Verley (Schéma 120).

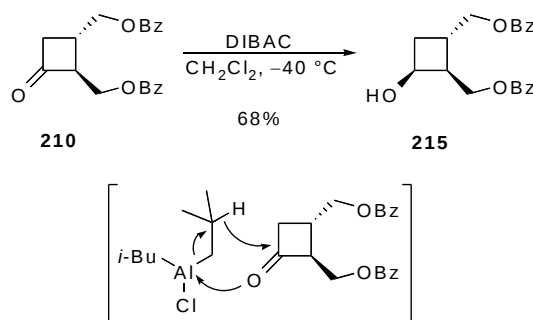


Schéma 120 : Réduction du carbonyle.

La réaction de couplage du dérivé de guanine avec le cycle carboné a aussi été optimisée. L'utilisation du sel d'iodopurine **216** et d'un triflate comme groupement partant permet d'améliorer le rendement et la sélectivité. Alors que dans le premier cas le rendement était de 43%, essentiellement dû à une mauvaise sélectivité d'alkylation N9/N7 (76:24), la procédure optimisée conduit à une sélectivité de 93:7 et un rendement de 76% après cristallisation.

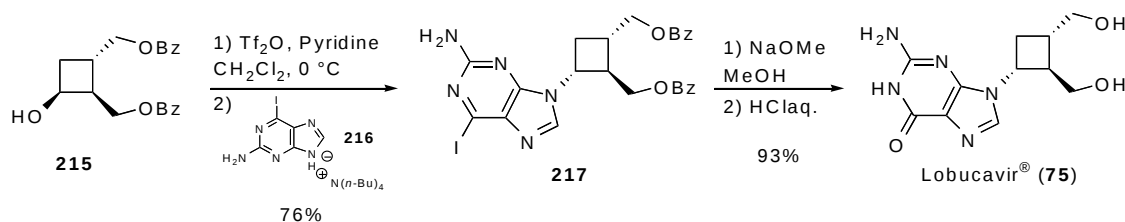


Schéma 121

D'autres procédures souvent moins efficaces ou plus difficiles à reproduire à grande échelle ont aussi été développées.

¹¹⁶ (a) Bisacchi, G. S.; Singh, J.; Godfrey, J. D., Jr.; Kissick, T. P.; Mitt, T.; Malley, M. F.; Di Marco, J. D.; Gougoutas, J. Z.; Mueller, R. H.; Zahler, R. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 2902. (b) Singh, J.; Bisacchi, G. S.; Ahmad, S.; Godfrey, J. D., Jr.; Kissick, T. P.; Mitt, T.; Kocy, O.; Vu, T.; Papaioannou, C. G.; Wong, M. K.; Heikes, J. E.; Zahler, R.; Mueller, R. H. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 393-399.

V.A.2. Cycloaddition par catalyse asymétrique.

Ichikawa et col. ont par exemple utilisé le complexe entre le dérivé de TADDOL **77** et le dichlorodiisopropoxytitan pour catalyser de façon énantiosélective la réaction entre le 1,1-bis-(méthylthio)éthylène et l'alcène conjugué **218**.¹¹⁷ Le cycloadduit **219** est obtenu avec 83% de rendement et un excès énantiomérique supérieur à 98%. Après différentes transformations, la cyclobutanone **220** est obtenue en 4 étapes et a ensuite été utilisée pour accéder au cyclobut-A et au cyclobut-G.

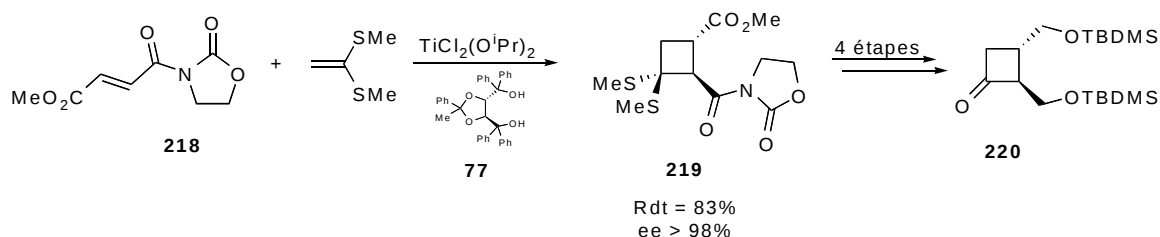


Schéma 122

V.A.3. Synthèse de cyclobutanones par expansion de cycle.

Hsiao et Hannick ont utilisé une réaction d'expansion de cycle pour atteindre le même type de cyclobutanones.¹¹⁸ Deux voies ont été utilisées: la première à partir d'acide tartrique et la seconde en utilisant l'acide de Feist (Schéma 123). A partir de l'acide tartrique, le méthylidène cyclopropane **221** est obtenu en 9 étapes. Après époxydation de l'oléfine, l'expansion de cycle conduit à la cyclobutanone di-O-benzylé **222**. De même, à partir de l'acide de Feist énantio-pur (+)-**223** (obtenu par résolution du racémique), 3 étapes permettent l'obtention du méthylidène cyclopropane **224** disilylé. L'expansion de cycle est réalisée en deux étapes, par une procédure identique à la précédente, conduisant à la cyclobutanone **225** avec 92% de rendement.

¹¹⁷ Ichikawa, Y.-I.; Narita, A.; Shiozawa, A.; Hayashi, Y.; Narasaka, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1919.

¹¹⁸ Hsiao, C.-N.; Hannick, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6609-6612.

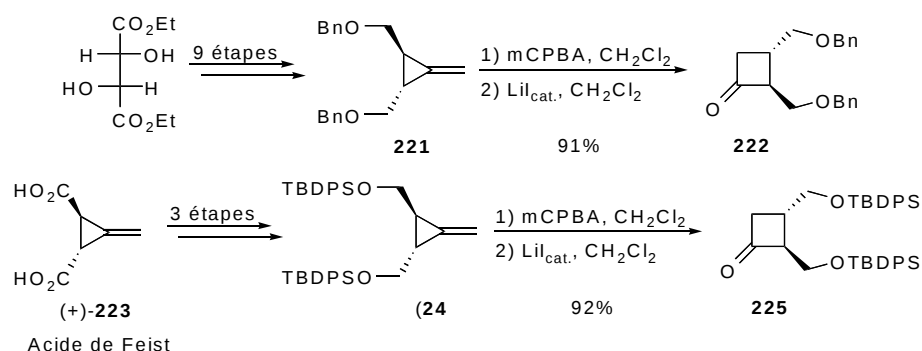


Schéma 123

Ces analogues n'ont cependant pas été utilisés pour compléter la synthèse du cyclobut-G ou d'un autre analogue de l'oxetanocine-A.

V.A.4. Accès à l'intermédiaire clef par cyclisation intramoléculaire.

Hanzawa, Ito et Taguchi ont préféré une réaction d'ouverture-cyclisation intramoléculaire pour accéder au cyclobutanol **215** et réaliser ainsi une synthèse formelle du Lobucavir®.¹¹⁹

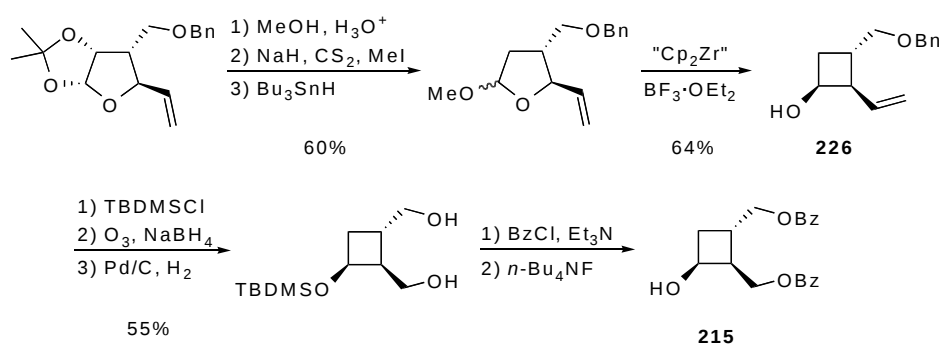


Schéma 124 : Synthèse formelle du Lobucavir® par préparation de 215.

A partir d'un composé déjà décrit, le substrat d'ouverture-cyclisation est obtenu et conduit au cyclobutanol **226** avec 64% de rendement. En 5 étapes supplémentaires, le cyclobutanol **215**, déjà décrit, permet de rejoindre une synthèse existante du Lobucavir®.

¹¹⁹ Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7639- 7640.

Il existe donc à ce jour quatre synthèses totales du Lobucavir®, plus deux racémiques.¹²⁰ Nous avons décidé de réaliser une synthèse totale asymétrique de ce composé à partir des cyclobutanones que nous avons précédemment préparées.

V.B. Schémas de synthèse envisagé.

En se basant sur les précédentes synthèses, il est important de noter que l'introduction du dérivé de guanine se fait dans les dernières étapes. Il était donc nécessaire de prévoir une stratégie permettant tout d'abord de mettre en place les groupements hydroxyméthyles autour du cyclobutane du Lobucavir®.

L'introduction d'un de ces deux groupements peut être réalisée directement par l'utilisation d'un éther d'énol porteur d'un oxygène en position allylique. Nous avons vu précédemment que dans le cas d'un éther d'énol *O*-benzylé ou *O*-benzoylé, les cyclobutanones correspondantes, sont isolées après purification sous forme d'un mélange *cis/trans* ou de méthylidèncyclobutanone. Néanmoins, l'éther d'énol **R190** *O*-silylé permet d'accéder à la cyclobutanone *cis* **R195** avec un rendement de 78%.

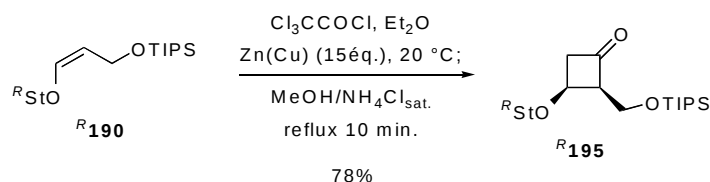


Schéma 125

Différentes stratégies peuvent alors être envisagées pour introduire le deuxième groupement hydroxyméthyle au niveau du carbonyle. Parmi ces méthodes, deux voies ont été explorées simultanément.

V.B.1. Passage par un méthylidèncyclobutane.

¹²⁰ (a) Réf. 114 à 117. (b) Shiozawa, A.; Sagawa, M.; Nagai, M. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP 03240788, 28 Oct 1991.

Une première possibilité pour introduire le groupement hydroxyméthyle manquant était de passer par une méthyldénation du carbonyle suivie d'une hydroboration-oxydation.

L'utilisation d'un réactif de type Petasis ou Tebbe permettrait de réaliser la première étape. Le réactif de Petasis a donc été préparé et conservé en solution, à l'abri de la lumière à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹²¹

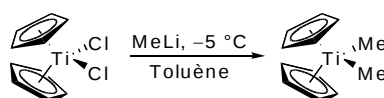


Schéma 126 : Préparation du réactif de Petasis.

Par chauffage à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans le toluène, le réactif de Pétasis produit du $\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$ qui transforme le carbonyle de la cyclobutanone racémique **195**, en méthylidène (Schéma 127).

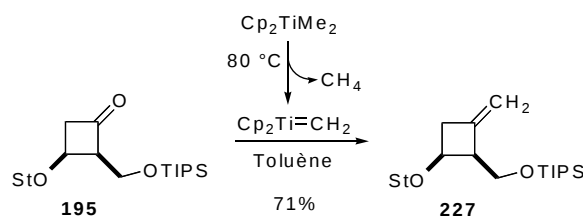


Schéma 127 : Méthyldénation de la cyclobutanone.

Pour essayer de diriger l'attaque du borane sur la face β du cyclobutane, l'ancrage avec l'oxygène a été envisagé. La déprotection de la fonction hydroxyle a donc été effectuée par le fluorure de tétrabutylammonium et l'alcool **228** a ainsi été obtenu (96%) (Schéma 128).

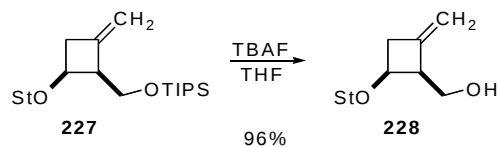


Schéma 128 : Déprotection de la fonction hydroxyle primaire.

Cependant, une réaction d'hydroboration par BH_3 , suivie d'une oxydation a conduit au produit résultant de l'attaque sur la face la moins encombrée (Schéma 129).

¹²¹ (a) Ndakala, A. J.; Hashemzadeh, M.; So, R. C.; Howell, A. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1719-1722. (b) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6392-6394.

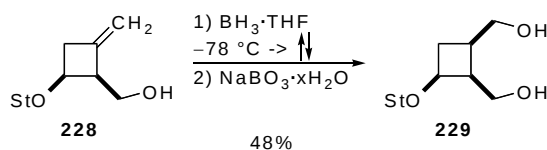


Schéma 129 : hydroboration/oxydation.

Ce résultat est en accord avec les travaux de Brown et Hegedus.¹²² Des résultats positifs, obtenus par la deuxième voie, nous ont donc conduit à abandonner cette approche.

V.B.2. Passage par un éther d'énol.

La transformation du carbonyle en éthoxyméthylidène permet l'introduction d'un aldéhyde masqué. Par réaction de Wittig, il est possible de transformer un carbonyle en éther d'énol qui, par hydrolyse acide, conduit à la formation de l'aldéhyde correspondant (Schéma 130). L'aldéhyde le plus stable, en *trans* par rapport à l'hydroxyméthyle vicinal, devrait donc pouvoir être obtenu de façon majoritaire. Une simple réduction de ce carbonyle permettrait d'obtenir le deuxième hydroxyméthyle en *trans* du premier.

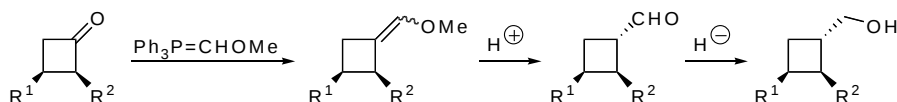
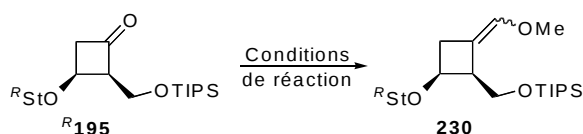


Schéma 130

L'addition de (méthoxyméthyle)triphénylphosphorane sur la cétone ^R195 conduit à un mélange d'éthers d'énols *Z* et *E* (230) (Schéma 131). Différentes bases ont aussi été utilisées pour générer l'ylure de phosphore, à partir du sel de phosphonium. Il a été observé que le chauffage du mélange réactionnel permet la complétion de la réaction, probablement en favorisant la décomposition de l'oxaphosphétane. Un résumé des différentes conditions utilisées est exposé dans le tableau suivant (Tableau 7).



¹²² Brown, B.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8012-8018.

Schéma 131

Entrées	Conditions de réaction			Rendements
	Base	Eq. $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMeCl}$	Température	
1	<i>n</i> -BuLi	défaut	0 °C -> t.a.	15-30%
2	NaHMDS 4.8 éq.	5 éq.	-35 °C -> t.a.	54%
3	NaHMDS 4.8 éq.	5 éq.	-35 °C -> 80 °C	65%
4	KHMDS 5 éq.	5 éq.	-35 °C -> 80 °C	50%
5	KHMDS 3.5 éq.	5 éq.	-35 °C -> 80 °C	74%

Tableau 7

Le mélange **230** d'éthers d'énols *Z* et *E* a donc été obtenu avec un rendement de 74% après purification par chromatographie sur gel de silice (Entrée 5, Tableau 7).

L'hydrolyse pour libérer l'aldéhyde nécessite l'utilisation de conditions acides. Cependant, afin de ne pas couper l'auxiliaire chiral, le choix de l'acide est important. Alors que l'acide trifluoroacétique est utilisé pour libérer l'hydroxyle introduit par le Stéricol®, l'utilisation d'acide trichloroacétique a permis d'hydrolyser sélectivement l'éther d'énol (Schéma 132). Un mélange des deux aldéhydes (α et β) est alors obtenu ($\alpha:\beta = 3:1$). En milieu basique (MeONa/MeOH), le rapport diastéréomérique peut être amélioré en faveur de l'isomère α ($\alpha:\beta = 10:1$). Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'aldéhyde **231** est ainsi obtenu avec 86% de rendement ($\alpha:\beta = 23:1$).

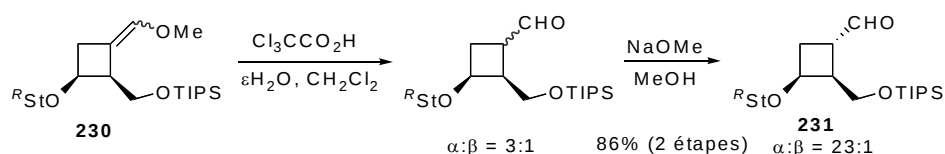


Schéma 132

La réduction de l'aldéhyde est ensuite effectuée par le borohydrure de sodium dans l'éthanol à 0 °C (93%, Schéma 133). La fonction hydroxyle nouvellement formée est protégée par un groupement triisopropylsilyle (88%).

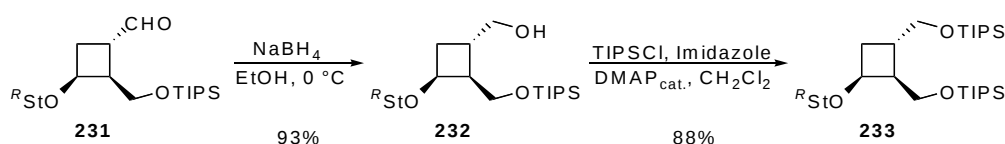


Schéma 133

Après avoir introduit les deux groupements hydroxyméthyles protégés sur le cyclobutane, la base azotée pouvait en principe être introduite par substitution nucléophile.

Le Stéricol® a été facilement coupé en présence d'acide trifluoroacétique à 0 °C, pour conduire au cyclobutanol **234** attendu (Schéma 134).

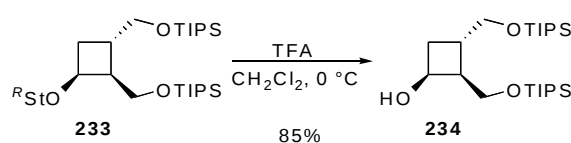


Schéma 134

Cependant, malgré plusieurs tentatives, il n'a pas été possible de transformer la fonction hydroxyle de **234** en triflate (trifluorométhanesulfonate), que ce soit en utilisant de l'anhydride triflique (F_2O) ou du *N*-phényltriflimide (PhNTf_2). Seuls des produits de dégradation ont été obtenus (Schéma 135).

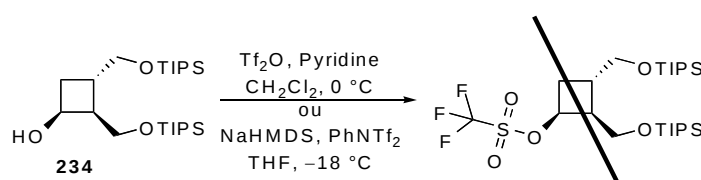


Schéma 135

Un nosylate (*para*-nitrobenzènesulfonate) moins réactif que le triflate a donc été envisagé pour augmenter la stabilité du composé formé. L'alcool **234** réagit avec le chlorure de nosyle au reflux du dichlorométhane en présence de pyridine et de DMAP en quantité catalytique, pour conduire au composé **235** attendu. Après purification par chromatographie sur gel de silice, **235** est obtenu avec 79% de rendement (Schéma 136).

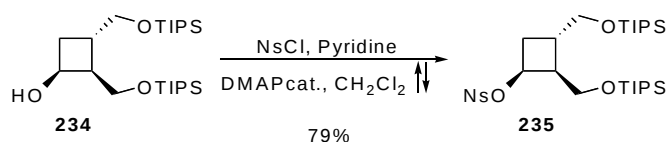


Schéma 136

Le sel de l'iodopurine a été préparé selon la méthode décrite dans la littérature.^{116a} L'échange du chlore par un iode est effectué en présence d'acide iodhydrique concentré, puis le sel de tétrabutylammonium **236** a été obtenu par déprotonation avec l'hydroxyde de tétrabutylammonium (Schéma 137).

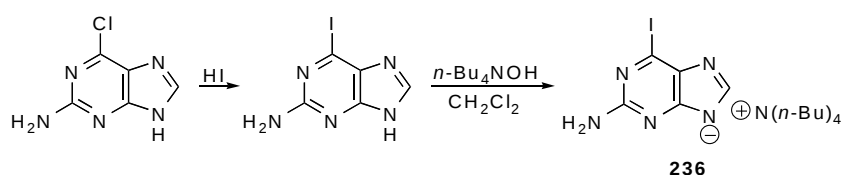


Schéma 137 : Préparation du sel de base azoté.

Le cyclobutane nosylé **235** a ensuite été chauffé au reflux de l'acétonitrile (82 °C) en présence du sel **236**: aucune trace de produit de couplage n'a été détectée par RMN du proton.

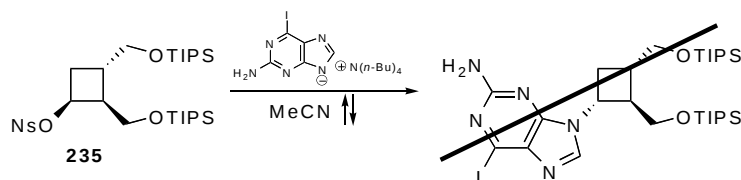
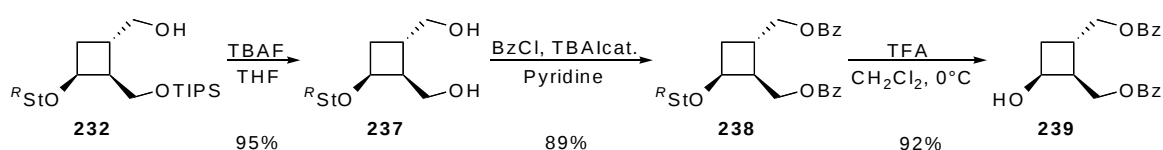


Schéma 138 : Tentative de substitution du nosylate.

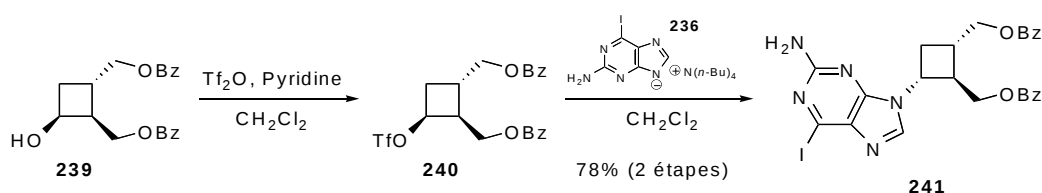
A la suite de ces résultats décevants, il a été nécessaire de revoir la stratégie. Il devait être possible de préparer le cyclobutanol **215** à partir du composé **232** et ainsi rejoindre une synthèse déjà existante.

La libération de la fonction hydroxyle primaire par le fluorure de tétrabutylammonium conduit au diol **237** (95%) qui est ensuite doublement protégé sous forme d'esters de benzoyle (Schéma 139). L'étape de coupure du Stéricol® est là aussi réalisée de manière efficace, par l'utilisation d'acide trifluoroacétique. Le cyclobutanol **239** est alors obtenu avec 92% de rendement et permet donc de réaliser tout d'abord une synthèse formelle du Lobucavir®.

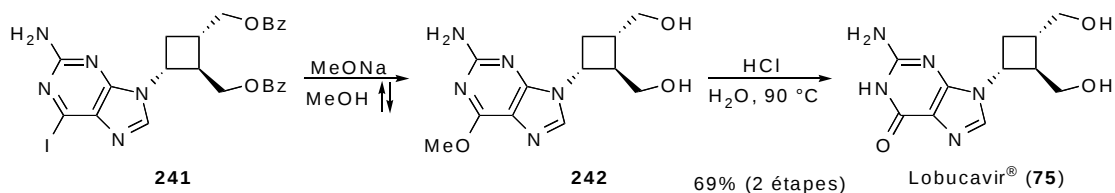


Le sel d'iodopurine **236** et le cyclobutanol **239** ayant été préparés, la synthèse du Lobucavir® a donc été réalisée.

L'addition d'anhydride triflique dans les conditions précédemment utilisées, sur le cyclobutanol **239**, conduit cette fois au triflate **240** (Schéma 140). Ce dernier a ensuite été exposé au sel **236** dans le dichlorométhane à température ambiante et a alors conduit au produit de substitution **241**. Après purification par chromatographie sur gel de silice, la forme protégée **241** du Lobucavir® a été obtenu avec 78% de rendement.



La déprotection des fonctions hydroxyles primaires par méthanolyse des benzoates, ainsi que la transformation de la partie iodopurine en guanine ont été réalisées par action de MeONa/MeOH suivie de HCl/H₂O (Schéma 141). Tout d'abord, le composé **241** est chauffé au reflux du méthanol en présence de méthanolate de sodium, pour conduire au diol **242**. Celui-ci est directement soumis à des conditions acides pour hydrolyser l'éther généré. Le Lobucavir® (**75**) est ainsi obtenu avec 69% de rendement pour les deux dernières étapes.



V.C. Conclusion.

Cette synthèse du Lobucavir® constitue donc une septième synthèse totale du lobucavir® par une nouvelle méthodologie. L'étape clef pour obtenir la cyclobutanone chirale centrale de la synthèse est une cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur un éther d'énol chirale.

Cette synthèse a été réalisée en 15 étapes à partir de l'auxiliaire chirale, le Stérical®. Un résumé du schéma de synthèse est présenté ci-dessous (Schéma 142).

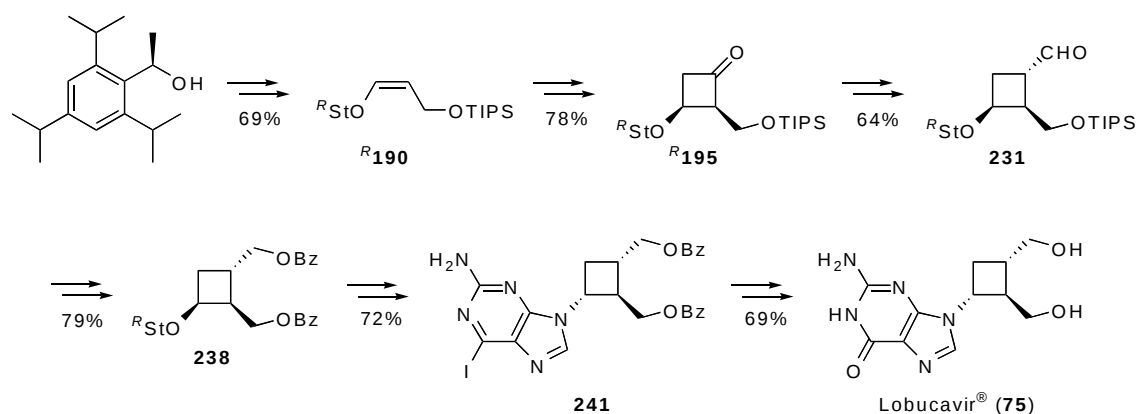


Schéma 142 : Résumé de la synthèse du Lobucavir®.

Cette synthèse pourrait offrir un accès facile à de nouveaux analogues de nucléosides, notamment du fait de la différenciation possible des deux fonctions hydroxyles. En effet, des esters de valine ont aussi attiré l'attention pour leur activité biologique et la méthodologie employée pour la synthèse de ces composés passe par l'utilisation d'enzymes, en raison des problèmes pour l'estérification sélective de l'un ou l'autre des hydroxyles.¹²³

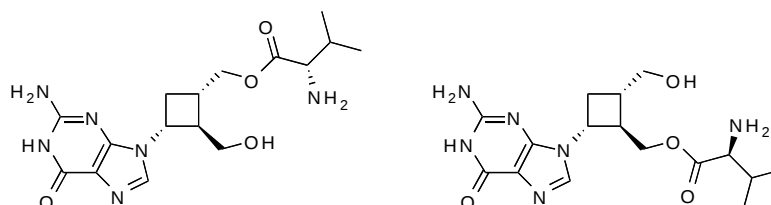


Figure 42 : Dérivés du Lobucavir®.

¹²³ Hanson, R. L.; Shi, Z.; Brzozowski, D. B.; Banerjee, A.; Kissick, T. P.; Singh, J.; Pullockaran, A. J.; North, J. T.; Fan, J.; Howell, J.; Durand, S. C.; Montana, M. A.; Kronenthal, D. R.; Mueller, R. H.; Patel, R. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2681-2687.

SYNTHÈSE DE CYCLOBUTÈNES

VI Synthèse de cyclobutènes.

La formation de petits cycles et notamment de cyclobutanes est, comme décrit précédemment, souvent motivée par les modifications qui peuvent leur être apportées pour créer de nouveaux motifs. Les cyclobutènes ont eux reçu une moins grande attention, notamment en raison du peu de méthodes d'accès existantes.

VI.A. Accès aux cyclobutènes.

Dans la littérature, encore plus que pour les cyclobutanes, le nombre de méthodes d'accès à des cyclobutènes est relativement restreint, et en particulier sous forme énantiopure.¹²⁴ La formation de cyclobutènes achiraux ou sous forme de mélanges racémiques a été réalisée pour fournir des intermédiaires de synthèse, mais aussi simplement afin généraliser une méthode d'accès à de petits cycles contraints.

Huet et col. ont par exemple utilisé le cyclobutène racémique **244**, obtenu par réaction électrocyclique photoinduite de l'hydroxypyridine **243** commerciale.¹²⁵

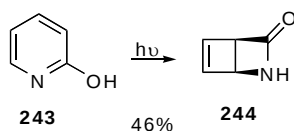


Schéma 143

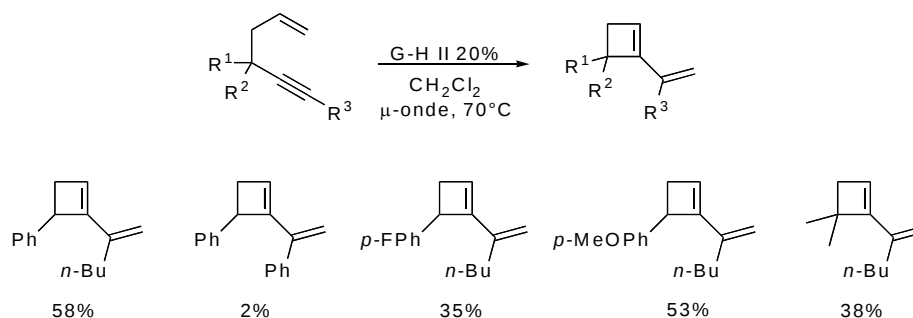
Cette méthode ne constitue certes pas une voie d'accès générale aux cyclobutènes, mais a permis d'obtenir le produit attendu de façon simple et en quantité suffisante pour étudier les transformations de cette molécule.

Récemment, Campagne et col. ont montré que, de manière inattendue, il est possible d'obtenir des cyclobutènes racémiques par réaction de métathèse cyclisante.¹²⁶ Cette réaction nécessite l'utilisation de 20% de catalyseur de Grubbs-Hoveyda de deuxième génération (G-H II) dans les conditions optimisées.

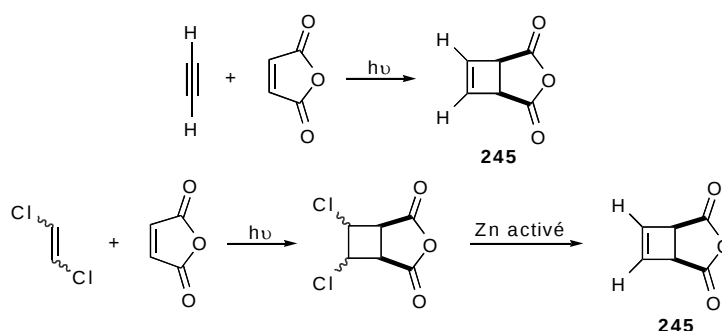
¹²⁴ Gauvry, N.; Lescop, C.; Huet, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5207–5218.

¹²⁵ Gauvry, N.; Huet, F. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 583-588.

¹²⁶ Debleds, O.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1562-1563.

**Schéma 144** : Préparation de cyclobutènes par métathèse.

Suivant l'utilisation qui va en être faite, il est aussi intéressant de pouvoir accéder aux composés énantiomériquement enrichis. L'utilisation de cycloaddition photochimique [2+2] est bien évidemment un moyen d'accès aux cycles à quatre chaînons saturés, mais aussi insaturés. En effet, que ce soit par utilisation d'acétylène ou d'un alcène qui permettra ensuite la régénération d'une double liaison, des cyclobutènes ont été facilement obtenus. L'anhydride maléique a par exemple été utilisé comme deuxième partenaire, conduisant à la formation du cyclobutène symétrique **245**.¹²⁷

**Schéma 145**

Afin d'obtenir des cyclobutènes chiraux, il est alors possible d'utiliser des enzymes pour réaliser la désymétrisation du composé obtenu. La réduction du composé **245** conduit au diol **246**.^{127a} Ce composé a été sélectivement monoacétylé par la lipase *Pseudomonas fluorescens* (PFL) pour conduire à (–)-**247** avec un excès énantiomérique de 98,6%.¹²⁸ L'autre énantiomère a pu être obtenu à partir de la même lipase, par hydrolyse sélective d'un acétate du produit diacétylé **248**, avec un excès énantiomérique toujours très élevé.¹²⁹

¹²⁷ (a) Binns, F.; Hayes, R.; Ingham, S.; Saengchantara, S.T.; Turner, R.W.; Wallace, T.W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 515. (b) Gauvry, N.; Comoy, C.; Lescop, C.; Huet, F. *Synthesis* **1999**, 574–576.

¹²⁸ Pichon, C.; Hubert, C.; Alexandre, C.; Huet, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2429–2434.

¹²⁹ Harvey, I.; Crout, H. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 807–812.

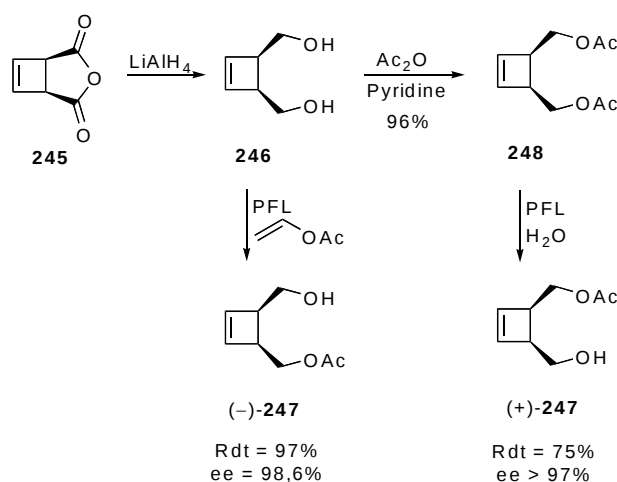


Schéma 146 : Désymétrisation d'un cyclobutène.

Les cyclobutènes n'ont jusqu'à présent trouvé que peu d'applications sous leur forme première, mais ont plutôt été utilisés pour être transformés notamment en cyclobutanes polysubstitués par addition sur la double liaison ou en butadiènes par ouverture thermique.



Figure 43 : Exemple d'utilisations générales de cyclobutène.

VI.B. Utilisations des cyclobutènes

Les dérivés de cyclobutènes les plus connus sont probablement les benzocyclobutènes.¹³⁰ Ceux-ci sont souvent utilisés dans des réactions d'ouverture puis cycloaddition *in situ*. Les composés de type **248** peuvent en effet subir une ouverture thermique pour conduire à des diènes réactifs qui, lorsqu'ils sont exposés à différents diénophiles, subissent une cycloaddition [4+2] pour conduire à des bicycles **249** (Schéma 147). Les transformations de ces composés ne seront cependant pas plus approfondies dans ce document puisqu'ils possèdent une réactivité particulière, pas forcément transposable aux cyclobutènes qui nous intéressent.

¹³⁰ Pour une revue sur les benzocyclobutènes: Mehta, G.; Kotha, S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 625-659.

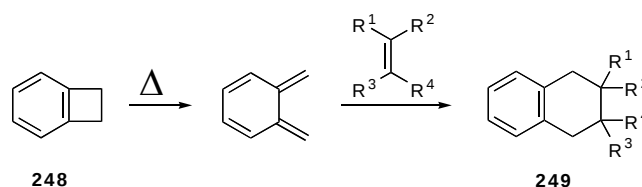


Schéma 147

Les transformations des cyclobutènes en dérivés de cyclobutanes tels que les cyclobutanones ou les cyclobutanols ne seront pas non plus détaillées puisque des méthodes d'accès à ces composés ont déjà été présentées (voir chap.II).

D'autres modifications de la double liaison peuvent cependant conduire à une augmentation intéressante de la complexité moléculaire. Des réactions de cyclisation pour conduire à la formation de bicycles ont par exemple été étudiées. Gibson et col., dans leur recherche de substrats intéressants pour la réaction de Pauson-Khand, ont étudié la réactivité d'un analogue du cyclobutadiène. La trop grande instabilité de ce dernier nécessite en effet l'emploi d'une voie alternative. Le composé **250** obtenu par réaction entre le cyclooctatétrène (COT) et l'acétylènedicarboxylate de méthyle, possède une double liaison du cyclobutadiène qui est masquée (Schéma 148).¹³¹

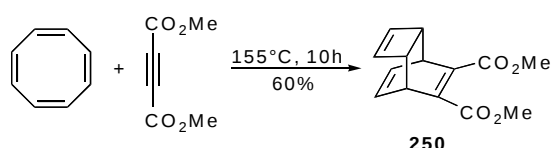
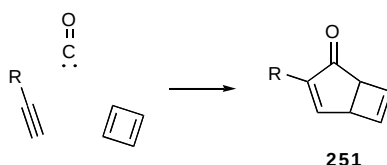


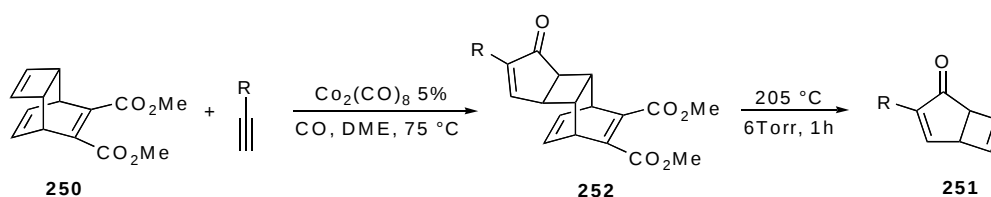
Schéma 148

Dans les conditions de la réaction de Pauson-Khand, avec un léger excès d'alcyne (1.5 éq.), seule la double liaison du cyclobutène réagit pour conduire à la formation d'un nouveau cycle. Par thermolyse de ce dernier, une double liaison est régénérée pour conduire au bicyclo de type **251**, résultat formel d'une réaction de Pauson-Khand sur le cyclobutadiène (Schéma 149).

¹³¹ Gibson, S. E.; Mainolfi, N.; Kalindjian, S. B.; Wright, P. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5680–5682.

**Schéma 149** : Réaction formelle de Pauson-Khand sur le cyclobutadiène.

Des alcynes vrais différemment substitués ont été utilisés comme troisième partenaire de la réaction de Pauson-Khand et ont permis la préparation des cycloadduits attendus **252** puis des composés **251** avec de bons rendements (Schéma 150 et Tableau 8).

**Schéma 150** : Préparation des bicycles **251**.

Entrées	Groupe R	Rendement (252)	Rendement (251)
1	Ph	77%	92% 75% ^a
2	Hex	85%	90% 98% ^a
3	CH ₂ OTBDMS	60%	90% 70% ^a
4	CH ₂ NHBoc	75%	90%
5	SiMe ₃	86% ^b	85%

a: 2 étapes « one pot » ; b: 10 éq. d'alcyne

Tableau 8

Par ailleurs, un nouveau cyclobutène est ainsi régénéré et pourrait permettre d'autres transformations ultérieures.

Des réactions de type Diels-Alder ont été effectuées sur des cyclobutènes possédant une double liaison C=C conjuguée à un carbonyle, nitrile... Plus rarement, des oléfines non activées par conjugaison ont été soumises à ce type de cycloaddition. Le composé tricyclique

atypique **253** conduit au produit de cycloaddition [4+2] en présence de **254** dans le benzène à 75 °C (Schéma 151).¹³²

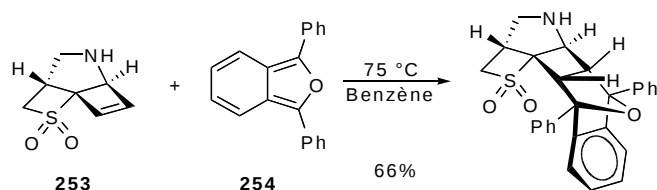


Schéma 151 : Réaction de Diels-Alder sur un cyclobutène.

Un autre cas très intéressant vis-à-vis du projet envisagé est la cycloaddition de différents diènes sur le chlorocyclobutène polyhalogéné **255**.¹³³ Les cycloadduits obtenus avec de bons rendements ont ensuite été transformés en benzènegyclobutènediones, intermédiaires envisagés pour accéder à différentes naphtoquinones.

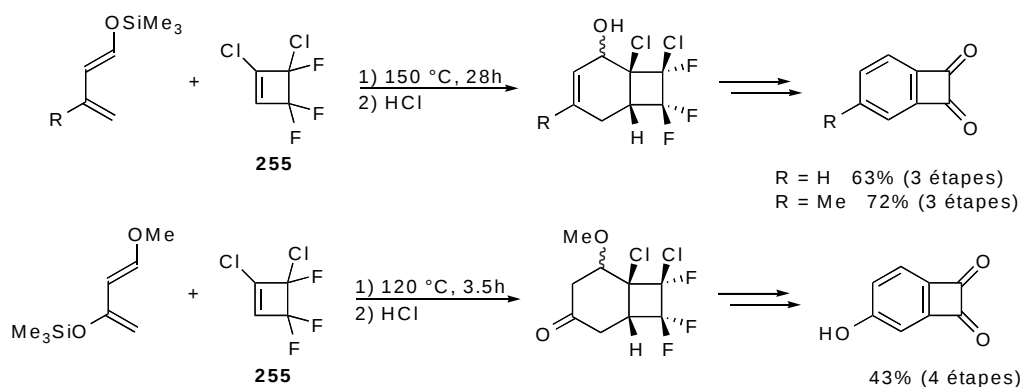


Schéma 152

Les différents cyclobutènes présentés ne semblent pas avoir été sensibles à des réactions de thermolyse, même à plus de 200 °C dans certains cas. Cependant, il est connu que les cyclobutènes peuvent subir une ouverture thermique conrotatoire (règles de Woodward-Hoffmann). Ainsi, un cyclobutène **256** doublement substitué de façon *trans* devrait conduire de façon très majoritaire au diène **257** (*E,E*) (Schéma 153). Le cyclobutène analogue **258** *cis* conduira lui, potentiellement à un mélange des deux composés **259** (*E,Z*) et **260** (*Z,E*).

¹³² Paquette, L. A.; Barton, W. R. S.; Gallucci, J. C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1313-1315.

¹³³ South, M. S.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3815-3821.

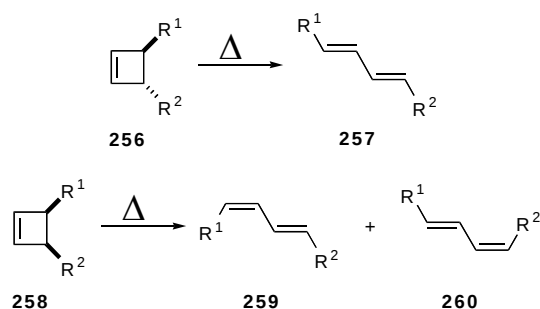


Schéma 153

Cependant, la nature des groupements influence le rapport entre les composés **259** et **260**. Houk et col. ont prédit par des calculs théoriques que des groupements électroattracteurs tendent à subir une rotation interne alors que des groupements électrodonneurs subissent une rotation plutôt externe.¹³⁴ Les résultats expérimentaux concordent aussi avec ces prédictions. Ainsi, le cyclobutène **262** obtenu par oxydation de Swern de **261**, conduit à température ambiante à la formation quasi exclusive (> 97%) du diène **263** (Z,E) avec la fonction formyle porté par la liaison Z (Schéma 154).¹³⁵

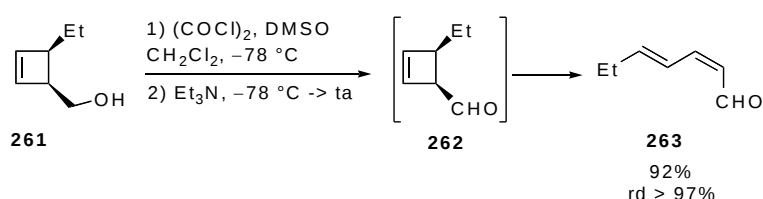


Schéma 154

Le cyclobutène **264**, dérivé du lactame **244**, conduit exclusivement au diène **265** avec 50% de rendement, par chauffage une heure à 60 °C (Schéma 155).¹³⁶ Dans ce cas, l'azote mésomère donneur se retrouve porté par la liaison E du fait d'une rotation externe.

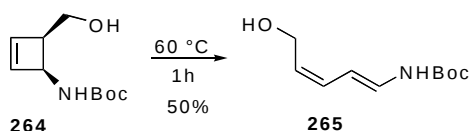


Schéma 155

¹³⁴ Niwayama, S.; Kallel, E. A.; Spelmeyer, D. C.; Sheu, C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2813–2825.

¹³⁵ Binns, F.; Hayes, R.; Hodgetts, K. J.; Saengchantara, S.T.; Wallace, T.W.; Wallis, C. J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3631–3658.

¹³⁶ Gourdel-Martin, M.-E.; Huet, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7745–7748.

Dans ces cas, l'information stéréochimique portée par le cycle lui-même est partiellement perdue ne nécessitant pas l'emploi de produits énantiopurs.

Nous nous sommes intéressés à la possibilité d'obtenir des cyclobutènes fonctionnalisés à partir de dichlorocyclobutanones. Au cours d'une synthèse de l'acide (+)-hirsutique C réalisée au laboratoire, un cyclobutène avait déjà été préparé en 3 étapes à partir de la dichlorocyclobutanone correspondante (Schéma 156).^{89c}

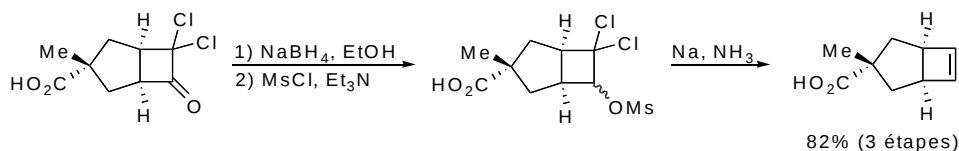


Schéma 156

Nous avons aussi cherché à transformer des dichlorocyclobutanones en cyclobutènes, mais par une méthode différente qui permettrait de conserver une fonctionnalité supplémentaire: un chlore sur la double liaison. La stratégie envisagée pour atteindre ces composés passe par la réduction des dichlorocyclobutanones en dichlorocyclobutanols puis la transformation de ces derniers en chlorocyclobutènes.

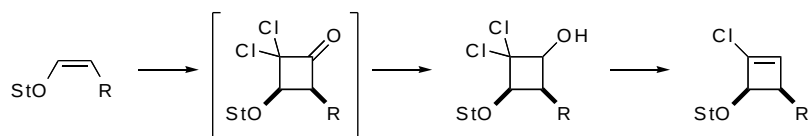


Schéma 157: Stratégie envisagée pour accéder aux chlorocyclobutènes.

Une méthode d'accès à des chlorocyclobutènes chiraux polysubstitués a donc été développée sur ce modèle.

VI.C. Résultats obtenus.

Un certain nombre d'éthers d'énols ayant déjà été préparés et transformés en dichlorocyclobutanones, il était possible de tirer profit de ces résultats. Les éthers d'énols possédant un oxygène en position allylique, qui ont donc été préparés en protégeant les alcools **189** et **203** avec différents groupements protecteurs, sont résumés ci-dessous (Tableau 9).

Schéma 158 : Protection des éthers d'énols Z et E **189** et **203**.

Entrée	Conditions de protection	Groupement protecteur	Rendement de protection	
			Substrat Z	Substrat E
1	TIPSCl, Imidazole, DMAP _{cat.} , DMF	TIPS	94% 190	88% 204
2	TBDMSCl, Imidazole, DMAP _{cat.} , DMF	TBDMS	85% 266	95% 267
3	NaH, BnBr, TBAI, THF	Bn	91% 191	77% 205
4	BzCl, Pyridine	Bz	91% 192	69% 268
5	Ac ₂ O, DMAP, CH ₂ Cl ₂	Ac	83% 269	82% 270

Tableau 9 : Rendements de protections.

A partir des ces éthers d'énols oxygénés en position allylique et aussi à partir de ceux déjà présentés auparavant, différents dichlorocyclobutanols ont été préparés par réduction du carbonyle des dichlorocyclobutanones.

VI.C.1. Formation des dichlorocyclobutanols.

Les dichlorocyclobutanols issus de la réduction des cycloadduits obtenus à partir des éthers d'énols Z ont tout d'abord été préparés. Deux procédures différentes ont été testées et ont conduit à la formation des produits attendus.

La première méthode (Méthode A) consiste à canuler la solution brute de cycloaddition (sans Zn(Cu)) sur une suspension de LiAlH₄ dans l'éther à 0 °C (Schéma 159, Tableau 10).

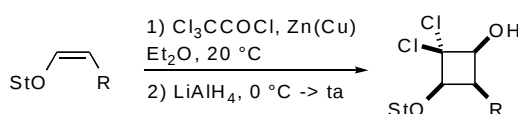
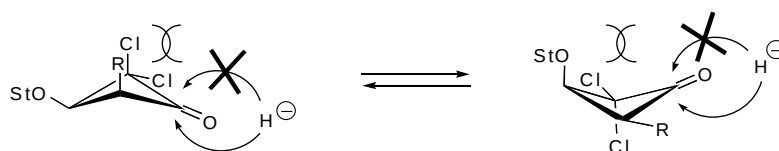


Schéma 159 : Méthode A.

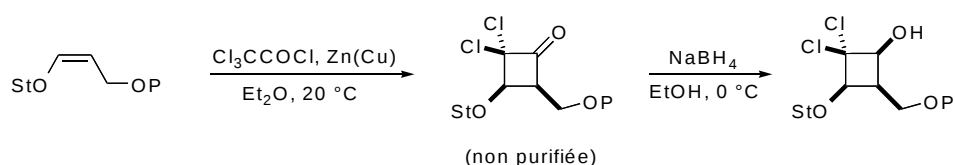
Entrées	Groupements R	Rendements (Produits)
1	Me	88% (271)
2	CH ₂ Ph	83% (272)
3	CH ₂ OBn	85% (273)
4	CH ₂ CH=CH ₂	66% (274)

Tableau 10 : Rendements obtenus par la Méthode A.

Les dichlorocyclobutanols purifiés par chromatographie flash sur gel de silice sont donc facilement accessibles avec des rendements élevés. Ils résultent de la réduction par la face la moins encombrée du carbonyle.

**Schéma 160** : Réduction par la face la moins encombrée des dichlorocyclobutanones *cis*.

Dans la méthode alternative (Méthode B), du pentane est ajouté pour précipiter les sels de zinc après cycloaddition, et après filtration et concentration sous pression réduite, les dichlorocyclobutanones sont obtenues. Elles sont alors réduites, sans purification, par NaBH₄ dans l'éthanol à 0 °C (Schéma 161, Tableau 11).

**Schéma 161** : Méthode B.

Entrées	Groupements protecteurs P	Rendements (Produits)
1	TIPS	76% (275)
2	TBDMS	62% (276)
3	Bn	70% (273)
4	Bz	49% (277)
5	Ac	52% (278)

Tableau 11

Le rendement en cyclobutanol *O*-benzylé (Entrée 3, Tableau 11) est plus faible dans ce cas que par réduction avec LiAlH_4 (70% contre 85%).

Deux nouveaux exemples de groupements protecteurs ($\text{P} = \text{TBDMS}$ et Ac) viennent ainsi compléter les exemples déjà utilisés dans des réactions de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des éthers d'énols acycliques possédant un oxygène en position allylique. Aucun produit de réarrangement n'a été détecté dans ces cas non plus. En revanche, les rendements en dichlorocyclobutanols sont plus faibles lorsque les groupements protecteurs utilisés sont des esters (Entrées 4 et 5). Cela peut-être dû à une coupure partielle de ces fonctions.

Les éthers d'énols oxygénés analogues de configuration *E* ont aussi été soumis à la même séquence réactionnelle. Les deux éthers d'énols **268** et **270** n'ont conduit qu'à des traces de cycloadduit (Entrées 4 et 5, Tableau 12).

Les autres produits de cycloaddition ont été obtenus et leur réduction a généré les dichlorocyclobutanols avec des rendements de moyens à bons, mais dans certains cas, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères de réduction (Entrées 1 et 2, Tableau 12).

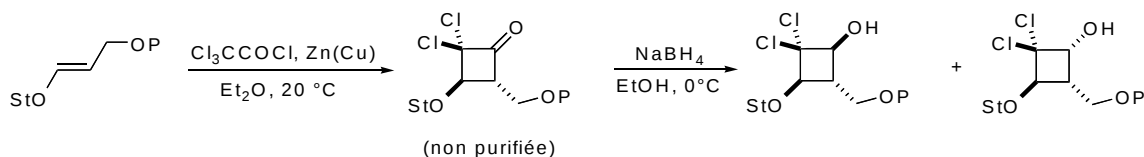


Schéma 162

Entrées	Groupements protecteurs	Rendements
1	TIPS	48% 279 et 30% 280
2	TBDMS	52% 281 et 21% 282
3	Bn	46% 283
4	Bz	- ^a
5	Ac	- ^a

^a Très faible quantité de cycloadduit.

Tableau 12 : Rendements en dichlorocyclobutanols *trans*.

Dans le cas des éthers d'énols protégés sous forme d'éthers silylés, deux diastéréoisomères de réduction ont été obtenus. Dans le cas de l'éther d'énol **204**, les deux produits sont obtenus dans un rapport de 5:3.

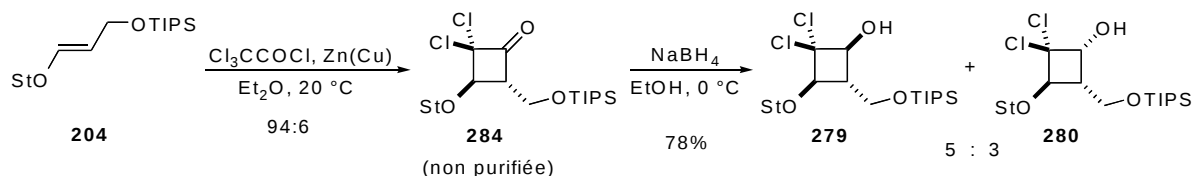


Schéma 163 : Réduction de la dichlorocyclobutanone **284**.

Des mesures nOe ont permis d'attribuer la configuration relative du composé minoritaire **280**.

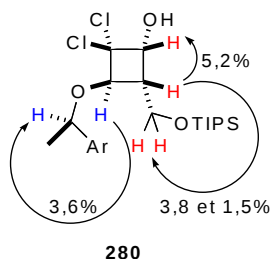


Figure 44 : Mesures de nOe sur le dichlorocyclobutanol **280**.

Les deux produits obtenus résultent d'une réduction peu sélective, par attaque de l'hydrure sur l'une ou l'autre des faces du carbonyle, stériquement peu différenciées. Une attaque pseudo-axiale préférentielle est cependant observée sur la face concave de la molécule (rapport 5:3).

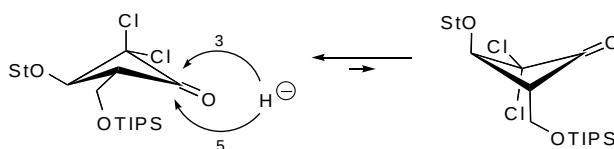


Schéma 164 : Réduction de la dichlorocyclobutanone *trans*.

Afin d'améliorer la sélectivité, une réduction à basse température par un réactif encombré (le L-Sélectride) a été effectuée. Dans ce cas, seul le composé **280** précédemment minoritaire, et résultant de l'attaque sur la face convexe, a été observé (Schéma 165).

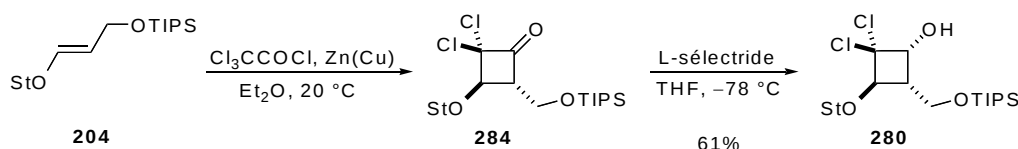


Schéma 165 : Réduction de la dichlorocyclobutanone *trans* par du L-Sélectride.

Nous avons ensuite étudié la transformation des cyclobutanols en cyclobutènes.

VI.C.2. Préparation des cyclobutènes.

Nous avons tout d'abord recherché une méthode qui permettrait d'obtenir la double liaison directement à partir des dichlorocyclobutanols. Nous nous sommes alors demandés si l'utilisation de perchlorate de chrome $\text{Cr}(\text{ClO}_4)_2$ ne pouvait pas directement conduire à la formation de la double liaison recherchée. Cependant, l'élimination de l'alcoxy (StO) était aussi une possibilité concurrentielle.

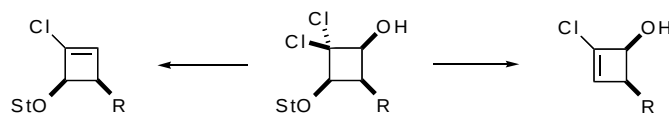


Schéma 166 : Réactions concurrentes potentielles.

Par ajout de $\text{Cr}(\text{ClO}_4)_2$ sur le dichlorocyclobutanol **271**, le chlorocyclobutène **285** n'a été détecté que sous forme de trace (par RMN du proton) dans le brut réactionnel, accompagné majoritairement de Stéricol®.

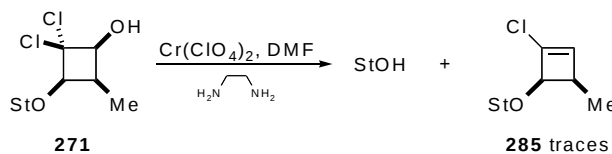


Schéma 167

Des résultats obtenus en parallèle ont été beaucoup plus prometteurs. Afin de favoriser l'élimination souhaitée, la fonction hydroxyle a été transformée en mésylate (Schéma 168, Tableau 13).

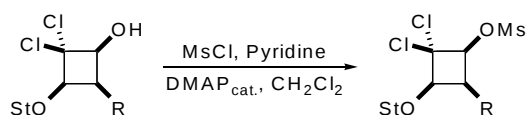


Schéma 168

Entrées	Groupements R	Rendements (Produits)
1	Me	95% (286)
2	CH ₂ Ph	85% (287)
3	CH ₂ OBn	94% (288)
4	CH ₂ OTIPS	95% (289)

Tableau 13

Les conditions permettant l'élimination du mésylate ont ensuite été étudiées. Par analogie avec les conditions de déchloration développée pour la formation des cyclobutanones, l'utilisation de zinc activé en milieu acide a donc été testée. L'activation de la réaction a tout d'abord été réalisée par micro-ondes. Le cyclobutène **285** est alors accompagné d'un produit d'ouverture inséparable: le diène **290** (Schéma 169). La structure de ce dernier reste néanmoins à confirmer.

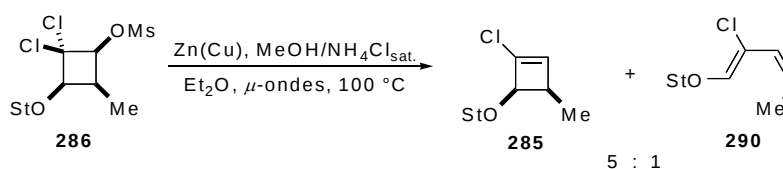


Schéma 169

Afin d'éviter l'ouverture thermique des cyclobutènes formés, des conditions d'activation plus douces ont été testées. Les rendements obtenus sont reportés ci-dessous.

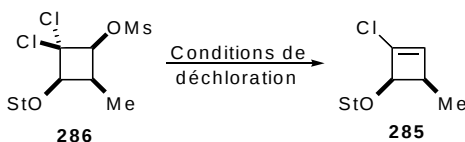


Schéma 170

Entrées	Conditions utilisées	Rendements
1	Zn(Cu), MeOH/NH ₄ Cl Et ₂ O, μ -ondes, 55 °C	80%
2	Zn(Cu), MeOH/NH ₄ Cl Et ₂ O, reflux	84%
3	Zn(Cu), MeOH/NH ₄ Cl Et ₂ O, $\bullet$)), 30-35 °C	93%

Tableau 14

Lorsque la température est maintenue en dessous de 55 °C sous activation micro-ondes, le cyclobutène est obtenu avec un bon rendement de 80% (Entrée 1, Tableau 14). Au reflux du mélange (Teb MeOH = 65 °C), le cyclobutène est aussi obtenu sans ouverture de cycle (84%) (Entrée 2). Les conditions qui permettent d'obtenir le chlorocyclobutène **285** avec le meilleur rendement sont dans Et₂O à 30-35 °C sous ultrasons (Entrée 3).

Ces conditions ont ensuite été utilisées sur les autres mésylates: seul le composé **287** a conduit au chlorocyclobutène **285** avec un bon rendement et sans produit d'ouverture (Schéma 171).

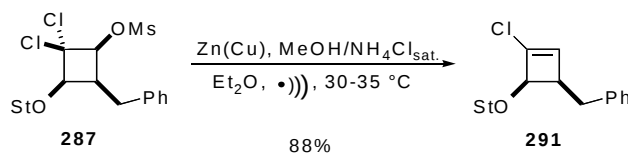


Schéma 171

Les mésylates **288** et **289**, quand à eux, conduisent à un mélange de chlorocyclobutène et de diène inséparables, accompagné de produits de dégradation et de mésylate de départ (Schéma 172).

VI Synthèse de cyclobutènes.

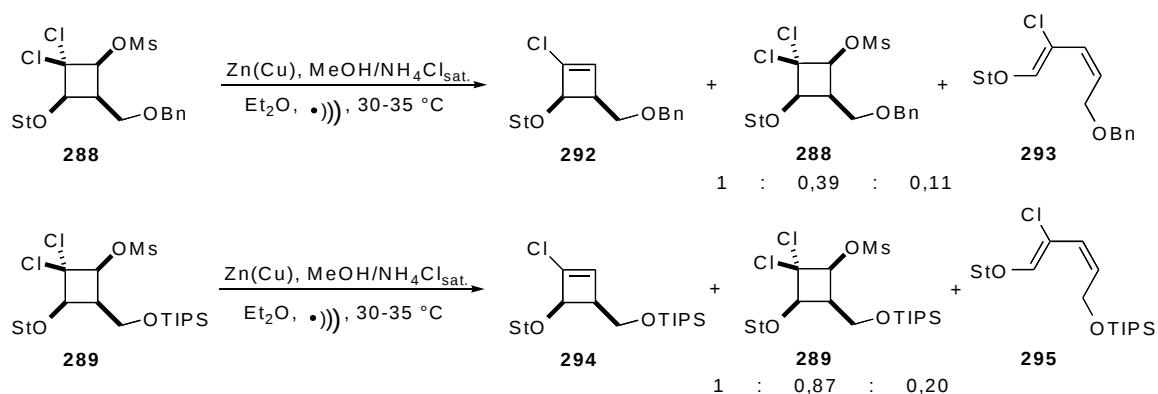


Schéma 172 : Mélanges obtenus dans les conditions de formation des cyclobutènes.

L'utilisation de zinc activé n'est pas la bonne solution pour ces composés.

Une alternative consiste à utiliser du *tert*-BuLi pour obtenir un échange chlore-lithium à $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Un retour rapide à $0\text{ }^\circ\text{C}$ devrait alors conduire à l'élimination de LiOMs et à la formation de l'oléfine. En effet, le chlorocyclobutène **294** a été obtenu avec un rendement de 71% accompagné de 17% de cyclobutanol **275** (Schéma 173).

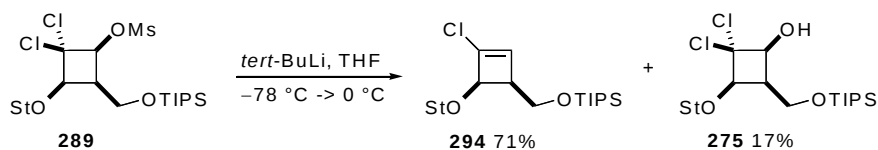


Schéma 173

Ce dichlorocyclobutanol doit résulter de la déprotonation du mésylate par le *tert*-BuLi (Schéma 174).

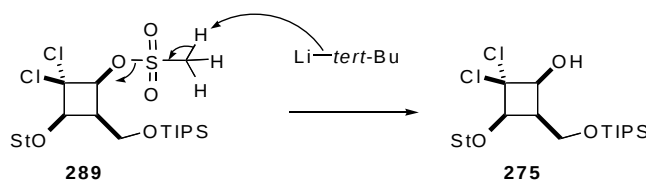


Schéma 174 : Explication envisagée pour la régénération du dichlorocyclobutanol **275**.

Afin de supprimer cette réaction secondaire, le mésylate a été remplacé par un groupement benzènesulfonyl qui ne possède pas de protons acides pouvant réagir avec l'organolithien. Dans ce cas, le cyclobutène **294** est obtenu sans cyclobutanol, mais avec un

rendement global sur les deux étapes plus faibles que précédemment (55% contre 67% à partir du mésylate) (Schéma 175).

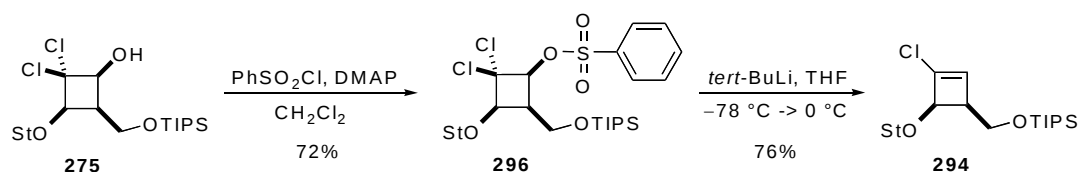


Schéma 175

Ces différentes conditions vont être appliquées prochainement à d'autres composés pour former de nouveaux cyclobutènes et les modifications de ces cyclobutènes seront ensuite étudiées.

La première transformation de chlorocyclobutène envisagée a été une réaction de couplage. Jusqu'à présent, les seuls couplages décrits sur des chlorocyclobutènes étaient des couplages d'alcynes par des réactions de type Sonogashira.¹³⁷ Afin d'évaluer la possibilité d'introduire un groupement aryl, un couplage de type Corriu-Kumada-Tamao dans des conditions développées par Alami et col a été essayé.¹³⁸ La réaction du bromure de phénylmagnésium, catalysée par $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ conduit au produit de couplage **297** avec un excellent rendement (Schéma 176).

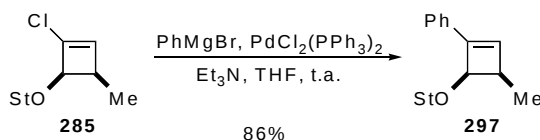


Schéma 176

Ces composés peuvent donc subir facilement des réactions de couplage même sur un chlore vinylique habituellement peu réactif.

¹³⁷ (a) Hisaki, I.; Eda, T.; Sonoda, M.; Niino, H.; Sato, T.; Wakabayashi, T.; Tobe, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1853-1864. (b) Hisaki, I.; Eda, T.; Sonoda, M.; Tobe, Y. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 620-621. (c) Masakazu, O.; Kohta, A.; Takashi, T. *Chem. Commun.* **2001**, 2570-2571. (d) Tobe, Y.; Nakagawa, N.; Kishi, J.-Y.; Sonoda, M.; Naemura, K.; Wakabayashi, T.; Shida, T.; Achiba, Y. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3629-3636. (e) Masakazu, O.; Kohta, A.; Suzuki, T.; Takashi, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4385-4390.

¹³⁸ (a) Crousse, B.; Alami, M.; Linstumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5297-5300. (b) Ramiandrasoa, P.; Bréhon, B.; Thivet, A.; Alami, M.; Cahiez, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2447-2450.

VI.D. Conclusion.

La réduction du carbonyle des dichlorocyclobutanones obtenues par cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des éthers d'énol chiraux a permis la préparation de nouveaux cyclobutanols dichlorés chiraux (Figure 45).

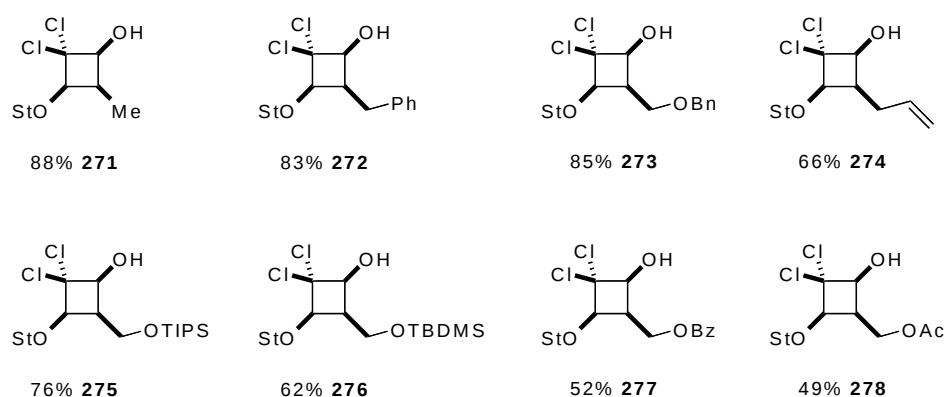


Figure 45 : Dichlorocyclobutanol *cis* obtenus.

Trois éthers d'énols de configuration *E* ont aussi permis d'obtenir les dichlorocyclobutanols *trans* correspondants.

Une nouvelle approche pour la préparation de cyclobutènes chiraux polysubstitués a aussi été développée. Elle a permis la synthèse de trois chlorocyclobutènes avec de bons rendements à partir des dichlorocyclobutanols correspondants.

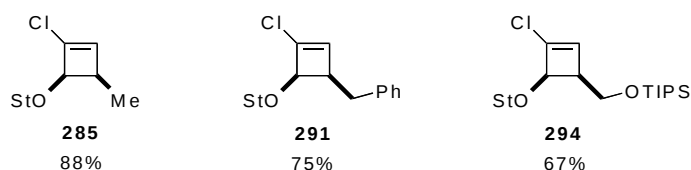


Figure 46

Un couplage a été effectué sur le cyclobutène **285** avec 86% de rendement pour le remplacement du chlore par un phényle.

Ces travaux ayant été effectués essentiellement durant la fin de la thèse, les résultats sont donc pour le moment incomplets et nécessiteront une optimisation pour certains exemples.

D'autres cyclobutènes viendront prochainement compléter les exemples déjà décrits et des modifications des ceux-ci, telles que d'autres réactions de couplage, seront étudiées.

**ÉTUDE DU MÉCANISME DE
FORMATION DES ÉTHERS D'YNOLS À
PARTIR DES ÉTHERS D'ÉNOLS
DICHLORÉS**

VII Étude du mécanisme de formation des éthers d'ynols à partir des éthers d'énols dichlorés.

La transformation des éthers d'énols dichlorés en éthers d'ynols, constitue la principale voie d'accès à ces derniers. Elle a été décrite pour la première fois par Normant en 1963.¹³⁹

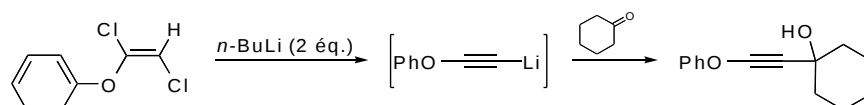


Schéma 177 : Première description de la transformation.

Cependant, c'est la procédure décrite au laboratoire pour transformer différents alcools en éthers d'ynols correspondants qui a vraiment conduit à l'essor de cette réaction.⁹⁵ Depuis, de très nombreux exemples d'utilisations de cette méthodologie ont été décrits.¹⁴⁰ Néanmoins plusieurs zones d'ombre persistent autour du mécanisme de transformation des éthers d'énols dichlorés en éthers d'ynols : la configuration des éthers d'énols dichlorés n'a jamais été confirmée de manière indiscutable; de plus, le mode d'action du n -butyllithium est incertain, donc le mécanisme de transformation du composé lithié en triple liaison l'est aussi.

La première étape a donc consisté à confirmer la configuration des éthers d'énols dichlorés de départ.

VII.A. Configuration des éthers d'énols dichlorés.

¹³⁹ J. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1876-1897.

¹⁴⁰ Pour des exemples récents, voir: (a) Harmata, M.; Lee, D. R.; Barnes, C. L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1881–1883. (b) Cecon, J.; Poisson, J.-F.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, 1413–1416. (c) Clark, J. S.; Kimber, M. C.; Robertson, J.; McErlean, C. S. P.; Wilson, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6157–6162. (d) Bandur, N. G.; Brückner, D.; Hoffmann, R. W.; Koert, U. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3829–3831. (e) Clark, J. S.; Grainger, D. M.; Ehkirch, A. A.-C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1033–1036. Voir aussi Réf. 62 et 101.

Normant a observé qu'en présence d'alcoolates de différents métaux alcalins, le trichloroéthylène conduit à la formation de dichloroacétylène. Ce dernier réagit avec un alcoolate régénéré pour conduire à l'éther d'énol dichloré présumé de configuration *E*.

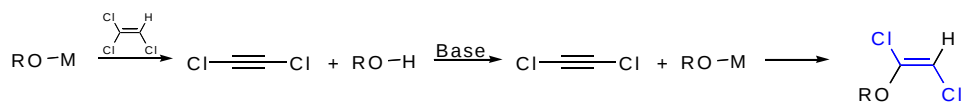


Schéma 178 : Formation générale des éthers d'énols dichlorés.

Cependant, cette présomption ne s'appuie que sur des résultats anciens, obtenus notamment par mesure de moments dipolaires sur des analogues soufrés préparés de façon identique.¹⁴¹

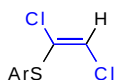


Figure 47

Quelques rares exemples de substrats présentant un atome d'azote ou de carbone à la place de l'oxygène ont tout de même permis l'obtention de structures par diffraction des RX, confirmant dans ces cas la configuration *E*.¹⁴²

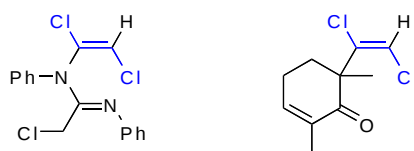


Figure 48 : Structures déterminées par diffraction des RX.

Néanmoins, aucune analyse similaire n'a été effectuée sur des éthers d'énol dichlorés. De plus, même dans les cas azotés, une certaine confusion semble régner dans la littérature puisque des représentations récentes présentent des isomères de configuration *Z* (Figure 49).¹⁴³

¹⁴¹ (a) Montanari, F.; Negrini, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1957**, 87, 1061– 1067. (b) Montanari, F.; Negrini, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1957**, 87, 1068– 1072.

¹⁴² (a) A. Jonczyk, K. Michalski, *Synlett* **2002**, 1703-1705. (b) Kende, A. S.; Benechie, M.; Curran, D. P.; Fludzinski, P. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4513-4515.

¹⁴³ Brandsma, L. *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes, Methods and Techniques*, Elsevier Academic Press, **2004**, p. 73-74.

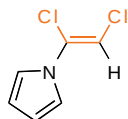


Figure 49 : Configuration présentée en 2004 dans la littérature.

Nous avons donc préparé des éthers d'énols dichlorés à partir de différents alcools, et après obtention des cristaux, les clichés de diffraction des RX pour les composés **R158** et **298** dérivés du Stérical® et du *trans*-phénylcyclohexanol, respectivement, ont permis d'attribuer la configuration des éthers d'énols dichlorés qui est bien *E*.

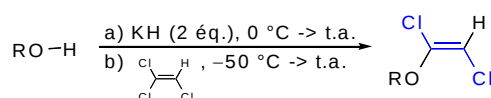


Schéma 179

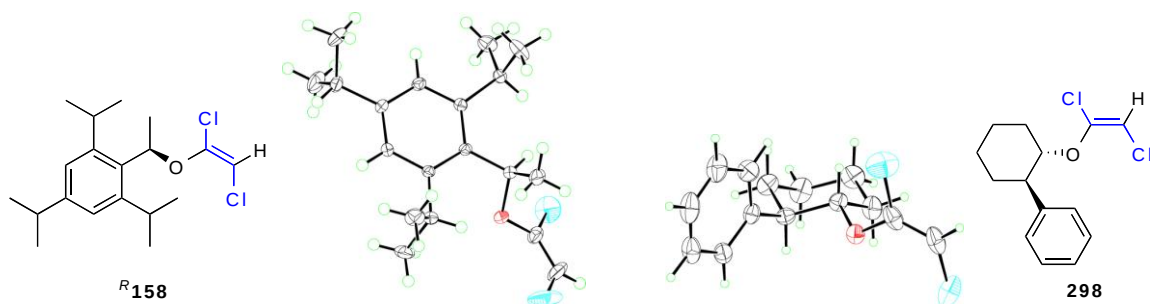


Figure 50 : Structures déterminées par diffraction des RX sur deux produits.

Le rôle du *n*-butyllithium (déprotonation ou échange chlore-lithium) a ensuite été étudié.

VII.B. Chimiosélectivité de métallation.

L'action de 2 équivalents de *n*-butyllithium sur ces éthers d'énols dichlorés conduit à la formation des éthers d'ynols correspondants. Les éthers d'énols terminaux monobromés *Z* **299** et *E* **300** conduisent en présence de *n*-BuLi dans l'éther à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, aux composés lithiés en

syn par rapport à l'alkoxy (Schéma 180).¹⁴⁴ Il se produit donc un arrachement d'hydrogène ou un échange brome-lithium selon le composé de départ.

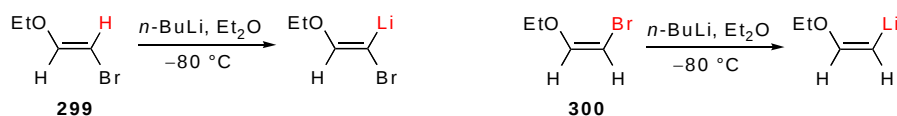


Schéma 180

Néanmoins, dans le cas des éthers d'énols dichlorés, il est plus probable que la première étape soit la déprotonation au lieu d'un échange chlore-lithium peu courant.

L'action du premier équivalent de *n*-BuLi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ conduit à la formation d'un intermédiaire lithié dont nous avons cherché à déterminer la nature. Pour cela, il a donc été piégé à basse température par de l'iodure de méthyle. Les composés **301** et **302** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements, à partir de **S158** et **298** respectivement, et leur structure a aussi été confirmée par diffraction des rayons X (Schéma 181).

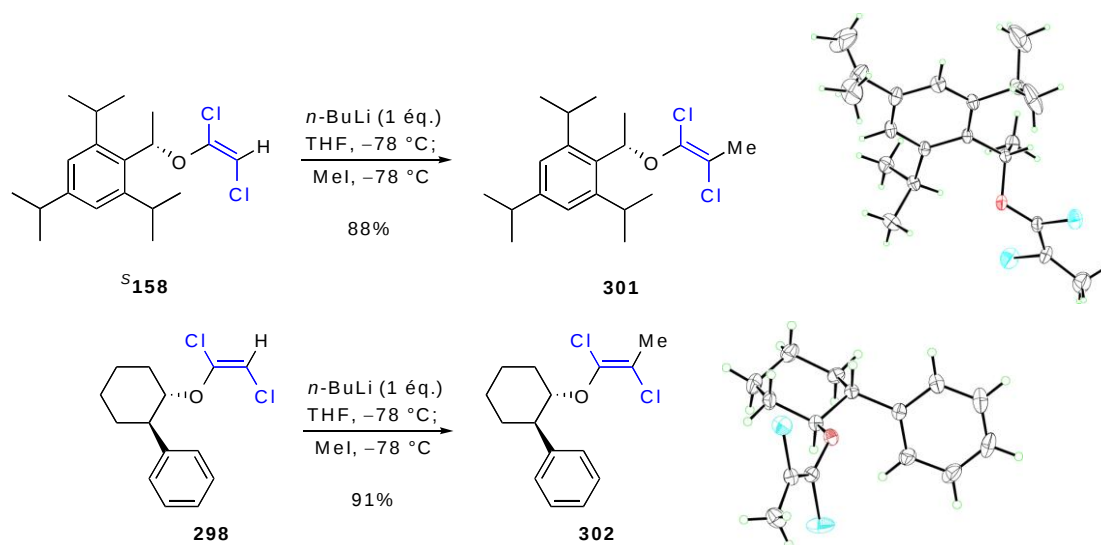


Schéma 181 : Produits de piégeage des intermédiaires lithiés.

Le *n*-BuLi permet donc la formation d'un chloro-lithio carbénoïde **303** qui semble posséder une certaine stabilité configurationnelle à basse température, puisque les produits de configuration *E* ont été obtenus par piégeage par un électrophile.

¹⁴⁴ Smithers, R. H. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2095-2097.



Figure 51 : Formule générale des intermédiaires lithiés.

Afin d'étudier le comportement de ce type d'intermédiaire, le milieu réactionnel contenant le chloro-lithio carbénoïde issu du Stéricol[®] a été réchauffé puis hydrolysé et traité. Le produit très instable qui s'est formé n'a pas pu être isolé. En revanche, les dérivés du (–)-Menthol et du (+)-*trans*-phénylcyclohexanol ont conduit dans les mêmes conditions à la formation d'éthers d'ynols chlorés **305** et **307**, avec de bons rendements après purification sur gel de silice prétraité avec de la triéthylamine.¹⁴⁵

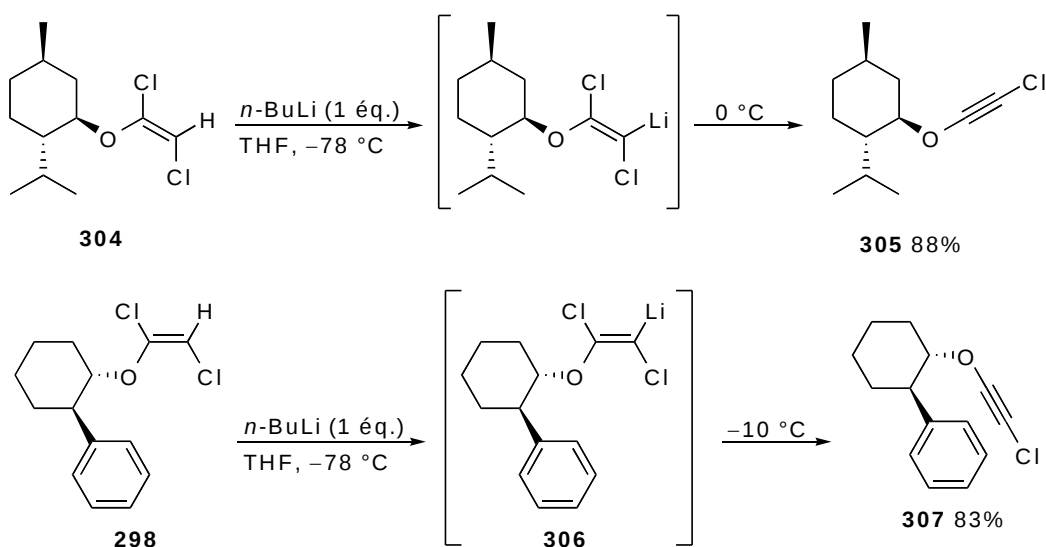


Schéma 182 : Formation des éthers d'ynols chlorés.

Afin d'étudier la vitesse d'évolution du chloro-lithio carbénoïdes **306**, le milieu réactionnel a été ramené à des températures entre –65 °C et –50 °C pour des durées de 5 à 15 minutes. Le mélange est ensuite figé à –95 °C, traité par du méthanol et analysé par RMN du proton. La formation de l'éther d'ynol chloré est observée à partir de –65 °C et est complète en 10 minutes à –50 °C.

¹⁴⁵ Les deux analogues iodés ont déjà été décrits par piégeage des acétylures lithiés par de l'iode: Sorensen, H.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7597-7598.

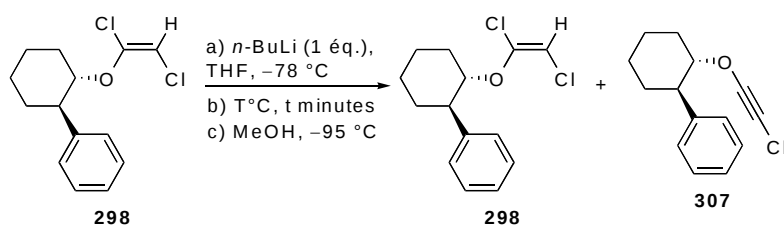


Schéma 183 : Mélange de produits obtenu selon les conditions.

Entrées	Conditions	Produits obtenus 298 : 307
1	-65 °C , 5 minutes	6.6 : 1
2	-65 °C , 15 minutes	4.3 : 1
3	-55 °C , 5 minutes	0.62 : 1
4	-50 °C , 10 minutes	0 : 1

Tableau 15

Ces différents résultats ont permis d'obtenir les bases pour l'élucidation du mécanisme de formation des éthers d'ynols à partir des éthers d'énols dichlorés. Ce mécanisme résulte donc tout d'abord de l'évolution d'un chloro-lithiocarbénoïde en éther d'ynol chloré qui peut se faire majoritairement selon deux mécanismes : par une β -élimination, et/ou par un réarrangement de type Fritsch-Buttenberg-Wiechell (FBW).¹⁴⁶

Une présentation du réarrangement de type Fritsch Buttenberg Wiechell sera tout d'abord réalisée, suivie d'une discussion des différents types de comportements de ces espèces carbénoïdes. Les résultats obtenus sur la détermination du mécanisme seront ensuite détaillés.

VII.C. Réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell.

VII.C.1. Généralités sur le réarrangement de FBW.

Le réarrangement de FBW a été décrit pour la première fois en 1894, comme le réarrangement en milieu basique de 2,2-diaryl-1-halogénoalcènes en diarylacétylènes

¹⁴⁶ Pour une revue sur les alkylidénecarbène, alkylidénecarbénoïdes et FBW : Knorr, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3795-3849.

(formellement via une α -élimination et migration d'aryle).¹⁴⁷

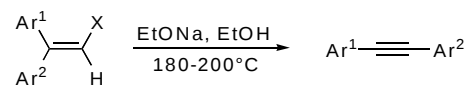


Schéma 184 : Première description du réarrangement de FBW.

Depuis, de nombreuses applications de cette réaction ont été décrites, avec plusieurs modifications. Outre les groupements aryles, d'autres groupements ont montré leur plus ou moins grande aptitude à la migration. Par ailleurs, les alkylidènegcarbènes en plus des alkylidènegcarbénoides peuvent aussi subir le réarrangement.

La réaction de Fuchs-Corey a, elle-même, fait l'objet de plusieurs hypothèses pour l'explication de formation de la triple liaison, et notamment un réarrangement de FBW.¹⁴⁸

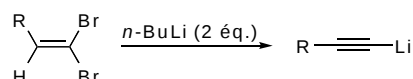


Schéma 185

Cette réaction pourrait se dérouler selon plusieurs mécanismes qui révèlent les différents types de comportements observés avec ces espèces métallo halogénées.

- β -élimination suivie d'un échange Br-Li.¹⁴⁹

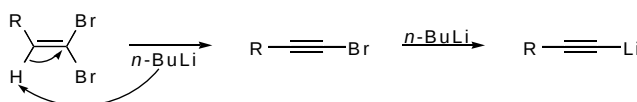


Schéma 186

- Formation du bromo-lithiocarbénoides puis attaque d'un deuxième équivalent de *n*-BuLi conduisant à la β -élimination.¹⁵⁰

¹⁴⁷ a) Fritsch, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 319; b) Buttenberg, W. P. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 324; c) Wiechell, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 337.

¹⁴⁸ Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769-3772.

¹⁴⁹ a) Grandjean, D.; Pale, P.; Chuche, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3529-3530. b) Müller, T. J. J. **1999**, 40, 6563-6566. c) Li, J. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, Springer-Verlag, New Delhi, **2003**, p. 90.

¹⁵⁰ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, **2005**, p. 104.

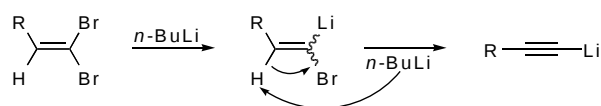


Schéma 187

- Formation du bromo-lithiocarbenoïde puis réarrangement de FBW.



Schéma 188

Jusqu'à récemment il n'y avait pas de preuve pour l'un ou l'autre de ces mécanismes. En 2007, Namboothiri et col. ont apporté une importante contribution dans ce domaine, en prouvant de manière indiscutable qu'au moins une partie de l'alcyne formé provient d'un réarrangement de FBW.¹⁵¹

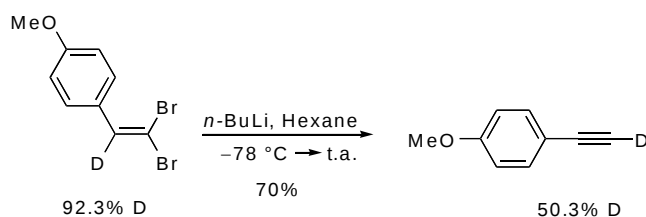


Schéma 189 : Marquage au deutérium pour étudier la réaction de Fuchs-Corey.

Cette expérience de marquage isotopique au deutérium démontre un taux de rétention de 54.5%, indiquant clairement un réarrangement de FBW pour au moins une partie du produit formé.

Cependant cette expérience ne permet pas de conclure sur la nature du groupement qui a migré. Lorsque des alkylidènes carbenoïdes se réarrangent la migration des deux groupements n'est pas équivalente vis-à-vis des groupes portés par le carbenoïde.

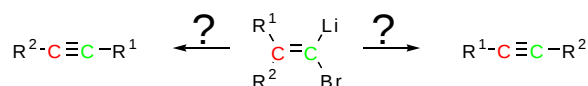


Schéma 190 : Réarrangement non équivalent des alkylidènes carbenoïdes.

¹⁵¹ Sahu, B.; Muruganantham, R.; Namboothiri, I. N. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2477-2489.

VII.C.2. Sélectivités de migration dans le réarrangement de FBW.

VII.C.2.a. Sélectivité de migration selon la position.

Les premiers travaux pour étudier cette sélectivité ont été réalisés en 1955, sur le réarrangement des deux stéréoisomères *Z* et *E* du bromo-potassio alkylidène carbénoïde issu du 2-bromo-1-bromophénylstyrène marqué au carbone 14 (Figure 52).¹⁵²

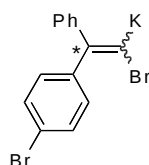


Figure 52 : Bromo-potassio alkylidènes carbénoïdes utilisés.

D'autres travaux similaires ont ensuite permis d'étudier des bromo-lithio,¹⁵³ et des chloro-lithio alkylidène carbénoïdes.¹⁵⁴

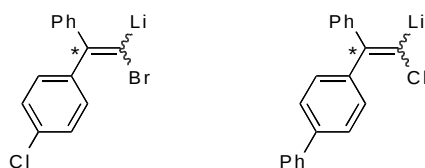


Figure 53 : Bromo-lithio et chloro-lithio alkylidènes carbénoïdes utilisés.

Dans tous ces exemples, les halogéno-métallo alkylidène carbénoïdes se sont réarrangés pour conduire à deux alcynes isotopomères dans différentes proportions. Dans chacun des cas, une très forte préférence pour la migration du groupement en *trans* de l'halogène a été observée (rd $\approx$ 86:14 à 97,5:2,5)

¹⁵² Bothner-By, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3293-3296.

¹⁵³ Curtin, D. Y.; Flynn, E. W.; Nystrom, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4599-4601.

¹⁵⁴ (a) Köbrich, G.; Reitz, G.; Schumacher, U. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 1674-1682. (b) Köbrich, G.; Trapp, H.; Hornke, I. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 961-973.

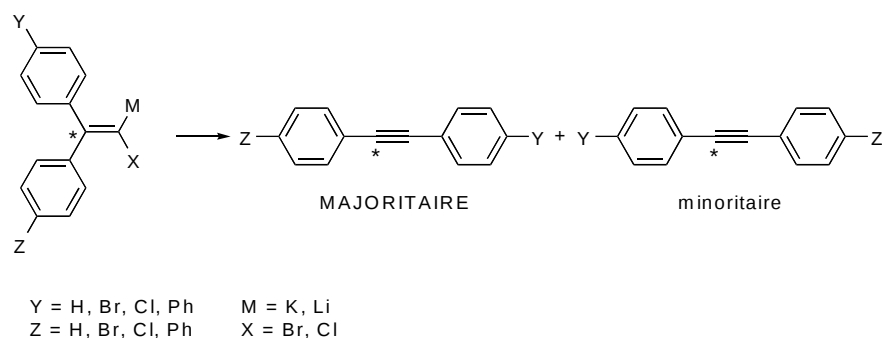


Schéma 191 : Migration préférentielle de l'aryl en *trans* du groupement partant.

Lorsque la migration implique des alkylidène carbènes libres, la symétrie de ces derniers conduit à une sélectivité de migration basée sur l'aptitude au réarrangement des deux groupements (Schéma 192).

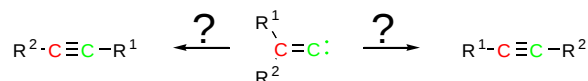


Schéma 192 : Réarrangement des alkylidènes carbènes symétriques.

VII.C.2.b. Sélectivité de migration selon la nature du groupement.

Différentes études ont donc été réalisées pour essayer de mieux comprendre les comportements des différents groupements.

Dans le cas où un alkylidénecarbène isotopiquement marqué (sur un des carbones de l'oléfine) est utilisé, si les deux groupements possèdent la même aptitude à la migration, alors deux isotopomères devraient être obtenus de façon équimolaire.

Si un hydrogène est opposé à un aryle, la migration de ces deux groupements peut par exemple être comparée. L'alkylidénecarbène, généré à partir de l'aldéhyde **308** marqué (20% d'enrichissement en ^{13}C) grâce au réactif d'Ohira-Bestmann (**309**), conduit après réarrangement à l'alcyne **310**.¹⁵⁵

¹⁵⁵ Kusama, H.; Funami, H.; Shido, M.; Hara, Y.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2709-2716.

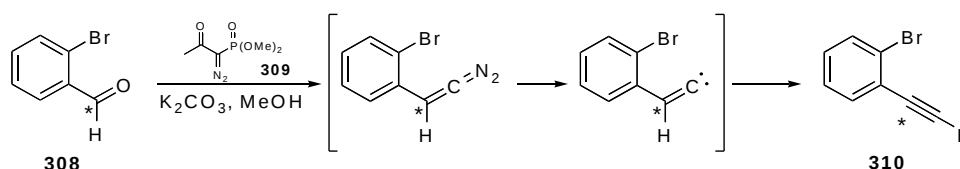


Schéma 193 : Comparaison de l'aptitude de migration d'un hydrogène et d'un aryle.

Il est donc possible d'observer que l'aptitude de migration est bien plus grande pour l'hydrogène que pour l'aryle. De manière similaire, il a été observé que les groupements alkyles migrent beaucoup moins bien que les aryles.

Si un réarrangement de FBW est impliqué dans la formation des éthers d'ynols qui nous intéressent, une migration de chlore est donc à envisager puisque ce dernier est en *trans* du chlore qui devrait partir.

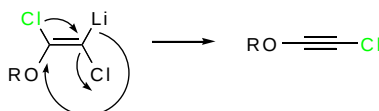


Schéma 194 : Migration du chlore β.

VII.C.2.c. Migration d'un chlore.

L'utilisation de sels d'iode hypervalent est une méthode alternative à l'utilisation de composés diazo, pour la formation de carbènes libres. Lorsque le sel **311** est mis en présence de NaBF₄, le nouveau sel **312** est alors généré.¹⁵⁶

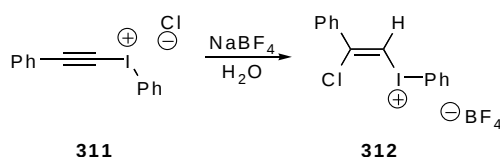


Schéma 195

Le sel **313**, lorsqu'il est soumis à l'action de LiCl dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH à -78 °C, conduit à la formation de chlorophénylacétylène, probablement via le zwitterion **314** générant un carbène libre. Par marquage d'un carbone de la triple liaison par un ¹³C, il a ainsi

¹⁵⁶ Beringer, F. M.; Galton, S. A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1930-1934.

pu être déterminé que la migration est effectuée par le chlore et non le phényle, démontrant une forte aptitude de migration pour cet halogène (Schéma 196).¹⁵⁷

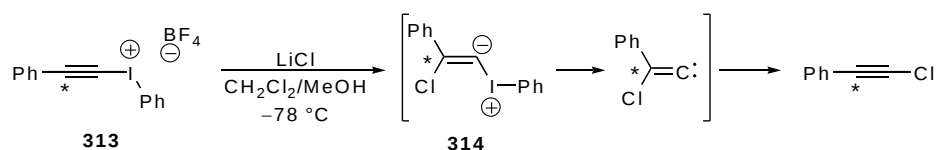


Schéma 196 : Migration d'un chlore.

L'addition d'un énolate effectuée sur ce même sel de départ marqué 313, est en défaveur d'une substitution directe de l'iode par le chlore, au niveau du sel (Schéma 197). En effet, l'isotopomère 316 est obtenu très majoritairement (96:4), démontre l'addition première de l'énolate pour former 315. Dans un deuxième temps, un réarrangement de FBW par migration du phényle (plus facile que celle d'un alkyl) conduit au produit attendu.¹⁵⁸

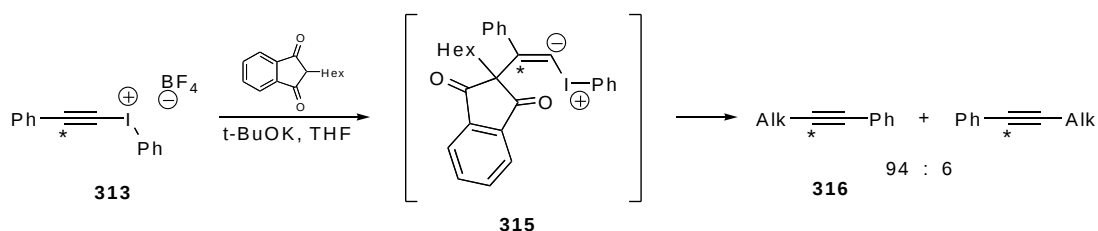


Schéma 197

De ces expériences, il peut être déduit que le chlore peut migrer très facilement, donnant du poids à une potentielle migration de chlore par un réarrangement de FBW lors de la formation des éthers d'ynols.

VII.C.3. Réarrangement de FBW avec des éthers d'énols.

¹⁵⁷ Ochiai, M.; Uemura, K.; Masaki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2528-2529.

¹⁵⁸ Ochiai, M.; Kunishima, M.; Nagao, Y.; Fuji, K.; Shiro, M.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8281-8283.

En ce qui concerne le réarrangement de FBW pour des éthers d'énols, seuls deux cas avérés ont été décrits à notre connaissance, puisque l'oxygène et l'aromatique sont initialement portés par le même carbone.¹⁵⁹

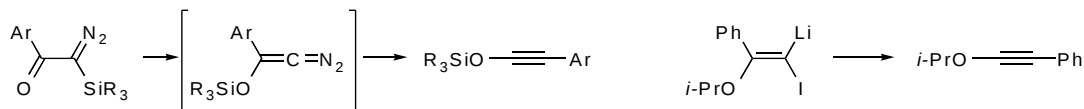


Schéma 198

Il semble plus probable que les groupements migrants soient les aryles puisque ceux-ci migrent mieux que les alkyles, et dans le cas où ils sont remplacés par des groupements alkyles aucun produit de réarrangement n'a pu être détecté, au profit de produits d'insertion 1,5.¹⁶⁰

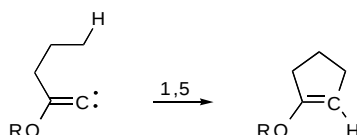


Schéma 199 : Insertion 1,5 au dépend du réarrangement de FBW.

Il est donc possible d'envisager un réarrangement de FBW pour la formation des éthers d'ynols à partir des éthers d'énols dichlorés. Cependant, une β -élimination peut aussi être envisagée pour ce type de composés.

VII.D. Réaction d'éthers d'énols halogéno-métallés.

Une analyse de la littérature permet d’observer la possibilité des différents types de comportements pour ces espèces halogéno-métallées. Le composé dibromé **317**, soumis à l’action de *n*-BuLi à –80 °C, conduit principalement à la formation des composés lithiés **318** et **319**.¹⁴⁴

¹⁵⁹ a) Maas, G.; Brückmann, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2802-2804. b) Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5567-5568.

¹⁶⁰ Brückmann, R.; Maas, G. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 635-641.

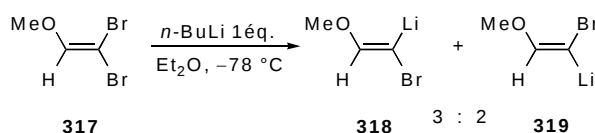


Schéma 200

Lorsque deux équivalents de *n*-BuLi sont utilisés et que le mélange obtenu est traité par de l'acétone, l'éther d'ynol **320** est obtenu avec 10-15% de rendement comme produit secondaire.

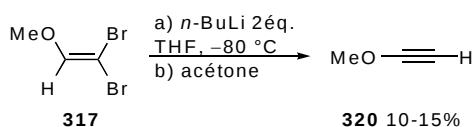


Schéma 201

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer cette transformation, comme ceux envisagés pour la réaction de Fuchs-Corey (Chap. VII.C.1). Une première possibilité pourrait être la formation des intermédiaires lithio-bromocarbénoïdiques **318** et **319** (Schéma 200, (1)) qui subiraient une β-élimination induite par un deuxième équivalent de *n*-BuLi. Une autre possibilité pourrait être tout d'abord une β-élimination produisant un éther d'ynol bromé qui subirait ensuite un échange brome-lithium (2). Enfin, une dernière possibilité serait la formation des lithio-bromocarbénoïdes **318** et **319** qui se réarrangeraient selon un mécanisme de type FBW (3).

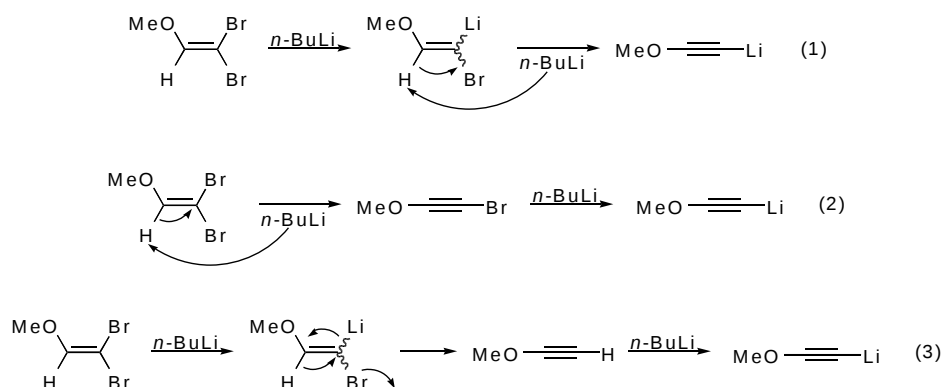


Schéma 202 : Mécanismes possibles pour la formation de la triple liaison.

Dans notre cas, il restait donc à départager une β -élimination *cis* ou un réarrangement de FBW.

VII.E. Détermination du mécanisme de la réaction.

Afin de déterminer le mécanisme de la réaction de transformation des éthers d'énols dichlorés en éthers d'ynols, il fallait pouvoir différencier les produits obtenus dans chaque cas. Il aurait pu être possible d'utiliser un brome à la place d'un des deux chlores et étudier les produits obtenus. A partir des composés **321** et **322**, les éthers d'ynols qui seraient obtenus par un réarrangement de FBW seraient donc bromés et chlorés respectivement.

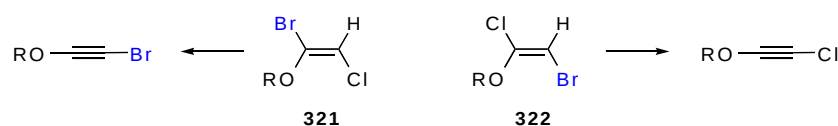


Figure 54 : Réarrangement de FBW des composés **321** et **322**.

Cependant, outre le problème pour arriver à métalliser sélectivement ces éthers d'énol sans obtenir l'échange brome-lithium, le fait que ces deux halogènes n'aient pas les mêmes aptitudes à l'élimination pose un problème. En effet, les capacités d' α -élimination et de β -élimination ne sont pas identiques pour chaque élément. Même en préparant les deux éthers d'énols **321** et **322** et en obtenant un résultat similaire dans chaque cas, il ne serait donc pas possible de conclure de manière définitive quant à la nature du mécanisme de formation des éthers d'ynols chlorés.

En revanche, si les deux chlores pouvaient être différenciés, les deux mécanismes pourraient être départagés. Par α -élimination (réarrangement de FBW) le chlore vert se retrouve sur le composé final, alors que par β -élimination *cis*, c'est le chlore rouge qui reste.

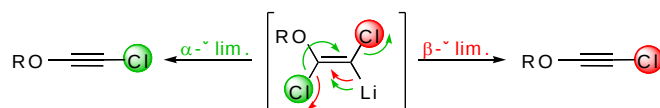


Schéma 203 : Différenciation des deux modes de réaction.

VII.F. Stratégie et résultats.

Le remplacement d'un des deux chlores par un chlore isotopiquement enrichi en ^{35}Cl ou en ^{37}Cl permettrait, par analyse par spectrométrie de masse, de déterminer le rapport isotopique et donc le ou les mécanismes conduisant à la triple liaison.¹⁶¹

L'analyse par spectrométrie de masse, de l'éther d'ynol chloré **305** dérivé du menthol, n'a pas permis d'obtenir d'ionisation quel que soit le procédé: ionisation chimique (DCI), impact électronique (EI) ou electrospray (ESI). En revanche, l'éther d'ynol chloré **307** a conduit à l'obtention d'un pic d'ion moléculaire par DCI. C'est donc un dérivé marqué issu du (+)-*trans*-phénylcyclohexanol qui a été utilisé.

Afin d'obtenir un éther d'énol dichloré marqué, il a été envisagé de passer par l'hydrochloration d'éthers d'ynols chlorés précédemment préparés. En effet, l'hydrochloration d'éthers d'ynols non chlorés a déjà été décrite, même si les substrats et les éthers d'énols obtenus sont sensibles aux conditions acides.¹⁶²

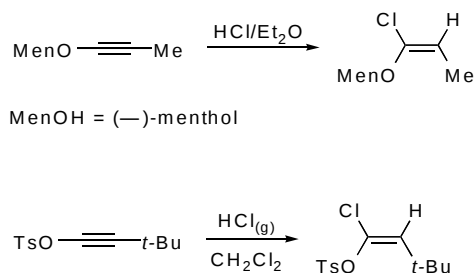


Schéma 204

Ainsi, l'hydrochloration de **307**, par une solution de H^{35}Cl dans l'éther, nous a permis d'obtenir l'éther d'énol dichloré marqué **298-35** avec 55% de rendement.¹⁶³

¹⁶¹ A notre connaissance, très peu d'exemples d'utilisation de marquage isotopiques au chlore ont été décrit pour déterminer des mécanismes. Pour des exemples: a) Lau, K. S. Y.; Becker, Y.; Huang, F.; Baenziger, N.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5664-5672. b) Lépine, F. L.; Milot, S. M.; Reimer, M. L. J.; Mamer, O. A. *Org. Mass Spectrom.* **1992**, 27, 1311-1316. c) Lépine, F. L.; Milot, S. M.; Reimer, M. L. J.; Mamer, O. A. *Org. Mass Spectrom.* **1994**, 29, 133-142.

¹⁶² a) Yu, W.; Jin, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9840-9841. b) Stang, P. J.; Roberts, K. A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5213-5217.

¹⁶³ Le H^{35}Cl a été générée par action de H_2SO_4 sur Na^{35}Cl (99% atomes ^{35}Cl), et piégé dans l'éther à -80°C .

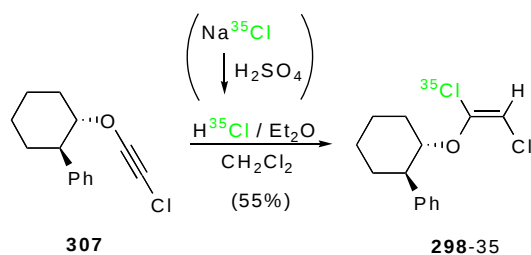


Schéma 205 : Marquage au ^{35}Cl par hydrochloration.

L'analyse du spectre de masse de ce produit a conduit à un rapport 3:1 pour les deux ions moléculaires à 293 et 295 $(\text{M}+\text{Na})^+$, confirmant ainsi l'introduction d'un seul chlore 35 .

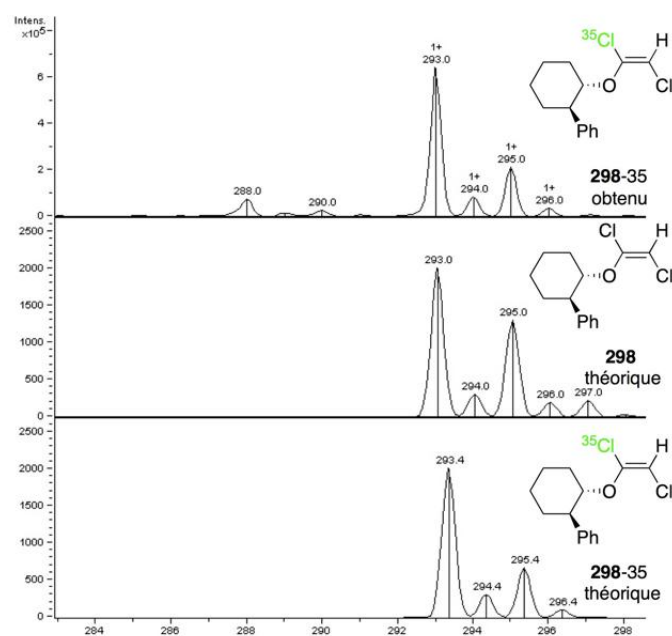


Figure 55

Lorsque **298-35** est soumis à l'action d'un seul équivalent de $n\text{-BuLi}$, l'éther d'ynol **307** est alors produit. Après analyse du spectre de masse CI, un rapport de 3:1 est observé pour les ions à 235 et 237 $(\text{MH})^+$, indiquant la présence de chlore $^{35}/^{37}$.

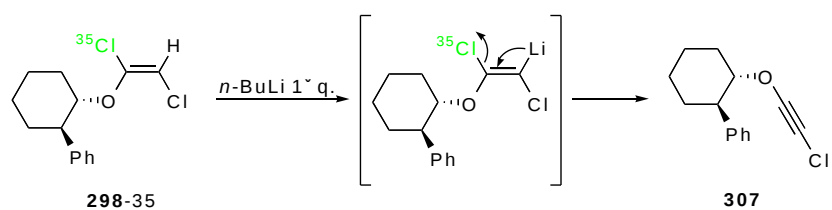


Schéma 206 : Détermination du mécanisme de la réaction.

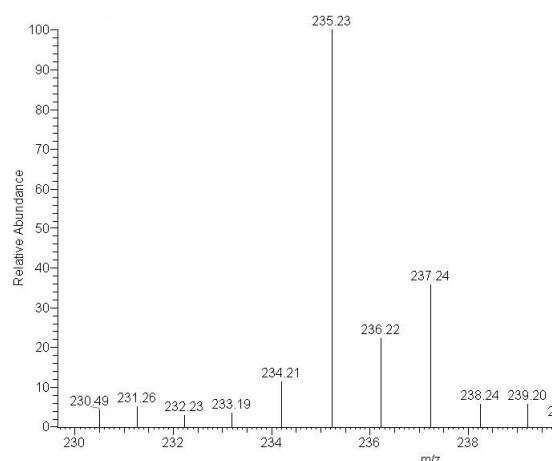


Figure 56 : Spectre de masse de **307**.

Nous pouvons ainsi conclure à la forte prédominance de la β -élimination *cis* pour la formation de l'éther d'ynol chloré.

Cependant, cette conclusion est sensible au rapport entre les deux isotopes du chlore. Une plus grande précision a donc été recherchée. L'analyse de ce composé par ESI ne produisant pas d'ionisation, une mesure directe de haute précision n'a pas pu être réalisée. Ainsi, nous avons réalisé une hydrolyse en milieu acide qui conduit à l'ester de chloroacétyle (**323**) (66% de rendement) analysable par ESI. L'analyse du spectre de masse haute précision (analyseur triple quadrupole) du composé **323** a alors indiqué le rapport isotopique (100:33.6) qui est exactement la valeur attendue pour une abondance naturelle en chlore.¹⁶⁴

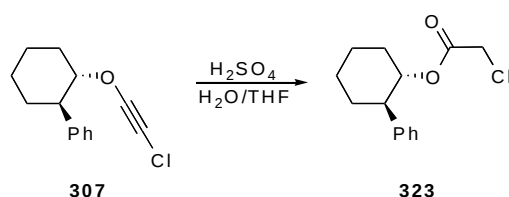


Schéma 207 : Hydrolyse de l'éther d'ynol chloré.

Le mécanisme est donc purement une β -élimination *cis*.

¹⁶⁴ Mesure réalisée au laboratoire de spectrométrie de masse de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI). L'isotopomère majoritaire a une intensité relative de 100%; la précision du résultat est inférieure à 1% de l'intensité du pic minoritaire.

Dans le but d'évaluer l'énergie nécessaire aux deux mécanismes initialement envisagés, et ainsi justifier le résultat par des valeurs calculées, des calculs théoriques ont été effectués par le Professeur Anne Milet.

VII.G. *Calculs des énergies pour les deux mécanismes.*

VII.G.1. *Description rapide de la méthode utilisée (texte de A. Milet).*

Généralement, les études sur la réactivité chimique sont basées sur la recherche des points stationnaires donc des minima de la surface d'énergie potentielle.¹⁶⁵ Cependant, la flexibilité dépend de la taille des systèmes. Mais la taille de plus en plus importante des systèmes, souvent supramoléculaires, induit une augmentation de leur flexibilité ce qui pose le problème de la pertinence de la description de ces systèmes par des minima de la surface d'énergie potentielle. Par exemple, peut-on dire que l'eau à température ambiante est décrite par un minimum ? De même une molécule décrite avec sa première sphère de solvation est-elle pertinemment et efficacement simulée par une géométrie optimisée ?

Le développement actuel de la dynamique moléculaire *ab initio* semble être la solution à ce problème, puisque le système n'y est plus décrit par un ou plusieurs minima mais bien par l'évolution de celui-ci en fonction du temps. Cela permet de rendre compte de l'ensemble des géométries et grandeurs associées nécessaires à la détermination des caractéristiques du système via un traitement statistique adéquat.

Cependant, le domaine de la réactivité chimique a été peu étudié par dynamique du fait des barrières énergétiques élevées mises en jeu. La réaction chimique apparaît, de ce fait, comme un « événement rare » impliquant par ailleurs des cassures et formations de liaisons qui nécessitent une description quantique des électrons, coûteuse entre autres, en temps de calcul. Un exemple : pour qu'un phénomène chimique demandant une énergie d'activation de l'ordre de 20 kcal.mol⁻¹ à 30° Celsius se produise avec une conversion de 50%, cela nécessite au moins 0,1 ms = 10¹¹ femtosecondes. Pour que, lors de la dynamique, les lois de conservation soient respectées, les pas d'itération doivent être suffisamment petits ; en dynamique *ab initio* Born-Oppenheimer, il faut donc des pas d'au plus 1 fs. Si 3 minutes de

¹⁶⁵ (a) de Bruin, T. J. M.; Milet, A.; Robert, F.; Gimbert, Y.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7184-7185. (b) Dedieu, A.; Hutschka, F.; Milet, A.: *Transition State Modeling for Catalysis*, Ed. Truhlar D.G. and Morokuma, K. ACS Symposium Series 721, Washington DC, **1999**, pp. 100-113.

calcul sont nécessaires par pas (c'est-à-dire calcul de l'énergie au niveau quantique puis des forces, donc 3 minutes par pas est une hypothèse optimiste), il faudra $3 \cdot 10^{11}$ minutes, soit environ 570 776 années de calcul !! Cette sommaire estimation montre clairement les difficultés à utiliser les méthodes de dynamique dans le domaine des événements rares et en particulier dans le domaine de la réactivité chimique.

Une solution a été proposée en 2002 par Alessandro Laio et Michele Parrinello : la métadynamique. Cette méthode consiste « à empêcher le système de revisiter les endroits où il est déjà allé ».¹⁶⁶ Pour cela, aux « endroits » déjà visités, une gaussienne est ajoutée. Ainsi, le puits de potentiel, lieu de départ de la dynamique, se remplit petit à petit et le système est obligé de sortir de ce puits. Ce principe est schématisé par le graphe ci-dessous.

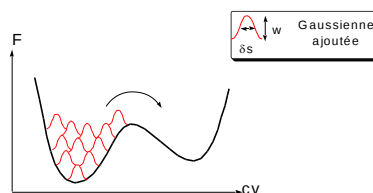


Figure 57 : Principe de la métadynamique

D'un point de vue théorique, la métadynamique consiste tout d'abord à définir un sous-espace dans l'espace à $3N-6$ dimensions représentant les $3N-6$ degrés de liberté d'un système à N atomes. Ce sous-espace est défini par la donnée, en général, de 2 ou 3 variables collectives notées s_i , i variant de 1 à d , d nombre total de variables collectives. On remarquera que le sous-espace est donc de dimension d . Les variables collectives sont en général des distances, angles, paramètres de maille... Puis une dynamique, à température fixée, est menée, guidée par les forces dues au potentiel thermodynamique et à un potentiel à mémoire F_G construit comme une somme de gaussiennes additionnées régulièrement au potentiel thermodynamique, fonction des variables collectives choisies. F_G compense, petit à petit, le puits de potentiel de l'hypersurface d'énergie potentielle et permet ainsi de passer les barrières de réaction, ce qui était schématisé sur le graphe présenté plus haut (Figure 57). Le profil énergétique en énergie libre F sera reconstruit à partir de $-F_G$.¹⁶⁷

¹⁶⁶ (a) Laio, A.; Parrinello, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 12562. (b) Micheletti, C.; Laio, A.; Parrinello, M. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, 92, 170601.

¹⁶⁷ Le fait que la somme des gaussiennes s'identifie à l'énergie libre a tout d'abord été posé de façon heuristique par Alessandro Laio et Michele Parrinello puis démontré en 2004 : Micheletti, C.; Laio, A.; Parrinello, M. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, 92, 170601.

L'avantage de ce « remplissage » est qu'à partir d'un minimum de départ, il est possible de déterminer le col le plus bas en énergie et le produit correspondant, et cela sans aucun *a priori* sur le produit obtenu.

Il est ainsi possible d'accélérer tout événement rare en déterminant :

- le chemin de plus basse énergie,
- l'énergie libre d'activation et le bilan en énergie libre liés à l'événement.

Un mauvais choix des variables collectives peut cependant empêcher d'observer la réaction ou, phénomène plus difficile à détecter, peut induire une mauvaise estimation de l'énergie libre d'activation (Figure 58). Le graphique du haut représente une surface d'énergie en fonction des variables cv1 et cv2. Le choix de la seule variable collective cv1 conduit au chemin de réaction vert, surestimant l'énergie libre d'activation, alors que visiblement cv1 et cv2 sont nécessaires pour aboutir à la caractérisation de l'état de transition (profil orange), et obtenir ainsi l'énergie libre d'activation exacte.

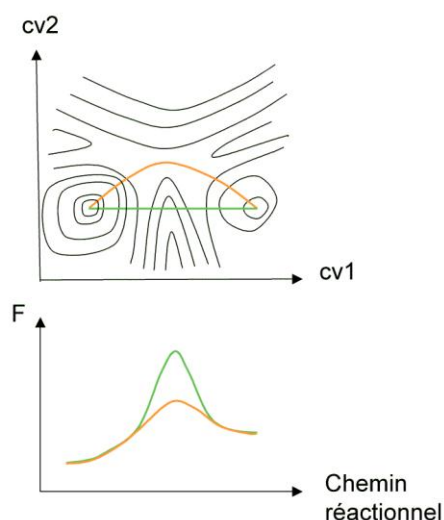


Figure 58

En conclusion, les avantages de la métadynamique sont considérables: son vaste champ d'applications et sa capacité à déterminer, si les variables collectives sont correctement choisies, le col le plus bas en énergie, et ceci sans *a priori* sur le produit final. De plus, la précision sur l'énergie libre obtenue peut-être déterminée en fonction des caractéristiques du système et des paramètres de la métadynamique. Un des points les plus délicats reste le choix des variables collectives.

VII.G.2. Résultats obtenus.

La dynamique ab initio a été réalisée en utilisant le logiciel CP2K-QuickStep.¹⁶⁸ Le niveau de calcul choisi a été la DFT (Density Functional Theory) avec la fonctionnelle BLYP et une base double-zeta polarisée en lien avec les pseudo-potentiels de Goedecker-Teter-Hutter.

Un premier jeu de variable collective comportant deux nombres de coordination a été utilisé : un entre les deux atomes de chlore et l'atome de lithium, et l'autre entre l'atome de lithium et l'atome de carbone. Ce jeu de variables collectives n'introduit pas de préférence entre les deux chlore puisque le nombre de coordination entre les atomes a et les atomes b est défini par :

$$c_{ab} = \frac{1}{N_a} \sum_a \frac{1}{N_b} \sum_b \frac{1 - (r_{ab}/r_0)^p}{1 - (r_{ab}/r_0)^q}$$

Équation 1

avec dans notre cas p et q égaux à 3 et 6 respectivement.

Avec ce jeu de variables collectives, la modélisation de la réaction du chloro-lithio alkylidène carbénoïde issu de la métallation de l'éther d'énol dichloré **298** a permis de démontrer que, même si deux fois durant la dynamique (à 1000 et 1700 fs) une liaison semble se former entre le Li et le Cl en α , c'est finalement la β -élimination *cis* qui se produit.

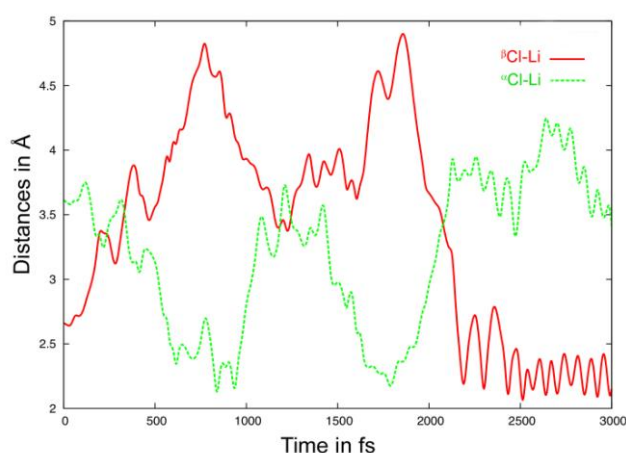


Figure 59 : Évolution de la distance entre le lithium et chaque chlore.

¹⁶⁸ (a) CP2K, <http://cp2k.berlios.de> (2000-2005). (b) VandeVondele, J.; Krack, M.; Mohamed, F.; Parrinello, M.; Chassaing, T.; Hutter, J. *Comp. Phys. Com.* **2005**, 167, 103.

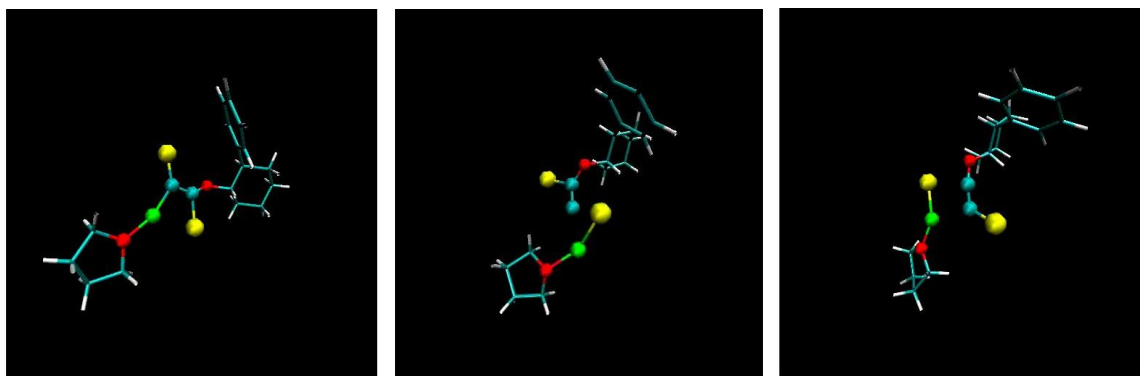


Figure 60 : Modélisation de la réaction: début / interaction $\text{Li}-\alpha\text{Cl}$ / départ du βCl avec le Li.

L'énergie calculée pour le passage de l'espèce lithiée à l'éther d'ynol chloré a été évaluée à 6 kcal/mol par β -élimination *syn* du chlore.

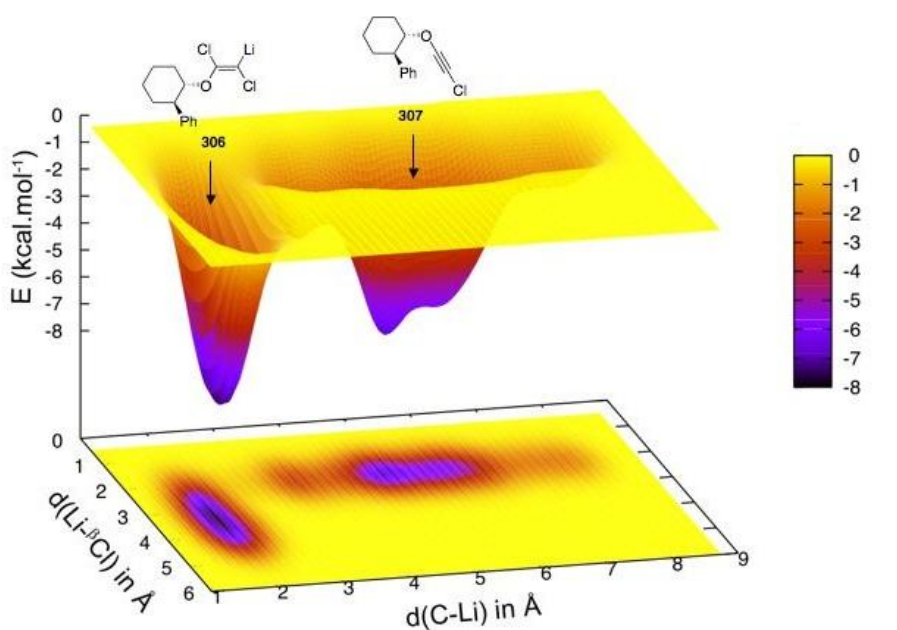


Figure 61

Afin de pouvoir comparer cette valeur au deuxième mécanisme envisagé, la réaction par réarrangement de FBW a été « forcée » en imposant le départ du chlore α . Pour cela un deuxième jeu de variables collectives a été utilisé qui inclut : les distances $\beta\text{Cl-Li}$, $\alpha\text{Cl-Li}$ et $\beta\text{Cl}-\alpha\text{C}$. Pour empêcher la β -élimination *syn* d'avoir lieu, un mur artificiel de gaussiennes a été ajouté et l' α -élimination a pu être simulée. L'énergie calculée pour ce mécanisme s'élève

alors à 11 kcal/mol, soit 5 kcal/mol de plus, écart suffisant pour n'avoir qu'un seul mécanisme pour cette réaction.

Le mécanisme de formation des éthers d'ynols chlorés à partir des éthers d'énols dichlorés a donc été déterminé comme étant une pure β -élimination *cis* de LiCl. Cependant, nous nous sommes demandés si la nature du métal pouvait influencer cette réaction. Notre choix s'est tourné vers le zinc. En effet, ce métal est connu pour permettre le réarrangement de FBW et nous avons donc essayé de l'utiliser.¹⁴⁶

VII.H. Remplacement du lithium par un du zinc.

Pour introduire le zinc à la place du lithium, nous avons pensé qu'il serait possible d'effectuer une transmétallation de l'espèce lithiée. Nous avons donc préparé une solution molaire anhydre de ZnBr_2 dans le THF, par chauffage du ZnBr_2 solide sous vide, puis dissolution de ce dernier dans du THF anhydre.

La transmétallation a été obtenue en ajoutant cette solution sur le carbénoïde lithié **306** à -78°C . La température est ensuite ramenée à 0°C en 15-20 minutes et le mélange est alors hydrolysé par du méthanol deutéré. Cela permet de confirmer que la transmétallation a bien eu lieu.

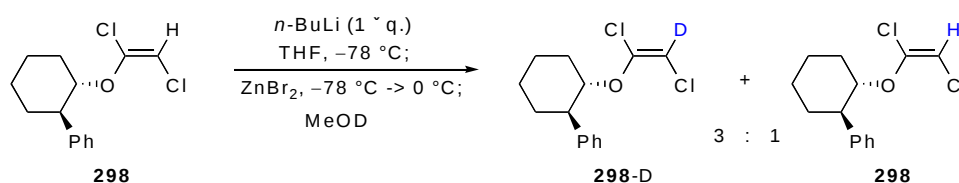


Schéma 208

Cette expérience permet de conclure que tout le carbénoïde a été transmétallé ou hydrolysé à basse température, sinon de l'alcyne serait observé par RMN du proton. Cependant, un retour à 0°C n'a pas permis la formation de l'éther d'ynol chloré à partir du zincique. En effet, la deutération de ce dernier par MeOD démontre sa présence à 0°C puisque 75% de produit **298** deutéré est obtenu.

La présence de 25% de produit non métallé pourrait provenir de :

- l'hydrolyse partielle du lithien si la solution de ZnBr_2 n'est pas totalement anhydre.
- La deutération incomplète du zincique par MeOD et hydrolyse par l'eau au cours du traitement de la réaction.
- une métallation incomplète par le $n\text{-BuLi}$.

Cette dernière hypothèse a été modérée par l'expérience de contrôle qui consiste à deutérer le carbénoïde lithié par MeOD. Le produit a alors été deutéré à 95%.

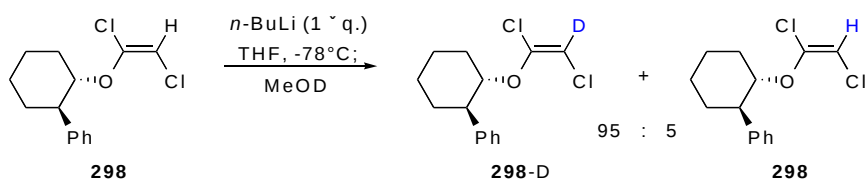


Schéma 209

VII.I. Conclusion.

Après plusieurs décennies d'utilisation des éthers d'énols dichlorés pour la formation d'éthers d'ynols, plusieurs points ont pu être éclairci pour cette transformation. Tout d'abord la configuration des éthers d'énols dichlorés a été démontrée par diffraction des rayons X pour deux exemples : il s'agit d'une configuration *E*.

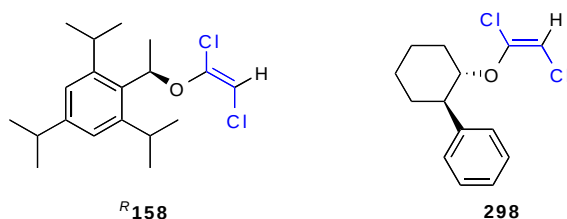


Figure 62

L'action de 1 équivalent de n -butyllithium à -78°C a ensuite été déterminée en piégeant l'organolithien formé par de l'iodure de méthyle. Ainsi l'introduction du lithium à la place de l'hydrogène conduit à la formation des chloro-lithio alkylidèncarbénoïdes correspondants, conformationnellement stables à basse température.

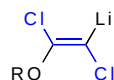


Figure 63

Lorsque cet intermédiaire est ramené à plus haute température, une transformation en éther d'ynol chloré a ensuite été observée et ceci pour la première fois.

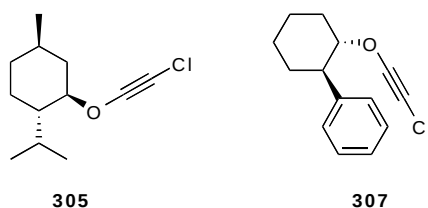


Figure 64

Le mécanisme de la transformation du chloro-lithio alkylidénecarbénoïde en éther d'ynol a ensuite été déterminé par marquage de l'éther d'énol dichloré au ^{35}Cl et mesure du rapport isotopique au niveau de l'éther d'ynol chloré formé. La présence d'un chlore dont le rapport isotopique correspond exactement à celui du chlore naturel a permis de déterminer de manière certaine le mécanisme de la réaction comme étant une pure *cis* β -élimination.

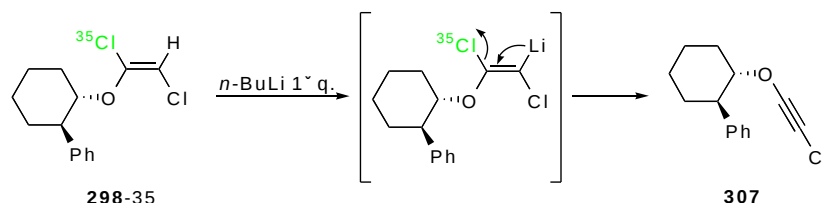


Schéma 210

Des calculs *ab initio* par Métadynamique ont ensuite permis de montrer que le chemin réactionnel oscille entre la β -élimination *cis* observée et l' α -élimination qui conduirait au réarrangement de Fritsch Buttenberg Wiechell que nous envisagions comme possible. L'énergie d'activation pour les deux voies a été ensuite calculée à 6 kcal/mol et 11 kcal/mol pour la β -élimination *cis* et le réarrangement de FBW respectivement. Ces valeurs permettent donc de quantifier la différence d'énergie entre les deux mécanismes possibles et conforte la seule observation de la β -élimination *cis*.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

VIII Conclusion et perspectives.

VIII.A. Conclusion.

Ce travail de thèse a essentiellement été articulé autour de deux axes : tout d'abord la réaction de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des éthers d'énols chiraux et ses applications, et ensuite l'étude du mécanisme de formation des éthers d'ynols à partir des éthers d'énols dichlorés.

L'étude sur la cycloaddition a commencé par la préparation d'éthers d'énols par action de deux équivalents de *n*-BuLi sur l'éther d'énol dichloré **158** suivi du piégeage de l'éther d'ynol lithié formé par différents électrophiles. Enfin, la triple liaison est hydrogénée de façon catalytique pour conduire aux éthers d'énols correspondants. A partir de ces éthers d'énols chiraux, nous avons développé une procédure « one-pot » de cycloaddition-déchloration pour accéder à des cyclobutanones chirales *cis*. Par épimérisation de ces dernières, des cyclobutanones *trans* peuvent aussi être obtenues.

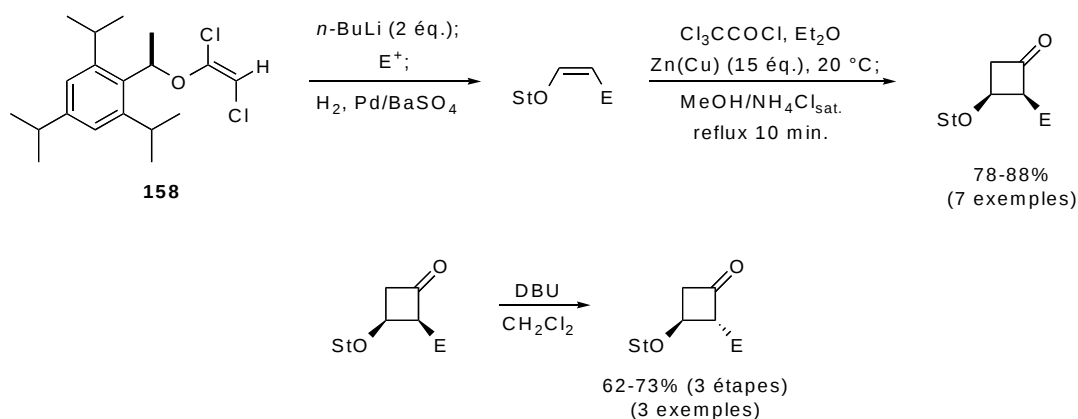


Schéma 211

Cette méthodologie de préparation de cyclobutanones chirales polysubstituées a ensuite été appliquée au développement d'une nouvelle synthèse énantiosélective du Lobucavir®.

La cycloaddition du dichlorocétène sur un éther d'énol chiral porteur d'un oxygène en position allylique a permis l'obtention la cyclobutanone ^R**195** énantio pure. L'hydrolyse de l'éther d'énol obtenu par réaction de Wittig conduit à la formation d'un aldéhyde qui peut être

épimérisé pour conduire exclusivement à l'aldéhyde *trans* **231**. La réduction du carbonyle suivie de la coupure du TIPS et enfin la double protection du diol sous forme de benzoate conduit au diester **238**. La coupure de l'auxiliaire chiral, suivie de la transformation de la fonction hydroxyle secondaire en triflate, et le déplacement par un sel de guanine modifié mène à **241**. La double hydrolyse des esters ainsi que le remplacement de l'iode par un oxygène permet alors d'accéder au Lobucavir®.

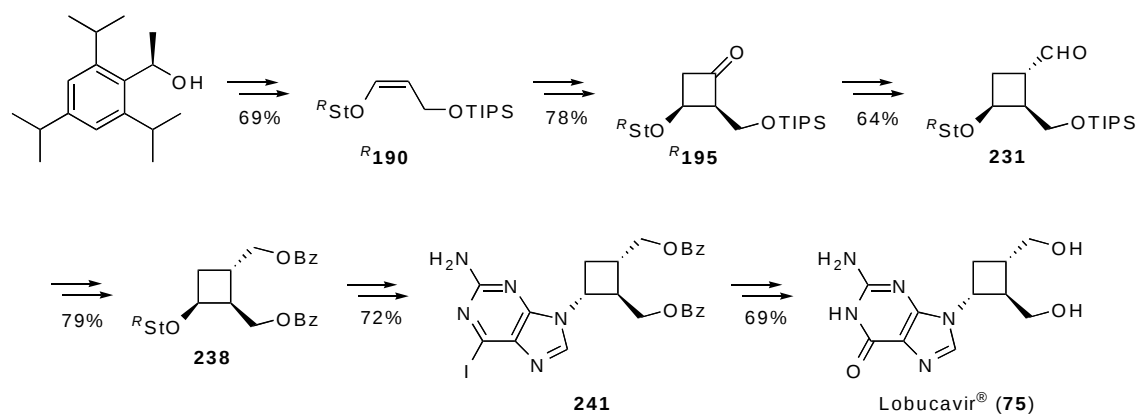


Schéma 212

De plus, cet exemple de cycloaddition permet d'observer l'absence de la réaction de Bellus-Claisen qui se produit habituellement lorsque des alcènes simples possèdent un oxygène en position allylique.

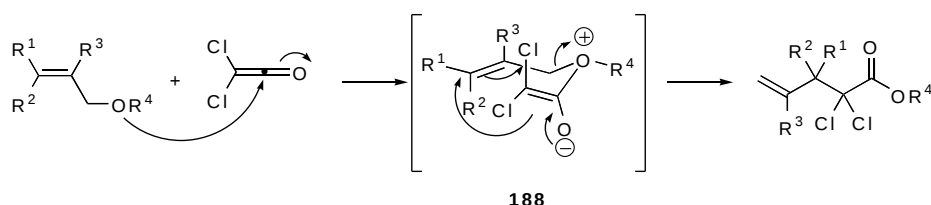


Schéma 213

Un éther d'énol doit donc être suffisamment réactif pour conduire exclusivement au produit de cycloaddition et prévenir la réaction de réarrangement.

La dernière utilisation que nous avons faite de la cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur ces éthers d'énol chiraux a consisté à obtenir des dichlorocyclobutanols par réduction du carbonyle des dichlorocyclobutanones. Ces derniers ont ensuite été mésylés et

transformés en chlorocyclobutènes par action de Zn(Cu) en milieu acide ou de *tert*-butyllithium.

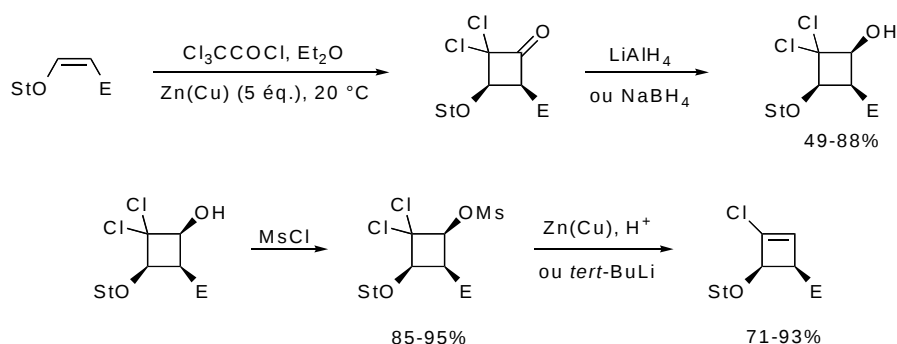


Schéma 214

La deuxième partie du travail a consisté à déterminer le mécanisme de transformation des éthers d'énols dichlorés en éthers d'ynols, puisque cette réaction utilisée depuis plusieurs décennies n'avait jamais été élucidée d'un point de vue mécanistique. Tout d'abord la configuration *E* des produits de départ a été observée par diffraction des rayons X. L'action du premier équivalent de *n*-BuLi a ensuite été déterminée. Il s'agit de l'arrachement de l'hydrogène terminal. Lorsque la température est ramenée jusqu'à -50°C , la formation de la triple liaison peut alors être observée.

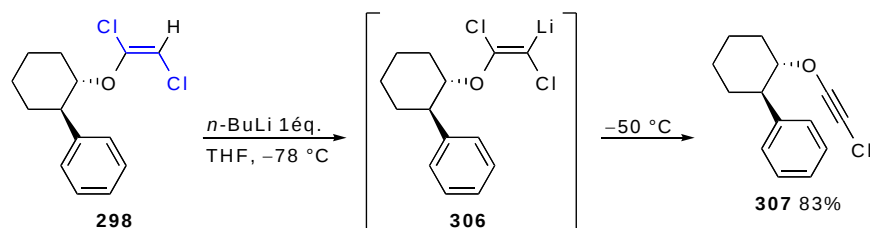


Schéma 215

Afin de déterminer le mécanisme de cette transformation, qui pourrait s'effectuer par une β -élimination *cis* ou un réarrangement de Fritsch Buttenberg Wiechell, un marquage isotopique au ^{35}Cl a été effectué. Lorsque l'éther d'énol dichloré marqué est soumis à l'action de un équivalent de *n*-butyllithium, le produit formé est analysé en spectrométrie de masse et permet d'attribuer le mécanisme de cette réaction. Nous avons donc pour la première fois

démontré que la formation des éthers d'ynols à partir des éthers d'énols dichlorés passe par une pure β -élimination *cis*.

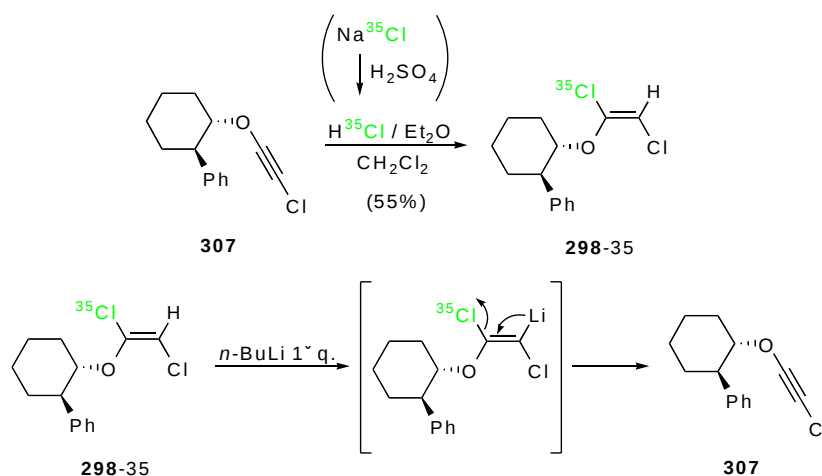


Schéma 216

Par ailleurs, des calculs théoriques ont permis de situer la barrière énergétique pour réaliser la réaction par un réarrangement de FBW 5 kcal/mol au dessus de celui de la β -élimination *cis*.

VIII.B. Perspectives.

Au cours de l'étude d'une voie d'accès aux cyclobutanones énantiopures, la méthylènenecyclobutanone **R200**, a été obtenu de façon inattendue. Elle possède une structure originale qui pourrait éventuellement être utilisée comme substrat dans des réaction de cycloaddition [4+2] de type hétéro Diels-Alder, ou pour des additions conjuguées.

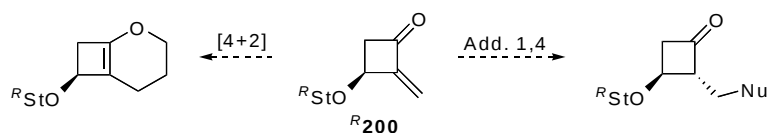


Schéma 217

Un des points importants observés au cours de cette étude était l'absence de réaction de Bellus-Claisen dans le cas où la réaction de cycloaddition était effectuées sur des éthers d'énols possédant un oxygène en position allylique. Cependant l'oxygène n'est pas le seul

élément pouvant conduire au réarrangement de Bellus-Claisen. Il pourrait donc être intéressant de remplacer l'oxygène en position allylique par d'autres atomes nucléophiles tels que l'azote ou le soufre puisque ces derniers sont aussi connus pour conduire à ce réarrangement.

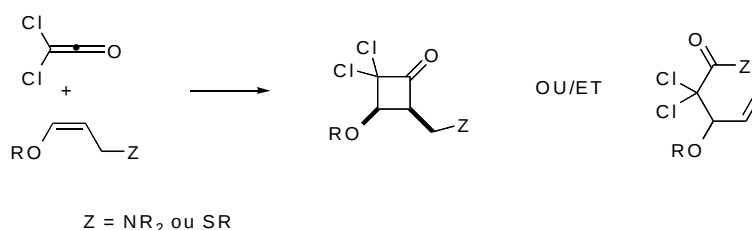


Schéma 218

L'étude des chlorocyclobutènes doit prochainement être poursuivie. D'autres couplages avec des vinylmétaux ou même des alkylmétaux, ainsi que des réactions de Diels-Alder seront alors étudiées. Les produits obtenus pourraient par exemple conduire à la préparation de benzocyclobutènes ou de cyclopentènes polysubstitués chiraux.

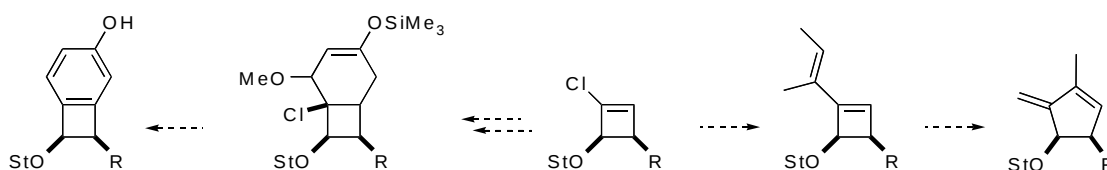


Schéma 219

Pour conclure, une analyse similaire à l'étude de formation des éthers d'énols dichlorés en éthers d'ynols a aussi été envisagée à partir des analogues azotés, soufrés et carbonés, puisque le même type de produit acétylénique peut être obtenu.

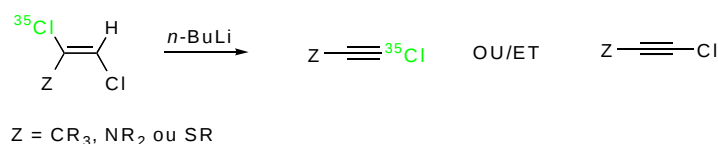


Schéma 220

La nature du métal pourrait aussi être modifiée en continuant la voie débutée en transmétaillant par du zinc l'espèce intermédiaire lithiée. Aucun réarrangement n'avait alors été

VIII Conclusion et perspectives.

observé lors du retour à 0 °C. Cependant, il est peut être nécessaire d'amener le milieu réactionnel à une température plus élevée dans ce cas là. D'autre métaux tels que le magnésium pourraient aussi être utiliser pour comparer le comportement de ces espèces carbénoïdiques.

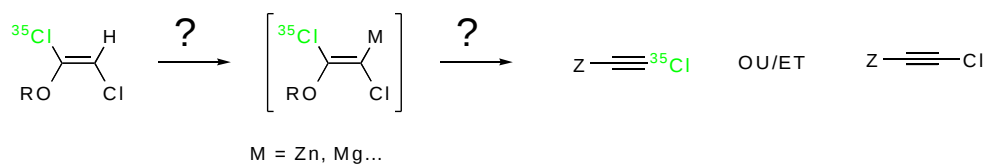


Schéma 221

PARTIE EXPÉRIMENTALE

IX Partie Expérimentale

IX.A. Procédures générales.

Les réactions sont réalisées sous agitation magnétique en utilisant des solvants distillés, sous atmosphère d'argon et dans une verrerie préalablement séchée dans une étuve à 110°C.

Solvants et réactifs: Le THF, l'éther, le dichlorométhane, le toluène et le DMF anhydre sont obtenus avec le distributeur de solvant MBRAUN: le THF et le DMF anhydre ont été obtenus par filtration sur tamis moléculaire activé; le toluène, le diéthyl éther ainsi que le dichlorométhane anhydre ont été obtenus par filtration sur alumine activée. L'hexaméthylphosphoramide (HMPA) a été distillé sur hydrure de calcium. La pyridine a été distillée sur hydrure de calcium et conservée sur KOH. Le chlorure de trichloroacétyle a été distillé sur chlorure de calcium. Les autres produits commerciaux ont été, en général, directement utilisés sans purification préalable

Chromatographies: les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice sur feuille d'aluminium Merck (gel de silice Kieselgel 60F₂₅₄-0.2mm). Elles ont été ensuite révélées par la lumière UV puis au moyen d'un révélateur coloré adapté : avec une solution à 10% d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol, avec une solution de *p*-anisaldéhyde (80 mL d'éthanol 95%, 2.9 mL d'H₂SO₄, 0.86 mL d'AcOH et 2.1 mL de *p*-anisaldéhyde), avec une solution de ninhydrine dans l'éthanol, ou encore avec une solution basique de KMnO₄ dans l'eau. Les chromatographies sur colonnes "flash" ont été réalisées sous pression d'air sur un gel de silice Merck Kieselgel Geduran SI60 (40-60).

Points de fusion : les points de fusion ont été déterminés en tube capillaires sur un appareil Büchi B-545 et ne sont pas corrigés.

Caractérisation des produits par spectroscopie : les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre Bruker AV300 ou AV400. Tous les

déplacements chimiques pour les spectres ^1H et ^{13}C sont rapportés au TMS comme référence ou au pic résiduel du solvant et sont en ppm. Les abréviations utilisées sont :

s = singulet

d = doublet

t = triplet

q = quadruplet

quint = quintuplet

sept = septuplet

m = multiplet ou massif

J = constante de couplage en Hertz (Hz)

δ = déplacement chimique en ppm

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés avec un polarimètre Perkin-Elmer 341.

Un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) a été utilisé pour réaliser les spectres IR.

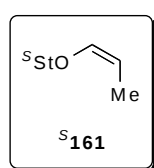
Les spectres de masse ont été réalisés par ionisation chimique (DCI, mélange ammoniac/isobutane 63/37) sur un appareil Polaris Q Thermo Finnigan ou par électrospray (ESI) sur un appareil Brücker Esquire 3000 plus.

Les microanalyses ont été réalisées par le service analytique du DCM.

Nomenclature: La nomenclature utilisée pour les produits de la partie expérimentale est la nomenclature IUPAC générée avec ChemDraw 9.0.1.

IX.B. Modes opératoires et descriptions des produits.

IX.B.1. Enols ethers synthesis.



(S,Z)-1,3,5-Triisopropyl-2-(1-(prop-1-enyloxy)ethyl)benzene (^S161). To a solution of the dichloroenol ether ^S158⁶² (2.40 g, 6.99 mmol) in anhydrous THF (30 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 6.2 mL, 26.7 mmol). The solution was allowed to warm to -55 °C, stirred 10 min, and then MeI (2.6 mL, 41.9 mmol) (prefiltered through a pad of basic alumina) and distilled HMPA (10 mL) were added. The solution was allowed to warm to 0 °C over 45 min and was then stirred at 0 °C for 45 additional minutes. MeOH (3 mL) was added and the crude mixture was poured into a cold saturated aqueous solution of NH₄Cl. The product was extracted with cold pentane and the combined organic layers were washed with cold brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure at 0 °C. The crude ynol ether was used immediately without purification.

The above crude ynol ether in 15 mL of pyridine was hydrogenated over palladium (5% w/w on BaSO₄, 480 mg) at room temperature until IR showed no starting material remained (triple bond $\approx$ 2260 cm⁻¹, 1.5 h). The reaction mixture was filtered through Celite and water was added. The mixture was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous CuSO₄, water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et₃N, v/v) (eluent pentane) to afford 1.57 g (78%) of enol ether ^S161 as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +25.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

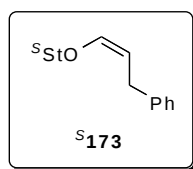
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.00 (s, 2H), 5.97-5.93 (m, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (quint., *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.93-3.05 (m, 2H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.63-1.57 (m, 6H), 1.29-1.18 (m, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.6, 144.7, 133.2, 121.9, 100.1, 75.2, 34.0, 29.0, 24.6, 23.93, 23.90, 22.5, 9.4.

IR (neat): ν 2955, 2927, 2861, 1665, 1452, 1090 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 295.2 (M+Li)⁺.

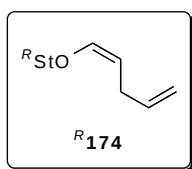
HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₃₂O₁Na (M+Na)⁺: 311.2345. Found: 311.2551.



(S,Z)-1,3,5-Triisopropyl-2-(1-(3-phenylprop-1-enyloxy)ethyl)benzene (^S173)¹⁰⁷. To a solution of the dichloroenol ether ^S158⁶² (1.16 g, 3.38 mmol) in anhydrous THF (16 mL) at –78 °C was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 3.0 mL, 7.43 mmol). The solution was allowed to warm to –55 °C, stirred 15 min, and then BnBr (1.62 mL, 13.5 mmol), distilled HMPA (3.5 mL), and a catalytic quantity of tetrabutylammonium iodide were added. The solution was allowed to warm to room temperature over 1 h and was then stirred at this temperature until TLC showed disappearance of the terminal alkyne. The crude mixture was poured into a cold saturated aqueous solution of NH₄Cl and the product was extracted with cold Et₂O. The combined organic layers were washed with cold brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under vacuum at 0 °C to yield the crude ynol ether, which was used immediately without purification.

The above crude ynol ether in pyridine (6 mL) and Et₂O (10 mL) was hydrogenated over palladium (5% w/w on BaSO₄, 460 mg) at room temperature until IR showed no starting material remained ($\approx 2260\text{ cm}^{-1}$, 5 h). The reaction mixture was filtered through celite and saturated aqueous CuSO₄ was added. The mixture was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et₃N, v/v) (eluent pentane) to afford 793 mg (64%) of the known¹⁰⁷ enol ether ^S173.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.30-7.13 (m, 5H), 7.01 (s, 2H), 6.08 (dt, *J* = 6.2, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.49 (dt, *J* = 7.0, 6.8 Hz, 1H), 3.80-3.20 (m, 4H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30-1.18 (m, 18H).

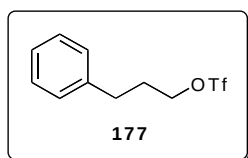


(R,Z)-1,3,5-Triisopropyl-2-(1-(penta-1,4-dienyloxy)ethyl)benzene (R₁₇₄)⁶². To a solution of the dichloroenol ether **R₁₅₈**⁶² (290 mg, 0.845 mmol) in anhydrous THF (3 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 0.743 mL, 1.86 mmol). The solution was allowed to warm to $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$, stirred 15 min, and then allyl iodide (0.155 mL, 1.69 mmol) (prefiltered through a pad of basic alumina) and distilled HMPA (0.3 mL) were added. The solution was allowed to warm to $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 1.5 h, at which time IR showed no remaining terminal alkyne ($\approx 2140\text{ cm}^{-1}$). Cold water was added and the mixture was extracted with cold pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The crude ynol ether was used immediately without purification.

A cold solution of the above ynol ether in THF (1.5 mL) was added dropwise to a solution of Dibal-H (1 M in toluene, 1.27 mL, 1.27 mmol) at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the reaction mixture was stirred at this temperature until IR showed no starting material remained ($\approx 2260\text{ cm}^{-1}$, 1 h). The solution was poured into cold saturated aqueous NH_4Cl and the mixture was extracted with cold pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et_3N , v/v) (eluent pentane) to afford 122 mg (46%) of the known⁶² enol ether **R₁₇₄** as a slightly yellow oil.

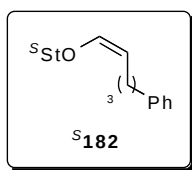
$[\alpha]_D^{20} -24.8$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.00 (s, 2H), 6.00 (dt, $J = 6.3, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.83 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 5.34 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 5.03 (ddt, $J = 17.1, 1.9, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (ddt, $J = 10.1, 2.0, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 4.29 (dt, $J = 7.2, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 3.76-3.20 (m, 2H), 3.00-2.76 (m, 3H), 1.60 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 1.31-1.16 (m, 18H).



3-Phenylpropyl trifluoromethanesulfonate (177). To a solution of 3-phenylpropanol (827 mg, 6.07 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (25 mL) was added lutidine (0.99 mL, 8.5 mmol). The solution was placed at 0 °C, and then Tf_2O (1.33 mL, 7.89 mmol) was added. The solution was allowed to warm to room temperature and the reaction mixture was stirred for 25 min. Water was added, the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/ CH_2Cl_2 , 9/1 to 8/2) to afford 1.05 g (65%) of the known¹⁰⁸ triflate **177** as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.35-7.15 (m, 5H), 4.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.21-2.10 (m, 2H).



(S,Z)-1,3,5-Triisopropyl-2-(1-(5-phenylpent-1-enyloxy)ethyl)benzene (S_{182}). To a solution of the dichloroenol ether S_{158}^{62} (524 mg, 1.53 mmol) in anhydrous THF (6 mL) at -78 °C was added dropwise $n\text{-BuLi}$ (2.5 M in hexanes, 1.34 mL, 3.36 mmol). The solution was allowed to warm to -55 °C, stirred 15 min, and then $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{OTf}$ (**177**) (573 mg, 2.14 mmol) was added. The solution was allowed to warm to -30 °C over 40 min at which time IR showed no remaining terminal alkyne ($\approx 2140\text{ cm}^{-1}$). Pyridine (6 mL) and palladium (5% w/w on BaSO_4 , 105 mg) were added and the mixture was hydrogenated at room temperature until IR showed no starting material remained ($\approx 2260\text{ cm}^{-1}$, 1 h). The mixture was then filtered through celite and water was added. The mixture was extracted with Et_2O and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous CuSO_4 , water, and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et_3N , v/v) (eluent pentane/ Et_2O , 100/0 to 98/2) to afford 440 mg (73%) of enol ether S_{182} as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} +28.6$ (c 1.0, CHCl_3).

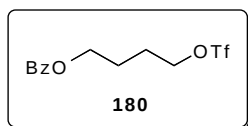
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.34-7.11 (m, 5H), 7.00 (s, 2H), 5.97 (dt, $J = 6.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 3.80-3.14 (m, 2H), 2.86 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.28-2.02 (m, 2H), 1.67 (quint, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30-1.15 (m, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 147.7, 144.2, 142.8, 133.1, 128.5, 128.2, 125.5, 122.0, 105.8, 75.3, 35.6, 34.0, 31.6, 29.1, 24.6, 23.94, 23.90, 22.5.

IR (neat) ν 3028, 2963, 2930, 2865, 1658, 1459, 1080 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 399.1 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

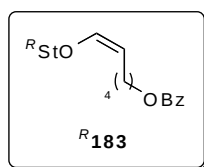
Anal calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}$: C 85.66, H 10.27. Found: C 85.44, H 10.49.



4-(Trifluoromethylsulfonyloxy)butyl benzoate (180). To a solution of the known¹⁶⁹ 4-hydroxybutyl benzoate (2.33 g, 12.0 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (50 mL) was added lutidine (1.96 mL, 16.8 mmol). The solution was placed at 0 °C, and then Tf_2O (2.62 mL, 15.6 mmol) was added. The solution was allowed to warm to room temperature and the reaction mixture was stirred for 20 min. Water was added, the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent CH_2Cl_2) to afford 3.61 g (92%) of the triflate **180** as a slightly yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.09-7.99 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 4.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.10-1.88 (m, 4H).

¹⁶⁹ Caputo, R.; Ciriello, U.; Festa, P.; Guaragna, A.; Palumbo, G.; Pedatella, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2617-2621.



(*R,Z*)-6-(1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)hex-5-enyl benzoate (^R183). To a solution of the dichloroenol ether ^R158⁶² (950 mg, 2.77 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.43 mL, 6.09 mmol). The solution was allowed to warm at $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$, stirred 15 min, and then BzO(CH₂)₄OTf (**180**) (1.36 g, 4.15 mmol) was added. The solution was allowed to warm to $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 40 min, at which time IR showed no remaining terminal alkyne ($\approx 2140\text{ cm}^{-1}$). Pyridine (10 mL) and palladium (5% w/w on BaSO₄, 190 mg) were added and the mixture was hydrogenated at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ to room temperature until IR showed no starting material remained ($\approx 2260\text{ cm}^{-1}$, 1.75 h). The mixture was then filtered through celite and water was added. The mixture was extracted with Et₂O and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous CuSO₄, water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et₃N, v/v) (eluent pentane/Et₂O, 98/2 to 97/3) to afford 1.18 g (86%) of enol ether ^R183 as a slightly yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -21.1$ (c 1.0, CHCl₃).

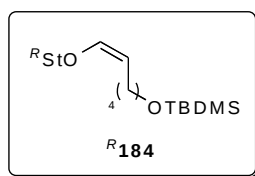
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.07-8.02 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.96 (dt, $J = 6.3, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 5.32 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.33 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 4.26 (dd, $J = 7.3, 6.4\text{ Hz}$, 1H), 3.76-3.21 (m, 2H), 2.86 (sept, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 2.30-2.07 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.67 (quint, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 1.59 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 18H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166.4, 147.6, 144.3, 133.0, 132.6, 130.5, 129.4, 128.2, 121.9, 105.4, 75.2, 64.9, 33.9, 29.0, 28.3, 26.1, 24.5, 23.85, 23.83, 23.7, 22.4.

IR (neat) ν 2955, 2930, 2865, 1723, 1665, 1275, 1080 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 457.2 (M+Li)⁺.

Anal calcd for C₃₀H₄₂O₃: C 79.96, H 9.40. Found: C 79.66, H 9.46.



(*R,Z*)-tert-Butyltrimethyl(6-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)hex-5-enyloxy)silane

(^R**184**). To a solution of the dichloroenol ether ^R**158**⁶² (2.00 g, 5.83 mmol) in anhydrous THF (15 mL) at −78 °C was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 5.1 mL, 12.8 mmol). The solution was allowed to warm at −55 °C, stirred 15 min, and then TBDMSO(CH₂)₄I (4.5 mL, 17.5 mmol) and HMPA (5 mL) were added. The solution was allowed to warm to −5 °C over 1 h and was stirred at this temperature for 2 h (until IR showed no remaining terminal alkyne, ≈ 2140 cm^{−1}). The crude mixture was poured into cold saturated aqueous NH₄Cl and the product was extracted with cold pentane. The combined organic layers were washed with cold brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under vacuum at 0 °C. The crude ynol ether was used immediately without purification.

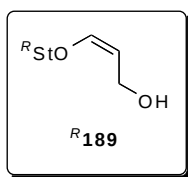
The above crude ynol ether in pyridine (20 mL) was hydrogenated over palladium (5% w/w on BaSO₄, 400 mg) at room temperature (until IR showed no remaining triple bond, ≈ 2260 cm^{−1}, 4.5 h). The reaction mixture was filtered through celite and water was added. The mixture was extracted with pentane and the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous CuSO₄, water, and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The excess iodoalkane was destroyed by stirring the crude product with Zn(Cu) (1.6 g, 25 mmol) and NaHCO₃ (2 g) in EtOH (20 mL). After 20 h, pentane was added and the mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et₃N, v/v) (eluent pentane) to afford 1.60 g (60%) of enol ether ^R**184** as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.00 (s, 2H), 5.94 (dt, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 1H), 5.31 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 7.1, 6.6 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.59-3.23 (m, 2H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.22-2.02 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 18H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.6, 144.0, 133.1, 122.1, 106.2, 75.2, 63.2, 34.0, 32.6, 29.0, 26.03, 26.00, 24.6, 23.93, 23.91, 22.5, 18.4.

IR (neat) ν 2959, 2927, 2851, 1661, 1463, 1257, 1101 cm^{−1}.

HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{52}O_2SiNa$ ($M+Na$)⁺: 483.3629. Found: 483.3619.



(*R,Z*)-3-(1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)prop-2-en-1-ol (*R*189). To a solution of dichloroenol ether *R*158⁶² (2.12 g, 6.19 mmol) in anhydrous THF (30 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 5.45 mL, 13.6 mmol). The solution was allowed to warm to $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$, stirred 15 min, and then formaldehyde was added (generated by thermal depolymerization of paraformaldehyde (929 mg, 30.9 mmol)). When IR showed no remaining terminal alkyne ($\approx 2140\text{ cm}^{-1}$, 15 min), MeOH (1 mL) was added and the mixture was allowed to warm to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pyridine (16 mL) and palladium (5% w/w on BaSO_4 , 212 mg) were then added and the mixture was hydrogenated at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ until IR showed no remaining triple bond ($\approx 2260\text{ cm}^{-1}$, 4.5 h). The mixture was filtered through celite and water was added. The crude mixture was extracted with Et_2O then the combined organic layers were washed with saturated aqueous CuSO_4 and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et_3N , v/v) (eluent pentane/ Et_2O , 8/2 to 6/4) to afford 1.65 g (87%) of enol ether *R*189 as a white solid.

$[\alpha]_D^{20} -7.4$ (c 1.0, CHCl_3).

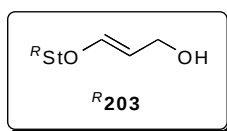
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.01 (s, 2H), 6.07 (dt, $J = 6.4, 1.1\text{ Hz}$, 1H), 5.38 (q, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.58 (q, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 2H), 2.85 (sept, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 1.62 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.30-1.15 (m, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 147.9, 146.8, 146.1, 132.3, 121.9, 105.1, 76.0, 65.7, 56.6, 33.9, 29.0, 24.5, 23.81, 23.79, 22.4, 15.1.

IR (neat) ν 3362, 2958, 2925, 2866, 1661, 1458, 1076 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 311.3 ($M+\text{Li}$)⁺.

HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{32}O_2Na$ ($M+Na$)⁺: 327.2294. Found: 327.2289.



(*R,E*)-3-(1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)prop-2-en-1-ol (*R*203). To a solution of the dichloroenol ether *R*158⁶² (4.17 g, 12.1 mmol) in anhydrous THF (30 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 16.7 mL, 26.7 mmol). The solution was allowed to warm to $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$, stirred 10 min, and then formaldehyde was added (generated by thermal decomposition of paraformaldehyde (1.82 g, 60.7 mmol)). When IR showed no remaining terminal alkyne ($\approx 2140\text{ cm}^{-1}$, 15 min), MeOH (5 mL) was added and the mixture was poured onto ice. The crude mixture was extracted with cold Et₂O and the combined organic layers were washed with cold brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The crude ynol ether was used immediately without purification.

A solution of the crude product in anhydrous Et₂O (20 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (3.69 g, 97.1 mmol) in anhydrous Et₂O (20 mL) at reflux and the resulting mixture was refluxed until IR showed no remaining triple bond ($\approx 2260\text{ cm}^{-1}$, 10 min). The reaction mixture was then treated slowly with water (3.7 mL), a solution of NaOH (15%, 3.7 mL), and finally water (11 mL). Na₂SO₄ was added, the resulting mixture filtered, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et₃N, v/v) (eluent pentane/Et₂O, 7/3) to afford 1.73 g (47%) of enol ether *R*203 as a colorless low-melting solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +38.2$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.00 (s, 2H), 6.33 (dt, *J* = 12.3, 0.9 Hz, 1H), 5.42 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.12 (dt, *J* = 12.3, 7.6 Hz, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 7.6, 5.7, 0.9 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28-1.18 (18H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.9, 147.7, 132.4, 121.7, 104.6, 74.8, 60.1, 33.9, 28.9, 24.5, 24.4, 23.8, 23.7, 22.3.

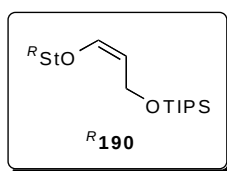
IR (neat) ν 3360, 2964, 2929, 2866, 1674, 1453, 1165 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 311.3 (M+Li)⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₃₂O₂Na (M+Na)⁺: 327.2294. Found: 327.2292.

General procedure for TIPS protection of allylic alcohols:

To a solution of the enol ether (21.2 mmol) in DMF (90 mL) at 0 °C was added imidazole (1.88 g, 27.6 mmol) and a catalytic quantity of DMAP. TIPSCl (5.9 mL, 27.6 mmol) was then added and after 5 min the mixture was allowed to warm to room temperature. When TLC showed complete disappearance of the starting material, the reaction was quenched with water and the mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et₃N, v/v) (eluent pentane/Et₂O, 99/1 to 98/2) to afford the TIPS-protected enol ether.



(*R,Z*)-Triisopropyl(3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)allyloxy)silane (*R*190). Enol ether *R*189 (5.46 g, 21.2 mmol) afforded 9.23 g (94%) of enol ether *R*190.

$[\alpha]_D^{20}$ -32.3 (*c* 1.0, CHCl₃).

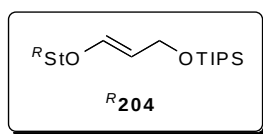
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.99 (s, 2H), 5.98-5.94 (m, 1H), 5.32 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.63-3.28 (m, 2H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28-1.18 (m, 18H), 1.11-1.04 (m, 21H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.8, 144.1, 132.8, 121.9, 106.7, 75.9, 57.5, 34.0, 29.1, 24.6, 23.92, 23.89, 22.5, 18.0, 12.0.

IR (neat) ν 2953, 2866, 1660, 1463, 1067 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 467.4 (M+Li)⁺.

Anal calcd for C₂₉H₅₂O₂Si: C 75.59, H 11.38. Found: C 75.44, H 11.14;



(*R,E*)-Triisopropyl(3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)allyloxy)silane (*R*204). Enol ether *R*203 (500 mg, 1.64 mmol) afforded 669 mg (88%) of enol ether *R*204.

$[\alpha]_D^{20} +39.6$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.99 (s, 2H), 6.26 (dt, *J* = 12.3, 1.1 Hz, 1H), 5.40 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.04 (dt, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 2H), 3.61-3.33 (m, 2H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30-1.17 (18H, m), 1.04-0.94 (21H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.8, 147.5, 132.7, 122.0, 105.3, 74.7, 61.2, 34.0, 29.0, 24.5, 24.5, 23.95, 23.90, 22.5, 18.0, 12.0.

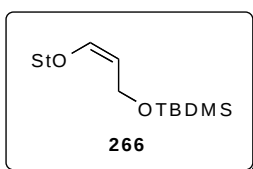
IR (neat) ν 2959, 2861, 1676, 1466, 1061 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 467.4 (M+Li)⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₅₂O₂SiNa (M+Na)⁺: 483.3629. Found: 483.3619.

General procedure for TBDMS protection of allylic alcohols:

To a solution of the enol ether (0.381 mmol) in DMF (2 mL) at 0 °C was added imidazole (33.7 mg, 0.495 mmol) and a catalytic quantity of DMAP. TBDMSCl (74.7 mg, 0.495 mmol) was then added and after 5 min the mixture was allowed to warm to room temperature. When TLC showed complete disappearance of the starting material, the reaction was quenched with water and the mixture was extracted with pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et₃N, v/v) (eluent pentane/Et₂O, 97/3) to afford the TBDMS-protected enol ether.



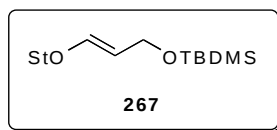
(*R,*Z*)-tert-Butyldimethyl(3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)allyloxy)silane (266).**

Enol ether **189** (116 mg, 0.381 mmol) afforded 136 mg (85%) of enol ether **266**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.00 (s, 2H), 6.00-5.94 (m, 1H), 5.34 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.42-4.41 (m, 2H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.65-3.22 (m, 2H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28-1.18 (m, 18H), 0.91 (m, 9H), 0.08 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.9, 144.5, 132.7, 121.9, 106.3, 75.9, 57.3, 34.0, 29.1, 24.6, 23.93, 23.91, 22.5, 18.4, -5.05, -5.12.

MS (ESI) *m/z* 425.3 (M+Li)⁺.



(*R,*E*)-tert-Butyldimethyl(3-(1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)allyloxy)silane (267).**

Enol ether **203** (368 mg, 1.21 mmol) afforded 480 mg (95%) of enol ether **267** as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.00 (s, 2H), 6.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.40 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.01 (dt, *J* = 12.3, 6.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 3.62-3.32 (m, 2H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29-1.18 (m, 18H), 0.84 (m, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H).

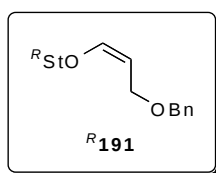
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.78, 147.76, 132.7, 122.0, 105.1, 74.7, 61.1, 34.0, 29.0, 25.9, 24.6, 24.5, 24.0, 23.9, 22.5, 18.3, -5.1.

IR (neat) ν 2959, 2923, 2854, 1672, 1459, 1184, 1058.

MS (*m/z*, ESI): 425.3 (M+Li)⁺.

General procedure for Bn protection of allylic alcohols:

To a suspension of NaH (60% wt in oil, 197 mg, 4.93 mmol) (washed with 2 mL of pentane) in anhydrous THF (2 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of the enol ether (1.64 mmol) in anhydrous THF (5 mL). After 5 min, benzyl bromide (0.391 mL, 3.28 mmol) and a catalytic quantity of tetrabutylammonium iodide were added. After 5 additional min, the mixture was allowed to warm to room temperature. After TLC showed complete disappearance of the starting material, the reaction was quenched at 0 °C with water and the mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et₃N, v/v) (eluent pentane/Et₂O, 99/1 to 96/4) to afford the benzyl-protected enol ether.



(*R,Z*)-2-(1-(3-(Benzyloxy)prop-1-enyloxy)ethyl)-1,3,5-triisopropylbenzene (*R*191). Enol ether *R*189 (500 mg, 1.64 mmol) afforded 588 mg (91%) of enol ether *R*191 as a colorless oil.

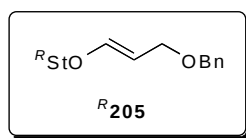
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.38-7.22 (m, 5H), 7.00 (s, 2H), 6.13 (dt, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 5.37 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 3H), 4.28 (ddd, *J* = 11.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 11.6, 6.3, 1.2 Hz, 1H), 3.63-3.26 (m, 2H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29-1.13 (m, 18H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 147.92, 146.89, 138.79, 132.56, 128.27, 128.25, 127.80, 127.78, 127.37, 102.42, 76.01, 71.80, 63.57, 34.02, 29.11, 24.58, 24.52, 23.90, 23.88, 22.47.

IR (neat) ν 2960, 2929, 2867, 1660, 1450, 1070 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 401.2 (M+Li)⁺.

Anal calcd for C₂₇H₃₈O₂: C 82.19, H 9.71. Found: C 81.83, H 9.50.



(*R,E*)-2-(1-(3-(Benzyloxy)prop-1-enyloxy)ethyl)-1,3,5-triisopropylbenzene (*R*205). Enol ether *R*203 (254 mg, 0.834 mmol) afforded 255 mg (77%) of enol ether *R*205 as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} +50.0$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.39-7.19 (m, 5H), 7.00 (s, 2H), 6.29 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.43 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.04 (dt, $J = 12.4, 7.5$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.62-3.32 (m, 2H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30-1.17 (m, 18H).

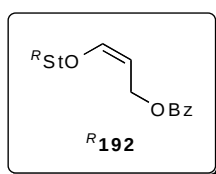
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 149.9, 147.9, 138.5, 132.5, 128.3, 127.8, 127.4, 121.9, 101.7, 74.9, 70.6, 67.3, 34.0, 29.1, 24.6, 24.5, 23.90, 23.88, 22.4.

IR (neat) ν 2960, 2929, 2866, 1667, 1453, 1064 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 401.2 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

General procedure for Bz protection of allylic alcohols:

To a solution of the enol ether (1.10 mmol) in distilled pyridine (2 mL) at 0 °C was added benzoyl chloride (0.166 mL, 1.43 mmol). After 10 min, the mixture was allowed to warm to room temperature. After TLC showed complete disappearance of the starting material, the reaction was quenched with water and the mixture was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et_3N , v/v) (eluent pentane/ Et_2O , 97/3) to afford the benzoyl-protected enol ether.



(*R,Z*)-3-(1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)allyl Benzoate (^R192). Enol ether ^R189 (336 mg, 1.10 mmol) afforded 411 mg (91%) of enol ether ^R192 as a low-melting solid.

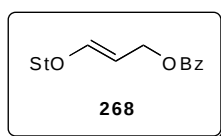
$[\alpha]_D^{20} +52.7$ (c 1.0, CHCl_3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.09-8.02 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.02, (s, 2H), 6.21 (dt, J = 6.3, 1.0 Hz, 1H), 5.44 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.03 (ddd, J = 12.2, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 4.92 (ddd, J = 12.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 3.71-3.26 (m, 2H), 2.87 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31-1.19 (m, 18H).

IR (neat) ν 2961, 2928, 2870, 1613, 1462, 1105 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 415.1 ($\text{M}+\text{Li}$)⁺.

Anal calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_3$: C 79.38, H 8.89. Found: C 79.39, H 8.75.



(*R*,E*)-3-(1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)allyl Benzoate (268). Enol ether 203 (178 mg, 0.585 mmol) afforded 165 mg (69%) of enol ether 268 as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.01-7.96 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.01, (s, 2H), 6.49 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.47 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (dt, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 3.67-3.22 (m, 1H), 2.87 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31-1.17 (m, 18H).

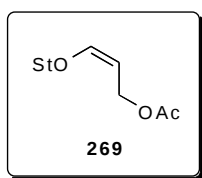
¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 166.5, 151.7, 148.0, 132.6, 132.2, 130.6, 129.4, 128.2, 122.1, 99.7, 75.3, 63.2, 34.0, 29.1, 24.6, 24.5, 23.9, 23.8, 22.4.

General procedure for Ac protection of allylic alcohols:

To a solution of the enol ether (0.657 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (3 mL) at 0 °C was added DMAP (160 mg, 1.31 mmol) and Ac_2O (0.093 mL, 0.985 mmol). The mixture was stirred at 0 °C until TLC showed complete disappearance of the starting material (2 h). The reaction was quenched with aqueous NaHCO_3 and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The

IX Partie expérimentale.

combined organic layers were washed with saturated aqueous CuSO_4 and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et_3N , v/v) (eluent pentane/ Et_2O , 95/5) to afford the acetyl-protected enol ether.

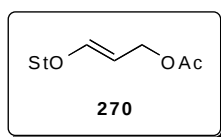


(*R,*Z*)-3-(1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)allyl Acetate (269).** Enol ether **189** (200 mg, 0.657 mmol) afforded 190 mg (83%) of enol ether **269** as a slightly yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.00 (s, 2H), 6.14 (d, $J = 6.2, 1.0$ Hz, 1H), 5.40 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.76 (1H, ddd, $J = 12.1, 7.8, 1.0$ Hz), 4.64 (ddd, $J = 12.0, 6.9, 0.9$ Hz, 1H), 4.50 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.54-4.46 (m, 1H), 3.67-3.19 (m, 2H), 2.85 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.62 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.28-1.18 (18H, m).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.1, 148.1, 148.0, 132.3, 99.5, 76.2, 58.5, 34.0, 24.5, 23.9, 23.8, 22.5, 21.0.

IR (neat) ν 2960, 2929, 2869, 1737, 1660, 1228, 1078 cm^{-1} .

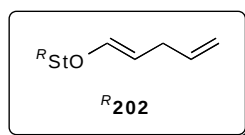


(*R,*E*)-3-(1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)allyl Acetate (270).** Enol ether **203** (200 mg, 0.657 mmol) afforded 187 mg (82%) of enol ether **270** as a yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.00 (s, 2H), 6.40 (dt, $J = 12.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.43 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.03 (dt, $J = 12.3, 7.9$ Hz, 1H), 4.39 (dt, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 2H), 3.66-3.18 (m, 2H), 2.86 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27-1.19 (m, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 171.27, 151.93, 148.34, 148.32, 132.61, 99.99, 75.68, 63.00, 62.98, 62.96, 34.36, 29.43, 24.92, 24.84, 24.24, 24.20, 22.77, 21.43.

IR (neat) ν 2960, 2929, 2869, 1740, 1670, 1228, 1183 cm^{-1} .



(*R,E*)-1,3,5-Triisopropyl-2-(1-(penta-1,4-dienyloxy)ethyl)benzene (R_{202}). To a solution of the dichloroenol ether R_{158}^{62} (550 mg, 1.60 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 1.41 mL, 3.52 mmol). The solution was allowed to warm to $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$, stirred 20 min, and then allyl iodide (0.293 mL, 3.2 mmol) (prefiltered through a pad of basic alumina) and distilled HMPA (0.5 mL) were added. The solution was allowed to warm to $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ and was stirred 20 min at which time TLC showed no remaining terminal alkyne. The reaction mixture was then added to a solution of LiAlH_4 (1.0 M in THF, 4.8 mL, 4.8 mmol) in anhydrous Et_2O (5 mL) at reflux and after 25 min, an additional portion of LiAlH_4 in THF (1.0 M, 3.2 mL, 3.2 mmol) was added. After an additional 50 min (no triple bond by IR), the reaction was quenched with aqueous NaOH (3 N, 4 mL), Na_2SO_4 added, the resulting mixture filtered, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et_3N , v/v) (eluent pentane) to afford 315 mg (66%) of enol ether R_{202} as a colorless oil.

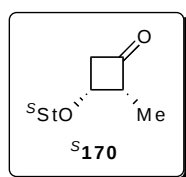
$[\alpha]_D^{20} +53.3$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.00 (s, 2H), 6.04 (dt, $J = 17.1, 10.1, 6.0$ Hz, 1H), 5.75 (ddt, $J = 12.4, 1.3$ Hz, 1H), 5.36 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.97-4.81 (m, 3H), 3.75-3.21 (m, 2H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.28-1.18 (m, 18H).

MS (ESI) m/z 321.2 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

IX.B.2. Cyclobutanones synthesis.

General procedure for the synthesis of cyclobutanones *cis* by cycloaddition–dechlorination: To the enol ether (0.5 mmol) in degassed Et₂O (10 mL) at 20 °C was added Zn(Cu) (480 mg, 7.3 mmol), followed by trichloroacetyl chloride (0.11 mL, 1.0 mmol) dropwise over 30 min. A saturated solution of ammonium chloride in methanol (20 mL) was then added and the resulting mixture was refluxed for 10 min. The crude product was isolated in the usual way and purified by flash chromatography on silica gel to afford the dechlorinated cyclobutanone.



(2R,3R)-2-Methyl-3-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (^S170). Enol ether ^S161 (141 mg, 0.489 mmol) afforded 134 mg (83%) of cyclobutanone ^S170 as white crystals.

m.p. = 50-51 °C.

[α]_D²⁰ –103 (*c* 1.0, CHCl₃).

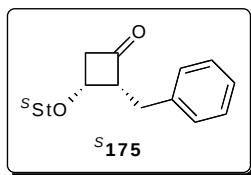
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.95 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.34-3.23 (m, 1H), 3.14 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 17.3, 5.7, 4.7 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 17.3, 3.1, 1.7 Hz, 1H), 2.86 (sept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28-1.14 (m, 21H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 210.6, 148.8, 147.6, 146.0, 132.3, 123.3, 120.5, 70.8, 63.9, 58.1, 52.0, 34.0, 29.1, 28.1, 25.1, 24.9, 24.5, 24.3, 23.9, 23.9, 23.1, 7.3.

IR (neat) ν 2963, 2927, 2869, 1788, 1607, 1455, 1383, 1177, 1076.

MS (ESI) *m/z* 337.1 (M+Li)⁺.

Anal calcd for C₂₂H₃₄O₂: C 79.95, H 10.37. Found: C 79.65, H 10.43.



(2R,3R)-2-Benzyl-3-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (^S175). Enol ether ^S173 (111 mg, 0.304 mmol) afforded 101 mg (85%) of cyclobutanone ^S175 as white crystals.

m.p. = 146-146.5 °C.

[α]_D²⁰ −68.1 (*c* 1.0, CHCl₃).

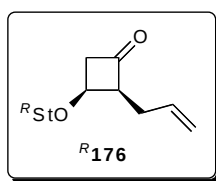
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.33-7.13 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.86 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.21-3.00 (m, 5H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30-1.15 (m, 15H), 1.06-0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 208.4, 148.8, 147.7, 146.0, 139.9, 132.0, 129.0, 128.3, 126.0, 123.3, 120.6, 71.2, 64.5, 64.1, 52.2, 34.0, 29.9, 29.1, 28.1, 24.9, 24.8, 24.5, 24.4, 23.9, 23.9, 23.1.

IR (neat) ν 2955, 2927, 2865, 1784, 1455, 1080 cm^{−1}.

MS (ESI) *m/z* 413.1 (M+Li)⁺.

Anal calcd for C₂₈H₃₈O₂: C 82.72, H 9.42. Found: C 82.65, H 9.39



(2S,3S)-2-Allyl-3-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (^R176). Enol ether ^R174 (316 mg, 1.00 mmol) afforded 288 mg (81%) of cyclobutanone ^R176 as a colorless oil.

[α]_D²⁰ +75.4 (*c* 1.0, CHCl₃).

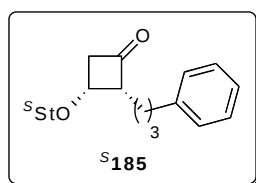
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.06 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.92 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.9 Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 3H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.93 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.26-1.16 (m, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 208.9, 148.8, 147.6, 146.0, 136.0, 132.1, 123.3, 120.6, 115.9, 71.0, 63.8, 62.7, 52.3, 34.0, 29.0, 28.3, 28.1, 25.2, 25.0, 24.5, 24.4, 23.90, 23.88, 23.1.

IR (neat) ν 3075, 2959, 2927, 2865, 1784, 1604, 1173, 1105, 1076.

MS (ESI) *m/z* 363.1 (M+Li)⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₆O₃Na (M+Na)⁺: 395.2557. Found: 395.2565.



(2R,3R)-2-(3-Phenylpropyl)-3-((S)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone

(^S**185**). Enol ether ^S**182** (98 mg, 0.25 mmol) afforded 90 mg (85%) of cyclobutanone ^S**185** as a white solid.

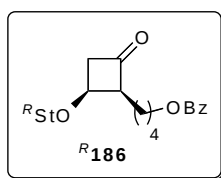
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.30-7.11 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.89 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.22-2.94 (m, 4H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.69-2.52 (m, 2H), 1.90-1.64 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28-1.06 (m, 18H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 209.8, 148.8, 147.6, 146.0, 142.2, 132.2, 128.4, 128.2, 125.6, 123.2, 120.5, 71.0, 64.0, 63.2, 52.3, 35.9, 34.0, 29.5, 29.1, 28.1, 25.1, 24.9, 24.5, 24.4, 23.91, 23.89, 23.6, 23.1.

IR (neat) ν 3024, 2959, 2927, 2865, 1781, 1457, 1080 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 441.1 (M+Li)⁺.

Anal calcd for C₃₀H₄₂O₂: C 82.9, H 9.74. Found: C 83.24, H 9.85.



4-((1S,4S)-2-Oxo-4-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutyl)butyl Benzoate ($R186$). Enol ether $R183$ (116 mg, 0.257 mmol) afforded 112 mg (88%) of cyclobutanone $R186$ as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} +57.5$ (c 1.0, CHCl_3).

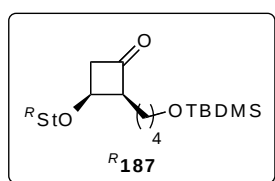
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.08-8.00 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.06 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.39-4.22 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.89 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.26-2.97 (m, 4H), 2.86 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.91-1.60 (m, 6H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.28-1.14 (m, 18H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 209.6, 166.6, 148.7, 147.6, 146.0, 132.7, 132.1, 129.5, 128.3, 123.2, 120.6, 70.9, 64.8, 63.9, 63.1, 52.2, 33.9, 29.0, 28.8, 28.1, 25.1, 24.9, 24.8, 24.5, 24.4, 23.9, 23.6, 23.1.

IR (neat) ν 2959, 2927, 2865, 1784, 1719, 1451, 1116, 1069 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 499.1 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

Anal calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_4$: C 78.01, H 9.01. Found: C 78.01, H 8.96.



(2S,3S)-2-(4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)butyl)-3-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone ($R187$). Enol ether $R184$ (74 mg, 0.161 mmol) afforded 64 mg (79%) of cyclobutanone $R187$ as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} +56.3$ (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.06 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.05 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.93 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H),

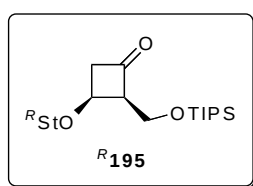
3.08-2.97 (m, 2H), 2.86 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 1H), 1.30-1.14 (m, 18H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 210.0, 148.8, 147.6, 146.0, 132.2, 123.3, 120.6, 70.9, 63.9, 63.4, 63.0, 52.2, 34.0, 32.9, 29.0, 28.1, 26.0, 25.1, 25.0, 24.5, 24.4, 24.2, 23.92, 23.90, 23.8, 23.1, 18.3, -5.3.

IR (neat) ν 2955, 2923, 2858, 1788, 1607, 1463, 1257, 1101 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 509.3 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 525.3634. Found: 525.3741.



(2S,3S)-3-((R)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)-2-((triisopropylsilyloxy)methyl)-cyclobutanone (R_{195}). Enol ether R_{190} (2.50 g, 5.43 mmol) afforded 2.12 g (78%) of cyclobutanone R_{195} as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} +57.2$ (c 1.0, CHCl_3).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.07 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.96 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.22-2.99 (m, 3H), 2.86 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29-1.00 (m, 39H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 207.0, 148.7, 147.6, 146.0, 132.4, 123.3, 120.5, 71.2, 65.8, 63.4, 57.8, 54.2, 34.0, 29.0, 28.2, 25.1, 24.7, 24.5, 23.91, 23.89, 23.1, 18.0, 11.9.

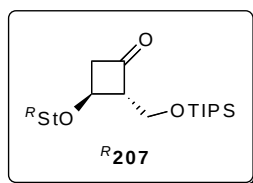
IR (neat) ν 2962, 2890, 2869, 1789, 1462, 1383, 1122, 1098, 1076, 880 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 509.5 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

Anal calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}$: C 74.05, H 10.83. Found: C 73.98, H 10.97.

General procedure for the synthesis of *trans* cyclobutanones by epimerisation of *cis* cyclobutanones:

A solution of the cyclobutanone (0.197 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (2 mL) was treated with DBU (0.009 mL, 0.059 mmol) and then stirred for 3.5 h. Water was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/ Et_2O , 99/1 to 98/2) to afford the *trans* cyclobutanone.



(2*R*,3*S*)-3-((*R*)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)-2-((triisopropylsilyloxy)methyl)-cyclobutanone (^R207). Cyclobutanone ^R195 (99 mg, 0.197 mmol) afforded 79 mg (80%) of cyclobutanone ^R207 as a colorless oil.

m.p. = 50-51 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +100 (*c* 1.0, CHCl_3).

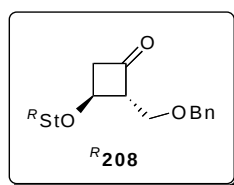
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.11-6.87 (m, 2H), 5.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.34 (dt, *J* = 6.3, 4.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 3.94-3.73 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 17.6, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 2.98 (dt, *J*₁ = 17.6, 4.4 Hz, 1H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.17 (m, 18H), 0.96-0.83 (m, 21H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 208.0, 148.6, 147.6, 145.8, 132.6, 123.3, 120.5, 71.8, 68.7, 64.4, 59.2, 53.2, 34.0, 28.8, 24.7, 24.0, 23.9, 22.8, 17.8, 11.7.

IR (neat) ν 2959, 2865, 1792, 1604, 1459, 1383, 1192, 1112, 1080 cm^{-1} .

MS (ESI) *m/z* 509.2 ($\text{M}+\text{Li}^+$).

Anal calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_3\text{Si}$: C 74.05, H 10.83. Found: C 73.73, H 10.76.



(2R,3S)-2-(Benzyloxymethyl)-3-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (^R208). Enol ether ^R191 (203 mg, 0.514 mmol) was transformed to cyclobutanone ^R198, which was epimerized without purification to afford 165 mg (73%, 2 steps) of cyclobutanone ^R208 as white crystals.

m.p. = 89-90 °C.

[α]_D²⁰ +103 (c 1.0, CHCl₃).

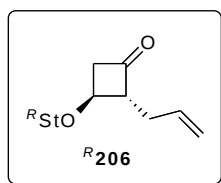
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.40-7.14 (m, 5H), 7.12-6.89 (m, 2H), 5.10 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.01-3.71 (m, 1H), 3.60 (dd, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.24-2.98 (m, 3H), 2.87 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30-1.12 (m, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 206.3, 147.6, 137.8, 132.8, 128.3, 127.54, 127.49, 123.3, 120.5, 73.1, 72.1, 67.2, 65.4, 65.1, 52.6, 34.0, 24.6, 23.9, 22.6.

IR (neat) ν 2959, 2922, 2865, 1781, 1603, 1451, 1361, 1192, 1108, 1076 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 443.1 (M+Li)⁺.

Anal calcd for C₂₉H₄₀O₃: C 79.78, H 9.24. Found: C 79.88, H 9.32.



(2R,3S)-2-Allyl-3-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (^R206).

Cyclobutanone ^R176 (37 mg, 0.104 mmol) afforded 30 mg (81%) of cyclobutanone ^R206 as white crystals.

m.p. = 47-48 °C.

[α]_D²⁰ +126 (c 1.0, CHCl₃).

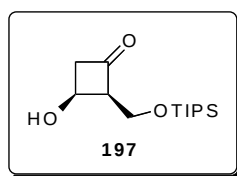
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.02 (s, 2H), 5.77-5.66 (m, 1H), 5.07 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 3.94 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.92-3.55 (m, 1H), 3.77-3.29 (m, 1H), 3.29-2.97 (m, 3H), 2.86 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30-1.15 (m, 18H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 207.3, 148.8, 147.7, 145.5, 134.4, 132.7, 123.1, 120.6, 117.0, 77.2, 72.2, 67.0, 65.9, 51.8, 34.0, 31.4, 28.8, 24.8, 23.9, 22.

IR (neat) ν 3078, 2955, 2923, 2865, 1784, 1607, 1188, 1101, 1072 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 363.1 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

Anal calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_2$: C 80.85, H 10.18. Found: C 80.60, H 10.39.



(2S,3S)-3-Hydroxy-2-((triisopropylsilyloxy)methyl)cyclobutanone (197). To a solution of cyclobutanone **195** (81.0 mg, 0.161 mmol) in CH_2Cl_2 (1.6 mL) at 0 °C was added TFA (0.124 mL, 1.61 mmol). The mixture was stirred at 0 °C until TLC showed complete disappearance of the starting material (7 min). The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/ Et_2O , 95/5 to 1/1) to afford 39.5 mg (90%) of cyclobutanol **197**.

$[\alpha]_D^{20} +40.8$ (c 1.0, CHCl_3).

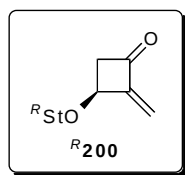
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.14-6.90 (m, 2H), 5.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.12 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.06-3.85 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.10 (dd, $J = 17.4, 6.5$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 17.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.87 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30-1.12 (m, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 208.5, 65.0, 61.8, 59.8, 58.2, 17.9, 17.8, 11.7.

IR (neat) ν 3498, 2945, 2890, 2869, 1781, 1462, 1090 cm^{-1} ;

MS (ESI) m/z 279.0 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 295.1700. Found: 295.1706.



(S)-2-Methylene-3-((R)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (^R200). To a solution of enol ether ^R192 (149 mg, 0.365 mmol) in degassed Et₂O (6 mL) at 20 °C was added Zn(Cu) (356 mg, 5.47 mmol), followed by trichloroacetyl chloride (0.082 mL, 0.729 mmol) dropwise over 30 min. A saturated solution of ammonium chloride in methanol (12 mL) was then added and the resulting mixture was refluxed for 10 min. The crude product was isolated in the usual way and purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/Et₂O, 98/2 to 96/4) to afford 78.4 mg (65%) of the enone ^R200.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.75 (ddt, *J* = 9.4, 7.5, 4.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 10.5, 3.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 21H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 196.4, 156.2, 148.8, 147.9, 146.1, 132.0, 123.3, 120.7, 115.5, 72.1, 68.2, 52.9, 34.0, 29.0, 28.3, 24.7, 24.6, 23.91, 23.88, 23.1.

IR (neat) ν 2955, 2927, 2865, 1766, 1080 cm⁻¹.

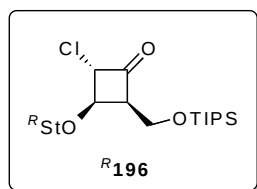
MS (ESI) *m/z* 335.1 (M+Li)⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₃₂O₂Na (M+Na)⁺: 351.2294. Found: 351.2303.

General procedure for the synthesis of monochlorocyclobutanones:

To the enol ether (1.53 mmol) in degassed Et₂O (30 mL) at 20 °C was added Zn(Cu) (498 mg, 7.66 mmol), followed by trichloroacetyl chloride (0.344 mL, 3.06 mmol) dropwise over 30 min. The mixture was stirred at 0 °C until TLC showed complete disappearance of the starting material, then pentane was added and the mixture was filtered through sand and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOH (1 mL) and a saturated solution of ammonium chloride in methanol (30 mL) and Zn(Cu) (996 mg, 15.3 mmol) were added at -18 °C. After being stirred for 5 min, the mixture was filtered

through Celite. Water was added and the crude product was isolated in the usual way and purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/Et₂O, 98/2) to afford the chlorocyclobutanone.



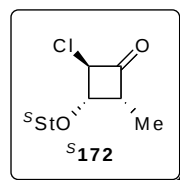
(2*S*,3*R*,4*S*)-2-Chloro-3-((*R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-4-((triisopropylsilyloxy)methyl)cyclobutanone (*R*196**).** Enol ether *R***190** (706 mg, 1.53 mmol) afforded 617 mg (75%) of monochlorocyclobutanone *R***196** as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.04 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.41 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.99-3.84 (m, 1H), 3.41-3.23 (m, 2H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39-1.00 (m, 39H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 200.0, 148.5, 147.9, 146.7, 131.9, 123.3, 120.8, 72.8, 72.7, 68.1, 62.1, 57.2, 34.0, 29.4, 28.9, 28.3, 25.4, 25.3, 24.5, 23.9, 23.4, 17.97, 17.95, 17.9.

IR (neat) ν 2961, 2867, 2359, 2341, 1801, 1462 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 543.4 (M+Li)⁺.

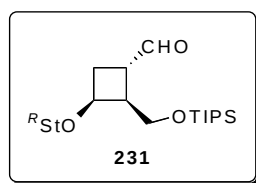


(2*R*,3*S*,4*R*)-2-Chloro-4-methyl-3-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanone (*S*172**).** Enol ether *S***161** (70 mg, 0.243 mmol) afforded 64 mg (72%) of monochlorocyclobutanone *S***172** as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.05 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.29 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 4.3, 2.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.94-3.74 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 1H), 3.34-3.18 (m, 1H), 2.87 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.37-1.08 (m, 21H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 203.2, 148.6, 147.9, 146.5, 131.6, 123.3, 120.7, 72.9, 72.3, 66.5, 54.8, 34.0, 29.0, 28.4, 25.2, 24.7, 23.9, 23.2, 8.4.

IX.B.3. Lobucavir synthesis.



(1S,2S,3S)-3-((R)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)-2-((triisopropylsilyloxy)methyl)-cyclobutanecarbaldehyde (231). To a suspension of $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMe,Cl}$ (3.61 g, 10.5 mmol) in anhydrous THF (35 mL) at -35°C was added dropwise a solution of KHMDS (0.5 M in toluene, 18.4 mL, 9.21 mmol). After 10 min, the reaction mixture was allowed warm to room temperature and stirred 1.25 h, whereupon it was cooled again to -35°C . A solution of the cyclobutanone **$^R\text{195}$** (1.32 g, 2.63 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature over 1.5 h and then refluxed for 2 h. The cooled reaction mixture was quenched with aqueous NH_4Cl and then water. The reaction mixture was extracted with Et_2O and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et_3N , v/v) (eluent pentane/ Et_2O , 99/1 to 98/2) to afford 1.03 g (74%) of the mixture of enol ethers **230**.

To a solution of the above mixture **230** (318 mg, 0.599 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added few drops of water and then trichloroacetic acid (980 mg, 5.99 mmol). After 1 h, the reaction mixture was quenched with aqueous NaHCO_3 , the mixture was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered,

and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude mixture of aldehydes was used without purification.

A solution of the above mixture (0.60 mmol based on a 100% yield for the previous reaction) in MeOH (10 mL) was stirred at room temperature with NaOMe (50 mg, 1.0 mmol) for 25 h. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/Et₂O, 98/2 to 96/4) to afford 266 mg (86%) of aldehyde **231**.

$[\alpha]_D^{20} +68.4$ (c 1.0, CHCl₃).

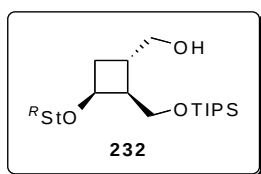
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 9.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.91 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.05-3.74 (m, 4H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.84 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.28-1.00 (m, 39H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 202.2, 148.5, 147.3, 145.6, 133.1, 123.1, 120.4, 70.4, 69.3, 67.6, 61.4, 59.2, 48.5, 44.4, 44.1, 40.2, 33.9, 29.0, 28.34, 28.25, 24.5, 23.90, 23.87, 23.2, 18.04, 18.00, 17.97, 12.0.

IR (neat) ν 2954, 2892, 2862, 1719, 1466, 1116, 1073 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 523.3 (M+Li)⁺.

Anal calcd for C₃₂H₅₆O₃Si: C 74.37 , H 10.92. Found: C 74.28, H 11.03.



((1S,2S,3S)-3-(1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)-2-((triisopropylsilyloxy)methyl)-cyclobutyl)methanol (232). To a solution of the aldehyde **231** (400 mg, 0.774 mmol) in EtOH (4 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (59 mg, 1.55 mmol). The mixture was stirred at 0 °C until TLC showed complete disappearance of the starting material. The reaction was quenched with water and a 30% solution of H₃PO₄. The mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified by flash

chromatography on silica gel (eluent pentane/Et₂O, 9/1 to 8/2) to afford 375 mg (93%) of alcohol **232**.

$[\alpha]_D^{20} +37.6$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.02 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.96 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.97-3.77 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.36 (dt, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 2.84 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.00 (m, 39H).

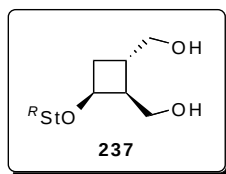
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.5, 147.1, 145.7, 133.3, 123.0, 120.2, 70.6, 69.5, 66.7, 62.4, 47.1, 39.9, 33.9, 28.9, 28.4, 28.0, 25.1, 24.8, 24.4, 24.2, 23.9, 23.8, 23.3, 17.9, 11.9.

IR (neat) ν 3411, 2959, 2894, 2865, 1459, 1101, 1072 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 525.3 (M+Li)⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₅₈O₃SiNa (M+Na)⁺: 541.4047. Found: 541.4044.

Anal calcd for C₃₂H₅₈O₃Si: C 74.08, H 11.27. Found: C 74.23, H 11.53.



((1S,2S,3S)-3-(1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutane-1,2-diyl)dimethanol

(237). A solution of tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 6 mL) was added to pure **232** at room temperature and the solution was stirred for 20 min. Water was added and the reaction mixture was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/Et₂O, 25/75 to 15/85) to afford 238 mg (95%) of the diol **237** as a white solid.

$[\alpha]_D^{20} +107$ (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.01 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.04 (dt, *J* = 6.9, 5.0 Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.60 (dd, *J* = 10.6, 6.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* =

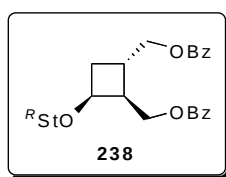
10.6, 7.4 Hz, 1H), 3.10 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.51-2.31 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.28-1.13 (m, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148.5, 147.3, 145.9, 132.3, 123.0, 120.3, 70.9, 69.6, 65.7, 62.2, 44.1, 34.7, 33.8, 29.7, 28.9, 28.3, 24.9, 24.6, 24.4, 24.3, 23.80, 23.77, 23.2.

IR (neat) ν 3364, 2959, 2930, 2869, 1611, 1463, 1383, 1112, 1080, 1029 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 369.1 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 285.2713. Found: 285.2716.



((1S,2S,3S)-3-(1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutyl)-1,2-dimethyl

1,2-dibenzoate (238). To a solution of the diol **237** (219 mg, 0.604 mmol) and a catalytic quantity of tetrabutylammonium iodide in distilled pyridine (2 mL) at 0 °C was added BzCl (0.154 mL, 1.33 mmol) and the solution was stirred for 30 min. Water was added and the crude mixture was extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/ Et_2O , 93/7) to afford 306 mg (89%) of the diester **238** as a white solid.

m.p. = 100 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +51.0$ (c 1.0, CHCl_3).

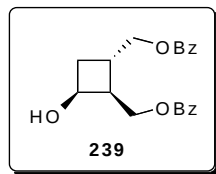
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.07-7.88 (m, 4H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.42-7.27 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.00 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.36 (dd, $J = 11.1$, 5.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 11.1$, 7.2 Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.00-3.81 (m, 1H), 3.23-3.02 (m, 1H), 2.95-2.64 (m, 3H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.32-1.11 (m, 18H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 166.7, 166.5, 148.7, 147.3, 145.8, 134.5, 132.7, 130.5, 130.4, 130.0, 129.50, 129.47, 128.8, 128.3, 128.2, 123.2, 120.4, 69.7, 68.9, 67.5, 64.1, 41.3, 33.9, 32.3, 30.5, 29.0, 28.2, 25.0, 24.6, 24.3, 23.90, 23.89, 23.3.

IR (neat) ν 3060, 2963, 2930, 2865, 1792, 1719, 1604, 1455, 1275, 1119 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 577.1 ($M+Li$)⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₄₆O₅Na ($M+Na$)⁺: 593.3237. Found: 593.3231.



((1S,2S,3S)-3-Hydroxycyclobutane-1,2-diyl)bis(methylene) Dibenzoate (239). To a solution of **238** (269 mg, 0.471 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 0 °C was added TFA (0.500 mL, 6.73 mmol) and the resulting solution was stirred for 8 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and then extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/AcOEt, 65/35) to afford 147 mg (92%) of cyclobutanol **239** as white crystals.

m.p. = 73 °C.

[α]_D²⁰ –12.1 (c 1.0, CHCl₃).

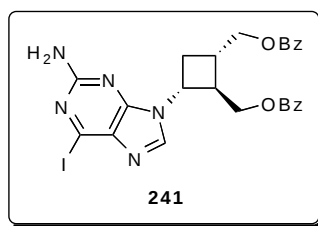
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.07-7.99 (m, 4H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 4H), 4.84 (dd, J = 11.5, 8.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.4, 166.6, 133.2, 133.1, 130.1, 129.8, 129.7, 129.6, 128.4, 67.2, 66.0, 63.1, 43.3, 33.0, 31.4.

IR (neat) ν 3461, 2937, 1714, 1275, 1112 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 347.0 ($M+Li$)⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀O₅Na ($M+Na$)⁺: 363.1203. Found: 363.1210.



((1S,2R,3R)-3-(2-Amino-6-iodo-9H-purin-9-yl)cyclobutane-1,2-diyl)bis(methylene)

Dibenzoate (241). To a solution of cyclobutanol **239** (67.8 mg, 0.199 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.7 mL) was added distilled pyridine (0.024 mL, 0.299 mmol) and then Tf₂O (0.0503 mL, 0.299 mmol) dropwise over 5 min. After 5 additional min, the mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 5 min. The reaction mixture was quenched with ice-cold water and then extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude triflate was used without purification.

To a solution of the above triflate (0.199 mmol based on a 100% yield for the previous reaction) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.7 mL) was added the purine salt **236**¹⁷⁰ (100 mg, 0.199 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 19 h, and then the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in AcOEt (1 mL) and toluene (1 mL), which was washed with aqueous H₃PO₄ (30%) and then with water (until TLC showed complete disappearance of the ammonium salt). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/AcOEt, 4/6) to afford 91.1 mg (78%) of compound **241**.

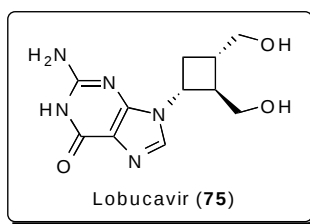
[α]_D²⁰ -16.3 (c 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.10-8.03 (m, 2H), 7.91-7.79 (m, 3H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.50-7.34 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.68 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.62-4.48 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.75-2.53 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166.4, 166.2, 158.5, 149.8, 140.2, 133.20, 133.17, 132.7, 129.7, 129.5, 129.3, 128.5, 128.4, 122.8, 65.9, 64.6, 48.9, 45.2, 31.1, 28.7.

MS (ESI) *m/z* 589.9 (M+Li)⁺.

¹⁷⁰ For preparation see Ref.116a



9-((1R,2R,3S)-2,3-Bis(hydroxymethyl)cyclobutyl)-2-amino-1H-purin-6(9H)-one

(Lobucavir®, 75). To a solution of **241** (58 mg, 0.0994 mmol) in freshly distilled MeOH (0.5 mL) was added a solution of NaOMe (4 M in MeOH, 0.037 mL, 0.149 mmol). The mixture was stirred at reflux for 1.5 h. After the pH was adjusted to 0.5-1 with a solution of 1N HCl, the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂, and the aqueous layer was stirred at 90 °C for 3 h. The reaction mixture was neutralized with 3N aqueous NaOH to give a white precipitate. This mixture was centrifuged and the solid was washed with ice-cold distilled water. This procedure was repeated 3 times. The solid was dried under vacuum over P₂O₅ to afford 20.5 mg (69%) of Lobucavir® (75).

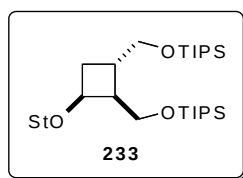
m.p. = 275-280 °C (dec) [lit.^{116a} m.p. ~ 290 (dec)].

[α]_D²⁰ -24.7 (c 1.0 DMSO) [lit.^{116a} **[α]_D²²** -24.4 (c 1.0 DMSO)].

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 10.52 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.62 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 16.6, 8.4 Hz, 1H), 3.54-3.42 (m, 4H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 156.8, 153.2 150.9, 135.8, 116.8, 63.5, 61.4, 47.7, 46.5, 33.1, 29.6.

MS (ESI) *m/z* 265.9 (M+H)⁺.



((1S*,2S*,3S*)-3-((R*)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutane-1,2-diyl)

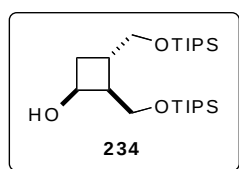
bis(methylene)bis(oxy)bis(triisopropylsilane) (233). To a solution of alcohol (±)-**232** (113 mg, 0.218 mmol), imidazole (40 mg, 0.588 mmol), and a catalytic quantity of DMAP in

anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) at 0 °C was added dropwise TIPSCl (0.107 mL, 0.485 mmol). After 2.5 h, the mixture was stirred at room temperature until TLC showed complete disappearance of the starting material. The reaction mixture was quenched with water and then extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/ Et_2O , 99/1) to afford 130 mg (88%) of **233**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.00 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.90 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.02-3.81 (m, 4H), 3.72 (dd, J = 9.7, 3.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 3.26-2.98 (m, 1H), 2.84 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.21-2.02 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30-1.11 (m, 18H), 1.09-0.89 (m, 42H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148.6, 147.0, 145.6, 133.8, 123.1, 120.2, 70.1, 69.8, 66.4, 62.5, 44.1, 35.4, 34.0, 30.8, 29.0, 28.2, 25.0, 24.6, 24.0, 24.0, 23.4, 18.1, 18.0, 12.10, 12.07.

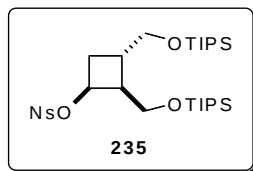
MS (ESI) m/z 681.6 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.



(1S*,2S*,3S*)-2,3-Bis((triisopropylsilyloxy)methyl)cyclobutanol (234). To a solution of **233** (21.2 mg, 0.0314 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 at 0 °C was added TFA (0.030 mL, 0.40 mmol). After 2 min toluene (1 mL) was added and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/ Et_2O , 95/5) to afford 11.9 mg (85%) of cyclobutanol **234**.

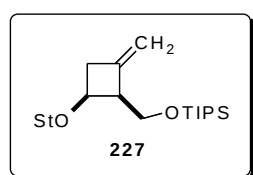
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.49-4.37 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 10.3, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 9.8, 6.5 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.22-0.92 (m, 42H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 67.8, 66.2, 63.8, 44.0, 33.7, 33.6, 18.02, 18.00, 12.0, 11.8.



(1S*,2S*,3S*)-2,3-Bis((triisopropylsilyloxy)methyl)cyclobutyl 4-Nitrobenzenesulfonate (235). To a solution of cyclobutanol **234** (49.2 mg, 0.111 mmol), distilled pyridine (0.045 mL, 0.553 mmol), and a catalytic quantity of DMAP in anhydrous CH_2Cl_2 (1 mL) was added NsCl (74 mg, 0.332 mmol) and the resulting mixture was refluxed for 24 h. Water was added and the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with saturated aqueous CuSO_4 and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/ Et_2O , 95/5) to afford 55.2 mg (79%) of nosylate **235**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.40-8.32 (m, 2H), 8.12-8.04 (m, 2H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.14-0.92 (m, 42H).



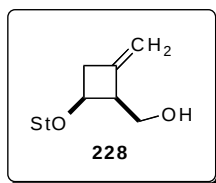
Triisopropyl(((1S*,4S*)-2-methylene-4-((R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutyl)methoxy)silane (227). To cyclobutanone **195** (123 mg, 0.245 mmol) was added a solution of Cp_2TiMe_2 (0.45 M in toluene, 2.17 mL, 0.978 mmol). The mixture was stirred at 80 °C for 5 h and then additional Cp_2TiMe_2 (0.45 M in toluene, 2.17 mL, 0.978 mmol) was added over 2 h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and then

pentane was added. The mixture was filtered through silica gel (eluent pentane/Et₂O, 97/3) and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/Et₂O, 99/1) to afford 87 mg (71%) of **227**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.02 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.92 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.05-3.74 (m, 4H), 3.24-3.00 (m, 2H), 2.92-2.70 (m, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.32-0.97 (m, 39H).

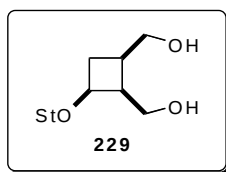
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.7, 147.2, 145.7, 145.0, 133.4, 123.2, 120.4, 108.0, 70.4, 68.1, 62.0, 51.7, 39.0, 34.0, 29.0, 28.3, 25.1, 24.6, 24.0, 23.2, 18.1, 12.1.

Anal calcd for C₃₂H₅₆O₂Si: C 76.74, H 11.27. Found: C 75.63, H 11.44.



((1*S,4*S**)-2-Methylene-4-((*R**)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutyl)methanol (228).** To a solution of **227** (122 mg, 0.243 mmol) in THF (2 mL) was added a solution of tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 0.6 mL, 0.609 mmol). The mixture was stirred at room temperature until TLC showed complete disappearance of the starting material. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/EtOH, 95/5) to afford 80 mg (96%) alcohol **228**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.04 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.04 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.94-4.86 (m, 2H), 4.15-4.06 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.87-3.69 (m, 2H), 3.22-3.03 (m, 4H), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.30-1.15 (m, 18H).



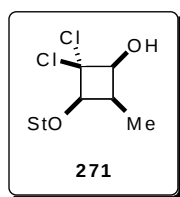
((1*R,2*S**,3*S**)-3-((*R**)-1-(2,4,6-Triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutane-1,2-diyl)-dimethanol (229).** To a solution of alcohol **228** (17.9 mg, 0.0519 mmol) in THF (0.5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.0 M, 0.055 mL, 0.055 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature over 14 h and was then refluxed for 1.5 h. After being allowed to cool to room temperature, the reaction mixture was treated with water (2 mL) and then $\text{NaBO}_3\cdot x\text{H}_2\text{O}$ (16 mg, ≈ 0.1 mmol) and stirred 30 min. The reaction mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/ Et_2O , 1/1 to 3/7) to afford 9 mg (48%) of diol **229**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.03 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.01 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.11-3.90 (m, 3H), 3.88-3.64 (m, 3H), 3.20-2.96 (m, 3H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.32-1.11 (m, 18H).

IX.B.4. Chlorocyclobutenes synthesis.

General preparation of dichlorocyclobutanol by method A:

To the enol ether (0.25 mmol) in degassed Et_2O (5 mL) at $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added $\text{Zn}(\text{Cu})$ (81 mg, 1.25 mmol), followed by trichloroacetyl chloride (0.056 mL, 0.5 mmol) dropwise over 30 min. The solution was then transferred to a suspension of LiAlH_4 (24 mg, 0.625 mmol) in anhydrous Et_2O (2 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the $\text{Zn}(\text{Cu})$ in excess was washed with additional Et_2O (3 mL) and transferred. After 10 min, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for an additional 20 min. The reaction mixture was quenched with water (0.025 mL), aqueous NaOH (15%, 0.025 mL), and finally water (0.075 mL). Na_2SO_4 was added and the resulting mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/ Et_2O 9/1) to afford the dichlorocyclobutanol.



(1S*,3R*,4R*)-2,2-Dichloro-4-methyl-3-((R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanol (271). Enol ether **161** (72 mg, 0.25 mmol) afforded 88 mg (88%) of dichlorocyclobutanol **271** as white crystals.

m.p. = 157.5–158 °C.

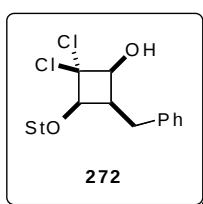
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.05 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.33 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 11.0, 8.6, 1.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 3.88 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.34 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.94–2.73 (m, 2H), 2.49 (m, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.36–1.06 (m, 21H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.8, 147.7, 146.8, 131.7, 123.3, 120.6, 92.7, 77.7, 74.4, 72.1, 37.7, 34.0, 28.8, 28.3, 25.5, 25.1, 24.6, 23.91, 23.89, 22.9, 6.4.

IR (neat) ν 3269, 2957, 2929, 2866, 1459, 1071 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 407.2 (M+Li)⁺.

Anal calcd for C₂₂H₃₄Cl₂O₂: C 65.83, H 8.54. Found: C 65.46, H 8.72.



(1S*,3R*,4R*)-4-Benzyl-2,2-dichloro-3-((R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanol (272). Enol ether **173** (178 mg, 0.488 mmol) afforded 192 mg (83%) of dichlorocyclobutanol **272** as white crystals.

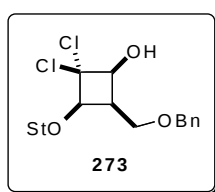
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.33–7.12 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.42 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.39–4.32 (m, 1H), 4.12–4.08 (m, 1H), 3.71 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.36 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.06–2.90 (m, 3H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.58–2.49 (m, 1H), 1.67 (d, *J* =

6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 3H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148.9, 147.8, 147.0, 140.9, 131.1, 129.1, 128.2, 125.8, 123.2, 120.7, 92.2, 77.8, 74.6, 72.0, 44.6, 33.9, 28.8, 28.1, 28.0, 25.7, 24.9, 24.6, 23.90, 23.87, 23.7, 22.9.

IR (neat) ν 3537, 2951, 2920, 2868, 1458, 1146, 1069 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 483.2 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.



(1S*,3R*,4R*)-4-(Benzyloxymethyl)-2,2-dichloro-3-((R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanol (273). Enol ether **191** (114 mg, 0.289 mmol) afforded 125 mg (85%) of dichlorocyclobutanol **273** as a white solid.

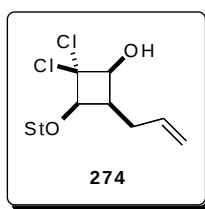
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.40-7.27 (m, 5H), 7.02 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.31 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.32 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.85 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148.7, 147.9, 146.9, 137.6, 131.3, 128.5, 127.9, 127.8, 123.3, 120.7, 92.0, 77.4, 75.2, 73.5, 72.5, 65.8, 41.5, 34.0, 28.8, 28.3, 25.6, 25.1, 24.6, 23.9, 22.8.

IR (neat) ν 3437, 2957, 2929, 2866, 1453, 1067 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 513.3 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

Anal calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{O}_3$: C 68.63, H 7.95. Found: C 68.57, H 8.05.



(1*S,3*R**,4*R**)-4-Allyl-2,2-dichloro-3-((*R**)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)**

cyclobutanol (274). Enol ether **174** (1.00 g, 3.18 mmol) afforded 837 mg (66%) of dichlorocyclobutanol **274** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.85 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.8 Hz, 1H), 5.36 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.06 (ddd, *J* = 17.1, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.98 (ddd, *J* = 10.1, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 10.1, 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 3.87 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.35 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.55 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.27-1.21 (m, 9H), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.8, 147.8, 146.9, 137.4, 131.4, 123.3, 120.7, 115.5, 92.4, 77.7, 74.7, 72.1, 42.5, 34.0, 28.8, 28.2, 27.0, 25.6, 25.3, 24.8, 23.9, 23.8, 22.9.

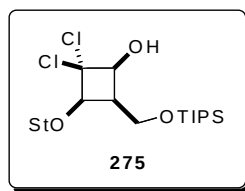
IR (neat) ν 3294, 2951, 2920, 2863, 1459, 1146, 1065 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 449.1 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₃₆Cl₂O₂Na (M+Na)⁺: 449.1945. Found: 449.1992.

General preparation of dichlorocyclobutanol by method B:

To the enol ether (0.621 mmol) in degassed Et₂O (7 mL) at 20 °C was added Zn(Cu) (202 mg, 3.10 mmol), followed by trichloroacetyl chloride (0.139 mL, 1.24 mmol) dropwise over 30 min. The mixture was stirred at 0 °C until TLC showed complete disappearance of the starting material and then pentane was added, the mixture was filtered through sand, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue in EtOH (14 mL) at 0 °C was treated with NaBH₄ (93.4 mg, 2.48 mmol) and the mixture was stirred for 25 min. The reaction was quenched with aqueous H₃PO₄ (30%) and water was added. The crude product was isolated in the usual way and purified by flash chromatography on silica gel to afford the dichlorocyclobutanol.



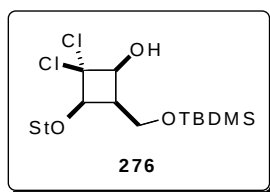
(1S*,3R*,4R*)-2,2-Dichloro-3-((R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-4-((triisopropylsilyloxy)methyl)cyclobutanol (275). Enol ether **190** (286 mg, 0.621 mmol) afforded 270 mg (76%) of dichlorocyclobutanol **275** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.04 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 3.80 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.33 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.97-2.80 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.27-1.20 (m, 9H), 1.16-1.03 (m, 27H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.6, 147.8, 147.0, 131.5, 123.3, 120.7, 91.9, 77.6, 75.8, 72.5, 60.5, 41.9, 34.0, 28.8, 28.4, 25.6, 25.2, 24.6, 23.89, 23.87, 23.8, 22.9, 17.9, 11.7.

MS (ESI) *m/z* 579.2 (M+Li)⁺.

Anal calcd for C₃₁H₅₄Cl₂O₃Si: C 64.90, H 9.49. Found: C 64.72, H 9.67.



(1S*,3R*,4R*)-4-((tert-Butyldimethylsilyloxy)methyl)-2,2-dichloro-3-((R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutanol (276). Enol ether **266** (146 mg, 0.349 mmol) afforded 115 mg (62%) of dichlorocyclobutanol **276** as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 4.05 (dd, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 11.2, 5.4, 1H), 3.83 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.33 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H),

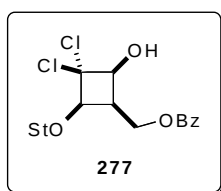
2.92-2.78 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1.27-1.20 (m, 9H), 1.16-1.07 (m, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148.6, 147.9, 147.0, 131.5, 123.3, 120.7, 92.3, 77.9, 76.2, 72.5, 59.8, 42.2, 34.0, 28.8, 28.3, 25.6, 25.2, 24.6, 23.9, 23.8, 22.9, 18.1, -5.5, -5.7.

IR (neat) ν 3461, 2961, 2932, 2866, 1462, 1069 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 537.5 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

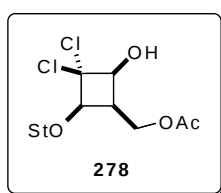
Anal calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{Si}$: C 63.26, H 9.10. Found: C 63.29, H 9.37.



((1R*,2S*,4R*)-3,3-Dichloro-2-hydroxy-4-((R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutyl)methyl Benzoate (277). Enol ether **192** (156 mg, 0.382 mmol) afforded 98 mg (49%) of dichlorocyclobutanol **277** as a white solid.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8.06-7.97 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5.37 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 12,3, 9,7$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 12,4, 4,3$ Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.16 (dd, $J = 8,8, 1,4$ Hz, 1H), 3.85 (sept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3.43-3.44 (m, 1H), 3.33 (sept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.86 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1.38-1.11 (m, 18H).

MS (ESI) m/z 527.4 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.



((1*R,2*S**,4*R**)-3,3-Dichloro-2-hydroxy-4-((*R**)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutyl)methyl Acetate (278).** Enol ether **269** (97 mg, 0.280 mmol) afforded 67 mg (62%) of dichlorocyclobutanol **278** as a white solid.

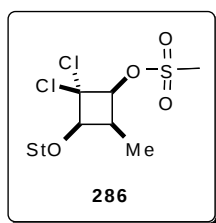
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.05 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5.33 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 12.3, 9.6 Hz, 1H), 4.37-4.23 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 3.81 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3.32 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.86 (sept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1.28-1.21 (m, 9H), 1.17-1.11 (m, 6H).

MS (ESI) *m/z* 465.1 (M+Li)⁺.

Anal calcd for C₂₄H₃₆Cl₂O₄: C 62.75, H 7.90. Found: C 62.40, H 8.01.

General procedure used for mesylation of dichlorocyclobutanols:

To a solution of the dichlorocyclobutanol (1.71 mmol), distilled pyridine (0.277 mL), and a catalytic quantity of DMAP in anhydrous dichloromethane (8.5 mL) at 0 °C was added MsCl (0.397 mL, 5.13 mmol). After 10 min, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 3 h. Additional pyridine (0.550 mL) and MsCl (0.800 mL) were then added over 3.5 h and the reaction mixture was stirred for 15 h. Water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with saturated aqueous CuSO₄ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (pretreated with 2.5% of Et₃N, v/v) to afford the mesylate.



(1*S,3*R**,4*S**)-2,2-Dichloro-4-methyl-3-((*R**)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutyl Methanesulfonate (286).** Dichlorocyclobutanol **271** (685 mg, 1.71 mmol) afforded 776 mg (95%) of mesylate **286** as white crystals.

m.p. = 138-139 °C.

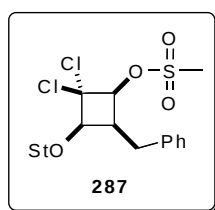
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.06 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.32 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 3.86 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3.30 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.87 (sept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1.33-1.08 (m, 39H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.7, 147.9, 146.7, 131.2, 123.4, 120.6, 89.1, 78.4, 77.5, 72.4, 39.0, 37.3, 33.9, 28.8, 28.3, 25.5, 25.1, 24.6, 23.8, 22.8, 7.3.

IR (neat) ν 2951, 2932, 2863, 1371, 1175 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 501.1 (M+Na)⁺ 100%, 517 (M+K)⁺.

Anal calcd for C₂₃H₃₆Cl₂O₄S: C 57.62, H 7.57. Found: C 57.37, H 7.77.



(1S*,3R*,4S*)-4-Benzyl-2,2-dichloro-3-((R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)

cyclobutyl Methanesulfonate (287). Dichlorocyclobutanol **272** (190 mg, 0.399 mmol) afforded 189 mg (85%) of mesylate **287** as a white solid.

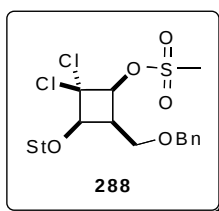
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.28-7.14 (m, 5H), 7.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.40 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3.32 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.7, 5.9 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 14.7, 9.1 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.85 (sept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1.15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.8, 148.0, 147.0, 140.0, 130.7, 129.1, 128.3, 126.1, 123.4, 120.8, 89.2, 78.2, 77.4, 72.4, 43.8, 38.7, 34.0, 28.8, 28.7, 28.2, 25.7, 24.9, 24.5, 23.9, 23.8.

IR (neat) ν 2954, 2932, 2866, 1374, 1181 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 561.2 (M+Li)⁺.

HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{40}Cl_2O_4SNa$ ($M+Na$)⁺: 577.1917. Found: 577.1929.



(1S*,3R*,4S*)-4-(Benzyloxymethyl)-2,2-dichloro-3-((R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobutyl Methanesulfonate (288). Dichlorocyclobutanol **273** (114 mg, 0.225 mmol) afforded 124 mg (94%) of mesylate **288** as a white solid.

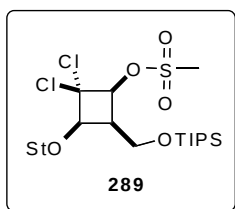
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.36-7.24 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.30 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 9.9, 9.7 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 3.76 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.27 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.8, 148.1, 146.8, 138.0, 130.7, 128.3, 127.7, 127.6, 123.3, 120.7, 89.1, 77.7, 77.1, 73.3, 72.8, 64.3, 42.5, 39.0, 33.9, 28.8, 28.3, 25.5, 25.1, 24.6, 23.84, 23.76, 22.7.

IR (neat) ν 2955, 2927, 2869, 1368, 1184, 1098 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 607.1 ($M+Na$)⁺.

HRMS (ESI) calcd for $C_{30}H_{42}Cl_2O_5SNa$ ($M+Na$)⁺: 607.2022. Found: 607.2035.



(1*S,3*R**,4*S**)-2,2-Dichloro-3-((*R**)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)-4-((triisopropylsilyloxy)methyl)cyclobutyl Methanesulfonate (289).** Dichlorocyclobutanol **275** (163 mg, 0.284 mmol) afforded 175 mg (95%) of mesylate **289** as a white solid.

m.p. = 148.5–149.5 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.05 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.30 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 3.79 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3.29 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.87 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1.33-1.00 (m, 39H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.8, 148.1, 146.9, 130.8, 123.4, 120.8, 89.1, 77.9, 77.3, 72.6, 57.5, 45.0, 39.0, 34.0, 28.8, 28.3, 25.6, 25.3, 24.8, 23.9, 23.7, 22.8, 18.0, 17.9, 11.9.

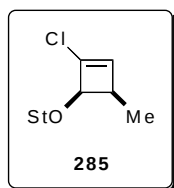
IR (neat) ν 2957, 2890, 2866, 1456, 1095.

MS (ESI) *m/z* 673.3 (M+Na)⁺ 100%, 689 (M+K)⁺.

Anal calcd for C₃₂H₅₆Cl₂O₅SSi: C 58.96, H 8.66. Found: C 58.85, H 9.04.

General procedure to prepare chlorocyclobutenes with Zn(Cu):

To a solution of the mesylate (0.427 mmol) in Et₂O (2 mL) was added Zn(Cu) (556 mg, 8.55 mmol). The mixture was sonicated at 30-35 °C while a saturated methanolic solution of NH₄Cl (10 mL) was added over 25 min. The sonication was continued for 2 h and then the reaction mixture was filtered through Celite. Water was added and the mixture was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane) to afford the chlorocyclobutene.



2-((R*)-1-((1R*,4R*)-2-Chloro-4-methylcyclobut-2-enyloxy)ethyl)-1,3,5-triisopropylbenzene (285). Mesylate **286** (205 mg, 0.427 mmol) afforded 138 mg (93%) of chlorocyclobutene **285** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.46 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.03-3.83 (m, 1H), 3.39-3.19 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34-1.14 (m, 18H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

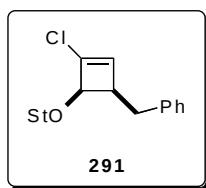
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.8, 147.4, 146.1, 137.6, 133.2, 131.7, 123.2, 120.5, 78.8, 71.6, 40.7, 34.0, 29.0, 28.1, 25.0, 24.7, 24.5, 23.9, 23.1, 14.6.

IR (neat) ν 2963, 2929, 2866, 1461, 1071 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 371.2 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₃₃ClONa (M+Na)⁺: 371.2112. Found: 371.2122.

Anal calcd for C₂₂H₃₃ClO: C 75.73, H 9.54. Found: C 75.96, H 9.61.



2-((R*)-1-((1R*,4R*)-4-Benzyl-2-chlorocyclobut-2-enyloxy)ethyl)-1,3,5-triisopropylbenzene (291). Mesylate **287** (65.5 mg, 0.118 mmol) afforded 44.3 mg (88%) of chlorocyclobutene **291** as a white solid.

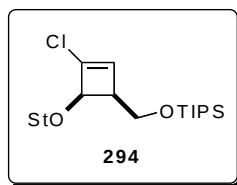
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.29-7.22 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.50 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.96 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.31 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 13.9, 4.5 Hz, 1H), 2.87 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 13.8, 10.8 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34-1.17 (m, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148.7, 147.5, 146.2, 140.5, 136.3, 132.9, 132.8, 128.9, 128.4, 125.9, 123.3, 120.6, 79.0, 72.1, 47.8, 36.6, 34.0, 29.0, 28.2, 25.0, 24.82, 24.78, 24.4, 23.95, 23.93, 23.2.

IR (neat) ν 3031, 2954, 2916, 2863, 1593, 1455, 1374, 1158 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 447.2 ($M+Na$)⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₇ClONa ($M+Na$)⁺: 447.2425. Found: 447.2437.



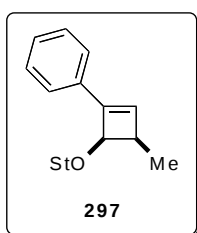
(((1S*,4R*)-3-Chloro-4-((R*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethoxy)cyclobut-2-enyl)

methoxy)triisopropylsilane (294). To a solution of mesylate **289** (62 mg, 0.095 mmol) in anhydrous THF (1 mL) at -80 °C was added *tert*-BuLi (1.7 M in THF, 0.185 mL, 0.315 mmol). After 2 min, the mixture was placed at 0 °C and quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The mixture was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/Et₂O, 97/3) to afford 35 mg (71%) of chlorocyclobutene **294** (and 9 mg (17%) of dichlorocyclobutanol **275**).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.96 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.18 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.30 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 4.3, 0.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.62 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.29-3.09 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 2.78 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.06 (m, 18H), 1.00-0.90 (m, 21H).

IR (neat) ν 2957, 2866, 1463, 1064 cm⁻¹.

MS (ESI) m/z 527.2 ($M+Li$)⁺.



1,3,5-Triisopropyl-2-((*R)-1-((1*R**,4*R**)-4-methyl-2-phenylcyclobut-2-enyloxy)ethyl)benzene (297).** To a solution of chlorocyclobutene **285** (80.0 mg, 0.229 mmol) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8.0 mg, 0.0114 mmol) in anhydrous THF (0.7 mL) at room temperature was added anhydrous Et_3N (0.255 mL) and then PhMgBr (1.0 M in THF, 0.688 mL, 0.688 mmol) dropwise. The mixture was stirred for 40 min, after which water was added followed by few drops of a 1 M solution of HCl. The mixture was extracted with Et_2O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane) to afford 77 mg (86%) of cyclobutene **297**.

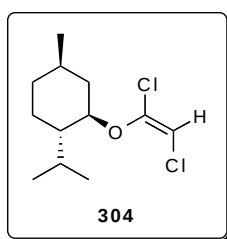
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.52-7.47 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.13 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 3.5, 0.7$ Hz, 1H), 3.95 (sept, $J = 6.6$ Hz 1H), 3.19 (sept, $J = 6.6$ Hz 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.84 (sept, $J = 6.9$ Hz 1H), 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.33-1.14 (m, 15H), 1.06 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

IR (neat) ν 3053, 2959, 2923, 2865, 1459, 1123, 1061 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 413.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{ONa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 413.2815. Found: 415.2828.

IX.B.5. Mechanistic study.

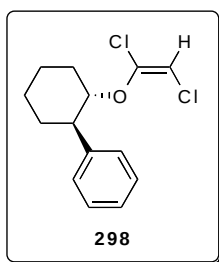


(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*E*)-1,2-Dichlorovinyl)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane (304). To a suspension of potassium hydride (30% wt in oil, 5.65 g, 42.2 mmol) (washed with 2×15 mL of pentane) in anhydrous THF (35 mL) at 0 °C was added dropwise (–)-menthol (3.00 g, 19.2 mmol) in anhydrous THF (35 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, then cooled to –50 °C, and a solution of trichloroethylene (1.9 mL, 21.1 mmol) in anhydrous

THF (25 mL) was added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature over 1.5 h and stirred until TLC showed no remaining starting material. The reaction mixture was then carefully quenched with MeOH (8 mL) and water and then extracted with pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane) to afford 4.52 g (94%) of dichloroenol ether **304** as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.51 (s, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 10.8, 10.8, 4.4 Hz, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.58-1.32 (m, 2H), 1.17-0.79 (m, 12H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 142.7, 97.9, 81.7, 47.2, 40.0, 34.1, 31.5, 25.6, 23.2, 22.1, 20.7, 16.0.



((1R,2S)-2-((E)-1,2-Dichlorovinyl)oxy)cyclohexyl)benzene (298). To a suspension of potassium hydride (30% wt in oil, 4.00 g, 30.0 mmol) (washed with 3×25 mL of pentane) in anhydrous THF (20 mL) at 0 °C was added dropwise (+)-2-*trans*-phenylcyclohexanol (2.40 g, 13.6 mmol) in anhydrous THF (20 mL). The mixture was then stirred at room temperature for 45 min, cooled to −50 °C, and a solution of trichloroethylene (1.35 mL, 15.0 mmol) in anhydrous THF (15 mL) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature overnight and then carefully quenched with MeOH (4 mL) and water. The mixture was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane) to afford 3.08 g (83%) of dichloroenol ether **298** as white crystals.

m.p. = 57–57.5 °C.

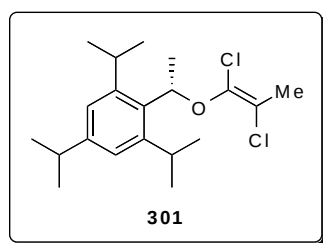
$[\alpha]_D^{20}$ +95.3 (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.33-7.18 (m, 5H), 5.32 (s, 1H), 4.42 (dt, *J* = 10.6, 4.4 Hz, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.61-1.25 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 142.8, 142.4, 128.2, 127.7, 126.5, 97.9, 83.2, 49.7, 34.4, 31.6, 25.6, 24.6.

IR (neat) ν 3104, 3031, 2941, 2854, 1629, 1452, 1278, 1087 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 293.0 (M+Na)⁺.



(*S,E*)-2-(1-(1,2-Dichloroprop-1-enyloxy)ethyl)-1,3,5-triisopropylbenzene (301). To a solution of dichloroenol ether **158**⁶² (841 mg, 2.45 mmol) in anhydrous THF (11 mL) at –78 °C was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 1.08 mL, 2.69 mmol). After 5 min, the reaction mixture was cooled to –90 °C and MeI (0.305 mL, 4.9 mmol) (prefiltered through a pad of basic alumina) and distilled HMPA (2.5 mL) were added. The solution was then allowed to warm to –50 °C over 1 h and then to room temperature. Water was added and the mixture was extracted with pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane) to afford 770 mg (88%) of dichloroenol ether **301** as white crystals.

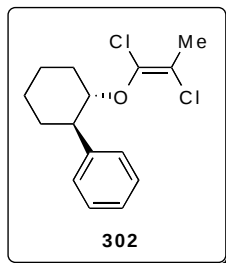
m.p. = 40.5-41 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ – 26.9 (*c* 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.02 (s, 2H), 5.85 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.20-2.98 (m, 2H), 2.87 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.35-1.19 (m, 18H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 148.2, 146.7, 138.5, 131.8, 122.1, 111.1, 76.3, 34.1, 29.4, 24.7, 24.5, 23.9, 21.6, 20.8.

Anal calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{O}$: C 67.23, H 8.47. Found: C 67.51, H 8.50.



((1R,2S)-2-((E)-1,2-Dichloroprop-1-enyloxy)cyclohexyl)benzene (302). To a solution of dichloroenol ether **298** (262 mg, 0.996 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at -78°C was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 0.425 mL, 1.06 mmol). After 5 min MeI (0.120 mL, 1.93 mmol) (prefiltered through a pad of basic alumina) and distilled HMPA (1 mL) were added. The solution was stirred at this temperature for 30 min and was then allowed to warm to -10°C over 3 h. Water was added and the mixture was extracted with pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane) to afford 252 mg (91%) of dichloroenol ether **302** as white crystals.

m.p. = $43\text{--}43.5^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +76.8$ (c 1.0, CHCl_3).

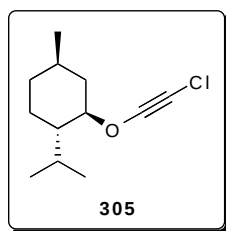
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.32–7.16 (m, 5H), 4.33 (dt, $J = 10.6, 4.3$ Hz, 1H), 2.81–2.72 (m, 1H), 2.22–2.13 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.96–1.86 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 1H), 1.61–1.29 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 143.1, 137.5, 128.1, 127.6, 126.3, 110.7, 82.5, 49.7, 34.5, 31.4, 25.7, 24.6, 21.3.

IR (neat) ν 3028, 2930, 2858, 1658, 1448, 1181, 1000 cm^{-1} .

MS (ESI) m/z 291.0 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.

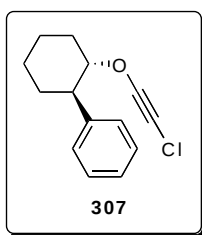
Anal calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{O}$: C 63.17, H 6.37. Found: C 63.55, H 6.49.



(1S,2R,4R)-2-(Chloroethynyloxy)-1-isopropyl-4-methylcyclohexane (305). To a solution of dichloroenol ether **304** (283 mg, 1.13 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 0.496 mL, 1.24 mmol). After 5 min the solution was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane) to afford 212 mg (88%) of chloro ynol ether **305** as a slightly yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.83 (ddd, $J = 10.9, 10.9, 4.5\text{ Hz}$, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.27-0.75 (m, 12H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 97.8, 88.4, 81.7, 46.8, 39.7, 33.9, 31.6, 26.0, 23.4, 21.9, 20.5, 16.3.



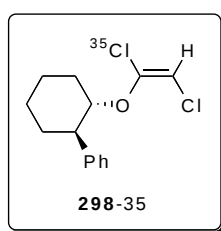
((1R,2S)-2-(Chloroethynyloxy)cyclohexyl)benzene (307). To a solution of dichloroenol ether **298** (1.07 g, 3.95 mmol) in anhydrous THF (20 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 1.74 mL, 4.34 mmol). After 5 min, the solution was allowed to warm to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 15 min. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and the mixture was extracted with pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent Pentane) to afford 765 mg (83%) of chloro ynol ether **307** as a slightly yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.35-7.29 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 4.09 (dt, $J = 10.9, 4.5$ Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.68-1.27 (m, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 142.2, 128.5, 127.5, 126.8, 89.8, 76.5, 49.1, 33.8, 31.1, 25.4, 24.7, 22.6.

IR (neat) ν 3028, 2934, 2854, 2254, 1452, 1213, 1181 cm^{-1} ;

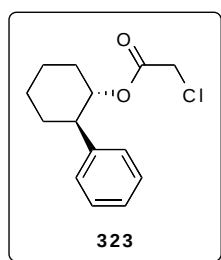
MS (DCI) m/z 235.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



((1R,2S)-2-((E)-1,2-Dichlorovinyl)oxy)cyclohexyl)benzene (298-35). To a solution of chloro ynol ether **307** (395 mg, 1.68 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (7 mL) at 0 °C was added dropwise H^{35}Cl (0.8-1 M in Et_2O , 3.3 mL, 2.64 mmol) until no triple bond was detected by IR (≈ 2260 cm^{-1}). The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane) to afford 249 mg (55%) of dichloroenol ether **298-35** as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) identical to **298**.

MS (ESI) m/z 235.2 ($\text{M}+\text{Li}$) $^+$.



(1S,2R)-2-Phenylcyclohexyl 2-Chloroacetate (323). To a solution of chloro ynol ether **307** (124 mg, 0.528 mmol) in THF (3 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of H₂SO₄ (95% wt, 0.3 mL, 5.28 mmol) in water (3 mL). The mixture was stirred at 0 °C until TLC showed complete disappearance of the starting material. The reaction mixture was then quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with pentane. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (eluent pentane/Et₂O 97/3 to 95/5) to afford 88 mg (66%) of chloroacetyl ester **323**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.30-7.13 (m, 5H), 5.03 (dt, J = 10.6, 4.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 32.5, 14.8 Hz, 2H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.00-1.73 (m, 3H), 1.66-1.26 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166.4, 142.4, 128.3, 127.4, 126.6, 78.1, 49.5, 40.7, 33.5, 32.0, 25.6, 24.6.

IR (neat) ν 3224, 2937, 2858, 1759, 1737, 1452, 1293, 1192 cm⁻¹.

MS (ESI) *m/z* 259.0 (M+Li)⁺.

HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₇ClO₂Na (M+Na)⁺: 275.0809. Found: 275.0815.

ANNEXES

ANNEXES

Expedient Approach to Chiral cyclobutanones: Asymmetric Synthesis of Cyclobut-G.
Benjamin Darses, Andrew E. Greene, Susannah C. Coote, and Jean-François Poisson *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821-824.

Ynol Ethers from Dichloroenol Ethers: Mechanistic Elucidation Through ³⁵Cl Labeling.
Benjamin Darses, Anne Milet, Christian Philouze, Andrew E. Greene, and Jean-François Poisson *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4445-4447.

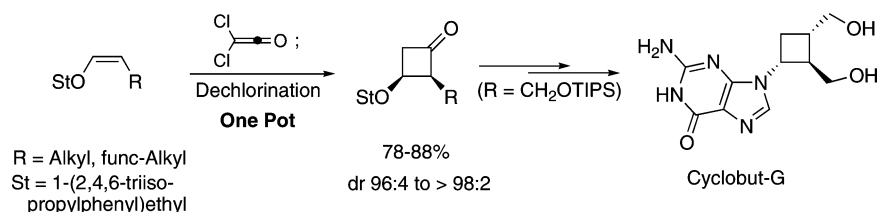
Expedient Approach to Chiral Cyclobutanones: Asymmetric Synthesis of Cyclobut-G

Benjamin Darses, Andrew E. Greene, Susannah C. Coote, and Jean-François Poisson*

Département de Chimie Moléculaire (SERCO) UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS
Université Joseph Fourier BP 53, 38041 Grenoble Cedex 9, France
jean-francois.poisson@ujf-grenoble.fr

Received December 11, 2007

ABSTRACT



An efficient one-pot asymmetric synthesis of cyclobutanones from chiral enol ethers is described. The approach is illustrated with alkyl- and functionalized alkyl-substituted enol ethers (nine examples). A new enantioselective synthesis of cyclobut-G (Lobucavir) could thus be achieved.

Cyclobutanes are important building blocks, primarily due to their ring-expansion chemistry, which derives from substantial strain energy (essentially that of cyclopropanes).^{1,2} The four-membered carbocycle is, furthermore, present in numerous natural products and synthetically derived bioactive substances.^{2c,3} Not surprisingly, there are many different methods in the literature for preparing cyclobutanes, the most useful of which involve [2 + 2] cycloaddition, intramolecular nucleophilic substitution, and ring contraction/expansion reactions.^{1b,4} However, current approaches are largely limited in scope, and few are able to provide enantioselection.⁵

Herein, a flexible route to chiral, functionalized cyclobutanes is presented.

To date, α,α -dichloro- β -alkoxycyclobutanones generated by diastereoselective [2 + 2] thermal cycloaddition of dichloroketene (DCK) with chiral enol ethers have been directly used for the enantioselective synthesis of a variety of ring expansion products.^{6–8} Given the interest in cyclobutanes and the paucity of useful approaches to enantiomerically enriched four-membered carbocycles, the possibility of obtaining the chiral cyclobutanones themselves through direct dechlorination of these fragile dichlorocyclobutanones seemed worth examining. Although dechlorination of simple dichlorocyclobutanones can be achieved with a variety of

(1) (a) Wiberg, K. B. In *The Chemistry of Cyclobutanes*; Rappoport, Z.; Liebman, J. F., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd.: West Sussex, England, 2005; Vol. 1, Chapter 1. (b) Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1483.

(2) (a) Fu, N.-Y.; Chan, S.-H.; Wong, H. N. C. In *The Chemistry of Cyclobutanes*; Rappoport, Z.; Liebman, J. F., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd.: West Sussex, England, 2005; Vol. 1, Chapter 9. (b) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485–1538. (c) Bellus, D.; Ernst, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 797–827.

(3) (a) Hansen, T. V.; Stenström, Y. Naturally Occurring Cyclobutanes. In *Organic Synthesis Theory and Applications*; Hudlicky, T., Ed.; Elsevier Science Ltd.: New York, 2001; Vol. 5, pp 1–38. (b) Taber, D. F.; Frankowski, K. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6417–6421 and references therein.

(4) Lee-Ruff, E. In *The Chemistry of Cyclobutanes*; Rappoport, Z.; Liebman, J. F., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd.: West Sussex, England, 2005; Vol. 1, Chapter 8.

(5) For recent approaches limited to bicyclic adducts, see: (a) Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686–12687. (b) Luzung, M. R.; Mauleon, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402–12403. See also: (c) Honda, T.; Kimura, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 77–78. (d) Hazelard, D.; Fadel, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2067–2070.

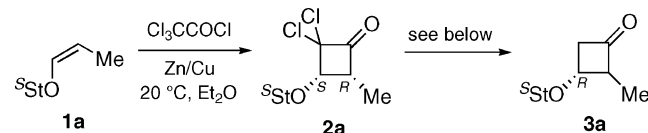
(6) Cyclobutanones: (a) Greene, A. E.; Charbonnier, F.; Luche, M.-J.; Moyano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4752–4753. (b) Kanazawa, A.; Delair, P.; Pourashraf, M.; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1911–1912.

(7) Lactones: (a) B. M. de Azevedo, M.; Murta, M. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4567–4569. (b) Murta, M. M.; De Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7537–7541. (c) De Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4940–4942.

reagents (Bu_3SnH , Zn/AcOH , $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}/\text{MeOH}$, $\text{Al}/\text{Hg}, \dots$),⁹ the presence of an epimerizable substituent and an elimination-prone and possibly acid-sensitive alkoxy group in these α, α -dichlorocyclobutanones made success far from certain.

To study the [2 + 2] cycloaddition/dechlorination sequence, the prototypical *cis*-enol ether **1a** was prepared¹⁰ from (*S*)-Stericol.¹¹ Cycloaddition of dichloroketene occurred rapidly at room temperature with this reactive ketenophile to provide the rather unstable crude dichlorocyclobutanone **2a** as a 92:8 mixture of diastereomers (see Table 1).

Table 1. Dechlorination of Cyclobutanone **2a**



entry	dechlorination conditions	yield (%) ^{a,b}
1	Bu_3SnH , ACCN, toluene, 90 °C, 1 h	68 (62:38)
2	Zn/Cu , AcOH , 50 °C, 1 h	37 (100:0)
3	Zn/Cu , $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{Cl}$, reflux, 12 h	59 (45:55)
4	Zn/Cu , $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{Cl}$, -20 °C, 10 min	99 ^c
5	Zn/Cu , $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{Cl}$, reflux, 10 min	63 (100:0)
6	Zn/Cu, $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{Cl}$, reflux, 10 min (one-pot)	91 (100:0)^d

^a Overall yield from **1a** after chromatography (without separation of diastereomers). ^b *cis/trans* cyclobutanone ratio in parentheses. ^c Crude monochlorocyclobutanone (single isomer, β -Cl). ^d dr = 92:8. ^e $\text{SStOH} = (\text{S})$ -(-)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethanol ((*S*)-(-)-Stericol). ACCN = 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile).

Although a large excess of Bu_3SnH in hot toluene did effect the desired transformation in acceptable yield, the

product was partially isomerized and, furthermore, the use of this toxic reagent was to be avoided, if at all possible (Table 1, entry 1). Encouragingly, zinc–copper couple in warm acetic acid produced in moderate yield only the *cis*-cyclobutanone **3a**, along with some Stericol-containing products from degradation (entry 2). On replacing the acetic acid with a methanolic ammonium chloride solution, an improved yield of the dechlorinated cyclobutanone could be obtained after 12 h at reflux, however now as a 45:55 *cis*–*trans* mixture (entry 3). Brief exposure of the dichloride to the same reagents at -20 °C successfully eliminated the problem of isomerization, but at this temperature the monochlorocyclobutanone was the unique product (entry 4); at reflux temperature for only 10 min, however, the desired *cis*-cyclobutanone **3a** was cleanly produced in a respectable 63% overall yield (entry 5). Even better, this [2 + 2] cycloaddition/dechlorination sequence could be conveniently compressed into a one-pot procedure, which obviated the need to handle the sensitive dichlorocyclobutanone: after cycloaddition, a methanolic solution of NH_4Cl was merely added to the reaction mixture (containing residual zinc–copper couple), which was then refluxed for 10 min. The diastereomerically enriched (92:8) *cis*-cyclobutanone **3a** could thus be obtained in 91% overall yield (entry 6).

These optimized conditions were next applied to a variety of *cis*-enol ethers (Table 2).^{12,13} The cyclobutanones were obtained in good to excellent overall yields and, in most cases, in stereopure form after simple flash chromatography. From (*S*)- and (*R*)-Stericol, the 3*R* and 3*S* configurations, respectively, were assigned in **3a**–**i** based on considerable antecedent.^{6–8} Pleasingly, benzyl, allyl, and phenylpropyl substituents (entries 2–4), as well as even hydrolysis-susceptible benzoyl- and TBDMS-protected hydroxybutyl groups (entries 5,6), were compatible with the conditions of the sequence. The outcomes with the TIPS-, benzyl-, and benzoyl-protected hydroxymethyl substituents proved particularly interesting in several respects (entries 7–9).¹⁴

Acyclic enol ethers bearing a protected hydroxyl function in the allylic position have not, to the best of our knowledge, previously been subjected to dichloroketene cycloaddition. These molecules in the presence of dichloroketene can potentially undergo, in addition to cycloaddition, a [3,3]-sigmatropic (Bellus–Claisen) rearrangement (Figure 1), which is well preceded with allylic alcohol and thiol derivatives.¹⁵

Gratifyingly, the TIPS-, benzyl-, and benzoyl-protected γ -hydroxy enol ethers **1g**–**i**, on exposure to dichloroketene,

(12) The *cis*-enol ethers were prepared from Stericol (52–71% yields) by the procedure described in ref 10.

(13) General procedure for cycloaddition–dechlorination: To enol ether **1** (0.5 mmol) in degassed Et_2O (10 mL) at 20 °C was added Zn–Cu (480 mg, 7.3 mmol), followed by trichloroacetyl chloride (0.11 mL, 1.0 mmol) dropwise over 30 min. A saturated solution of ammonium chloride in methanol (20 mL) was then added, and the resulting mixture was refluxed for 10 min. The crude product was isolated in the usual way and purified by flash chromatography on silica gel to afford cyclobutanone **3**.

(14) Except for the cycloadditions of the benzyl- and allyl-substituted enol ethers **1b** and **1c**, these cycloadditions have not been previously reported.

(15) (a) Malherbe, R.; Bellus, D. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3096–3099. (b) For a minireview, see: Gonda, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3516–3524.

(8) Pyrrolidinones: (a) Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210–5211. (b) Kanazawa, A.; Gillet, S.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4660–4663. (c) Delair, P.; Brot, E.; Kanazawa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1383–1386. (d) Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6966–6972. (e) Rasmussen, M. O.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5438–5443. (f) Roche, C.; Delair, P.; Greene, A. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741–1744. (g) Muniz, M. N.; Kanazawa, A.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, 1328–1330. (h) Ceccon, J.; Poisson, J. F.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, 1413–1416. (i) Roche, C.; Kadlecikova, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352–8363. (j) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739–4742.

(9) For selected references, see: (a) Jeffs, P. W.; Molina, G.; Cass, M. W.; Cortese, N. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3871–3875. (b) Johnston, B. D.; Slessor, K. N.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 114–117. (c) Redlich, H.; Lenfers, J. B.; Kopf, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 777–778. (d) Hanna, I.; Pan, J.; Lallemand, J.-Y. *Synlett* **1991**, 511–512. (e) Paquette, L. A.; Heidelbaugh, T. M. *Synthesis* **1998**, 495–508.

(10) Kann, N.; Bernardes, V.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 13–22.

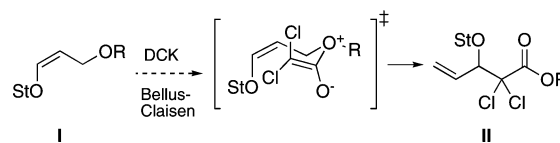
(11) Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2707–2710. (*R*)- and (*S*)-Stericol [1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethanol] are now commercially available from Sigma-Aldrich.

Table 2. One-Pot *cis*-Disubstituted Cyclobutanones Synthesis

$\text{Enol ether } \mathbf{1a-i} \xrightarrow[\text{MeOH, NH}_4\text{Cl}]{\text{Cl}_3\text{CCOCl, Zn/Cu;}} \text{Cyclobutanone } \mathbf{3a-i}$			
entry	enol ether ^a	cyclobutanone ^b	yield (dr) ^c
1			83 (>98:2) 72 (>98:2) ^d
2			85 (>98:2)
3			81 (97:3)
4			85 (96:4)
5			88 (>98:2)
6			79 (>98:2)
7			78 (>98:2)
8			73 (92:8) ^e
9			65 (92:8)

^a SStOH = (S)-(-)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethanol ((S)-(-)-Stericol);
^b RStOH = (R)-(+)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethanol ((R)-(+)-Stericol).
^c After flash chromatography; dr measured by NMR and/or HPLC (dr of crude mixtures 91:9 to 93:7). ^d 10-mmol scale. ^e 33:67 *cis:trans* mixture.

experienced predominantly (or exclusively) cycloaddition, as only the dechlorinated cyclobutanones could be detected in the crude reaction mixtures. Purification of the crude silyloxymethyl derivative afforded the stereopure cyclobu-

**Figure 1.** Potential Bellus–Claisen pathway.

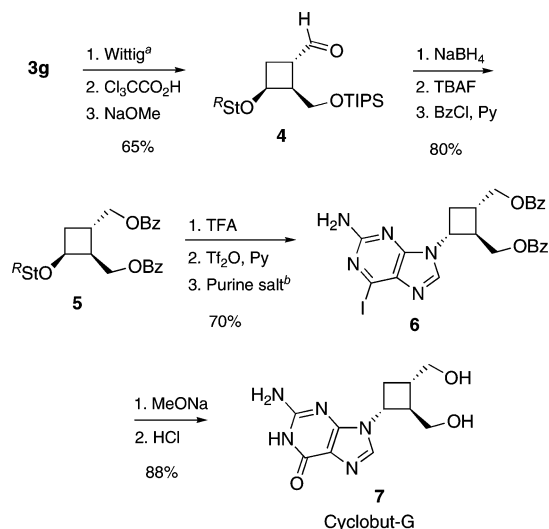
tanone **3g** in 78% overall yield (entry 7). Curiously, the crude benzyloxymethyl cyclobutanone suffered epimerization on silica gel, alumina, or Florisil chromatography, which produced a mixture of the *cis*- and *trans*-isomers **3h** (entry 8). In contrast, the crude benzyloxymethyl derivative underwent facile elimination on simple silica gel filtration to afford in 65% overall yield the novel methylenecyclobutanone **3i** (entry 9), a synthetically attractive intermediate that is the formal product of an unprecedented chiral allenol ether–ketene cycloaddition. The ready cycloaddition/dechlorination of these hydroxy-substituted enol ether derivatives is significant in that it allows a useful functional group to be easily introduced into the cyclobutanones in a key position (see below).

To demonstrate some of the considerable potential of this asymmetric approach to cyclobutanones, a synthesis of cyclobut-G (Lobucavir)¹⁶ was undertaken. This cyclobutyl guanine nucleoside analogue, which was developed by Bristol-Myers-Squibb in 1997, derives from oxetanocin A, an unusually potent anti-HIV oxetan.¹⁷ Our approach began by methoxy olefination of cyclobutanone **3g**, which was followed by hydrolysis of the enol ether and isomerization of the resulting formyl group (13:1, *trans:cis*), to afford aldehyde **4** in 65% yield for the three steps (Scheme 1). Dibenzoate **5** was next produced from **4** by sequential carbonyl reduction, TIPS cleavage, and benzylation of the two free hydroxyl groups (80%, three steps), and then treated with trifluoroacetic acid to generate cleanly the corresponding cyclobutanol (92%).^{16a–c,18} The last step of this sequence illustrates the efficiency of Stericol cleavage to prepare the corresponding cyclobutanols. Triflation of the free hydroxyl function in this derivative was followed by nucleophilic

(16) (a) Bisacchi, G. S.; Braitman, A.; Cianci, C. W.; Clark, J. M.; Field, A. K.; Hagen, M. E.; Hockstein, D. R.; Malley, M. F.; Mitt, T.; Slusarchyk, W. A.; Sundeen, J. E.; Terry, B. J.; Tuomari, A. V.; Weaver, E. R.; Young, M. G.; Zahler, R. J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1415–1421. (b) Bisacchi, G. S.; Singh, J.; Godfrey, J. D., Jr.; Kissick, T. P.; Mitt, T.; Malley, M. F.; Di Marco, J. D.; Gougoutas, J. Z.; Mueller, R. H.; Zahler, R. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 2902–2905. (c) Singh, J.; Bisacchi, G. S.; Ahmad, S.; Godfrey, J. D., Jr.; Kissick, T. P.; Mitt, T.; Kocy, O.; Vu, T.; Papaioannou, C. G.; Wong, M. K.; Heikes, J. E.; Zahler, R.; Mueller, R. H. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 393–399. (d) Genovesi, E. V.; Lamb, L.; Medina, I.; Taylor, D.; Seifer, M.; Innaimo, S.; Colonna, R. J.; Clark, J. M. *Antiviral Res.* **2000**, *48*, 197–203. (e) Hanson, R. L.; Shi, Z.; Brzozowski, D. B.; Banerjee, A.; Kissick, T. P.; Singh, J.; Pullockaran, A. J.; North, J. T.; Fan, J.; Howell, J.; Durand, S. C.; Montana, M. A.; Kronenthal, D. R.; Mueller, R. H.; Patel, R. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2681–2687.

(17) (a) Hoshino, H.; Shimizu, N.; Shimada, N.; Takita, T.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1077–1078. For additional references to this and related compounds, see: (b) Rustullet, A.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2827–2830.

Scheme 1. Cyclobut-G Synthesis



^a (Ph₃PCH₂OMe, Cl), KHMDS. ^b 2-Amino-6-iodopurine tetra-butylammonium salt.

substitution with a purine salt and hydrolysis.^{16b,c} to afford cyclobut-G, which provided spectral data identical to those

reported in the literature ($[\alpha]_D^{20} -24.7$; lit.^{16b} $[\alpha]_D^{22} -24.4$).^{16a,b} This approach should permit novel structural modification at several points.

In summary, a simple, efficient, and stereoselective one-pot transformation of readily available enol ethers to functionalized chiral cyclobutanes has been developed. Given the dearth of generally useful approaches to chiral cyclobutane derivatives, we expect that this new approach will find additional application. Further work in this area is planned.

Acknowledgment. We thank the French Ministry of Research for a fellowship (to B.D.) and Prof. P. Dumy (UJF) for his interest in our work.

Supporting Information Available: Complete characterization data and ¹H and ¹³C NMR spectra for cyclobutanones **3a–g**, **3i** and intermediates for the synthesis of Cyclobut-G. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL702977X

(18) Er = 98.3:1.7, by HPLC: Chiracel AD-H, 5 mm, hexane/isopropanol, 9:1, 1.0 mL/min. t_R = 16.0 min; t_R (enantiomer) = 18.0 min.

Ynol Ethers from Dichloroenol Ethers: Mechanistic Elucidation Through ^{35}Cl Labeling

Benjamin Darses, Anne Milet, Christian Philouze, Andrew E. Greene, and Jean-François Poisson*

Département de Chimie Moléculaire (SERCO), Université Joseph Fourier, UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS BP 53, 38041 Grenoble Cedex 9, France

jean-francois.poisson@ujf-grenoble.fr

Received July 25, 2008

ABSTRACT



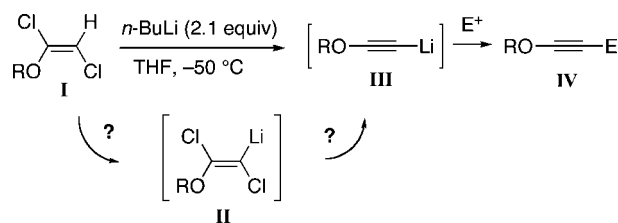
The mechanism of ynol ether formation from dichloroenol ethers, a decades-old transformation, has been studied by experimental and theoretical techniques to determine the relative importance of the Fritsch–Buttenberg–Wichell rearrangement (α -elimination) and β -elimination in the evolution of the intermediate carbenoid.

Ynol ethers are a useful and well-studied class of compounds that have often been employed in synthesis, in particular for the preparation of enol ethers.¹ The most convenient and frequently used method for their preparation employs the corresponding dichloroenol ethers **I** (Scheme 1).² These ethers are easily obtained through the addition of alkoxides to dichloroacetylene, a transformation applicable to a wide variety of alcohols. The ynol ethers are readily synthesized by reaction of the dichloroenol ethers with 2 equiv of *n*-butyllithium, leading to the intermediate lithioacetylide **III**,

which is subsequently trapped with an electrophile.² Despite the use of this effective procedure for decades by numerous practitioners,³ its mechanism, surprisingly, is still debated.

A probable, but still hypothetical, lithio-chloro carbenoid **II**, formed through vinylic proton abstraction by *n*-butyllithium, would be expected to evolve by one, if not competitively two, mechanistic pathways: Fritsch–Buttenberg–Wichell (FBW) rearrangement (formally

Scheme 1. Ynol Ether Formation from Dichloroenol Ethers



α -elimination–migration)⁴ and/or *cis* β -elimination (Scheme 1). Herein, we present the first experimental proof, as well

(1) For reviews, see: (a) Arens, J. F. In *Advances in Organic Chemistry*; Raphael, R. A., Taylor, E. C., Wynberg, H., Eds.; Interscience Publishers, Ltd: New York, 1960; Vol. II, pp 117–212. (b) Rachenko, S. I.; Petrov, A. A. *Russ. Chem. Rev.* **1989**, *58*, 1671–1702. For more recent publications, see refs 3a–g.

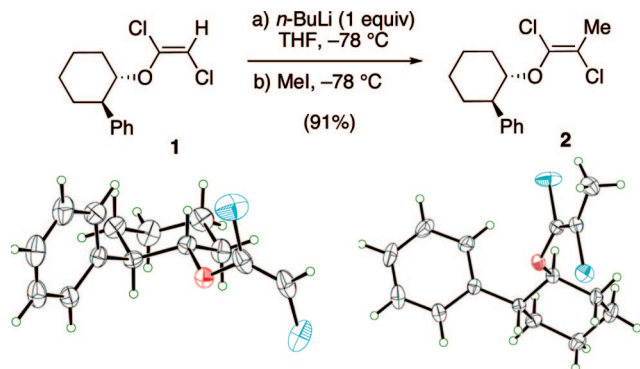
(2) (a) Normant, J. F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1876–1897. (b) Moyano, A.; Charbonnier, F.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2919–2922. (c) Kann, N.; Bernardes, V.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1997**, *14*, 13.

(3) There are over 100 citations of refs 2a–c. For selected recent papers, see: (a) Harmata, M.; Lee, D. R.; Barnes, C. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1881–1883. (b) Ceccon, J.; Poisson, J.-F.; Greene, A. E. *Synlett* **2005**, *8*, 1413–1416. (c) Roche, C.; Kadlecikova, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352–8363. (d) Clark, J. S.; Kimber, M. C.; Robertson, J.; McErlean, C. S. P.; Wilson, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6157–6162. (e) Bandur, N. G.; Brückner, D.; Hoffmann, R. W.; Koert, U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3829–3831. (f) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739–4742. (g) Clark, J. S.; Grainger, D. M.; Ehkirch, A. A.-C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1033–1036.

as a metadynamics study, of the mechanism of ynol ether formation from dichloroenol ethers.

Since the configuration of enol ethers formed through the addition of metal alkoxides to dichloroacetylene was not on firm ground,⁵ but relevant, it was first addressed. Fortunately, dichloroenol ether **1** could be crystallized and its structure determined by X-ray crystallography, which established the previously assumed *E* configuration (Scheme 2).⁶ Deproto-

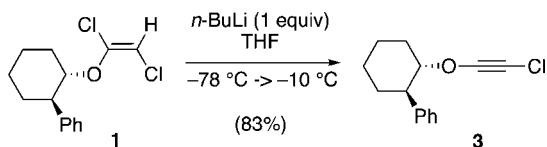
Scheme 2. X-ray Structures of *E*-Enol Ethers **1** and **2**



nation, as opposed to implausible chlorine–lithium exchange,⁷ was next confirmed: treatment of **1** at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ with a single equivalent of *n*-butyllithium, followed by the addition of methyl iodide, led to the methyl-substituted derivative **2** in excellent yield. The low-temperature configurational stability of the intermediate lithium carbenoid was evidenced by X-ray structure analysis of this product (Scheme 2), a finding in accord with the reported high energy required for isomerization of simple vinylic carbenoids.⁸

When the above solution containing the lithium carbenoid was allowed to warm, however, the corresponding chloroynol ether **3** could be isolated in high yield (Scheme 3).⁹ The

Scheme 3. Formation of Chloroynol Ether **3**

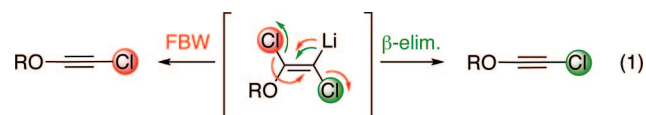


formation of the acetylene begins at $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (6.6:1 **1**:**3** after 5 min) and the transformation is complete after 10 min at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Thus, the second equivalent of *n*-butyllithium plays no role in acetylene formation but serves to generate the lithioacetylide by chlorine–lithium exchange.⁷

Armed with the knowledge that dichloroenol ether **1** undergoes conversion to the chloroynol ether **3** through an *E*-lithium carbenoid that is stereostable at low temperature, complete elucidation of the mechanism was reduced to determining the evolution of carbenoid:FBW rearrangement

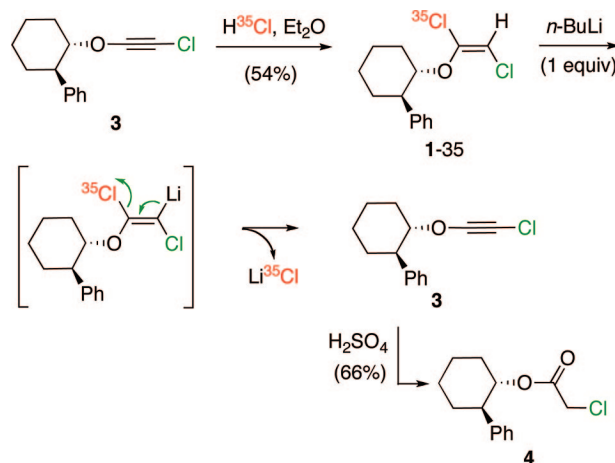
and/or *cis* β -elimination. The FBW rearrangement is commonly advanced to explain alkyne formation from alkenyl halides (e.g., the Corey–Fuchs reaction¹⁰), and furthermore, chlorine migration is known to be a facile process;¹¹ *cis* β -elimination, albeit less energetically favorable than *trans*, is also preceded.¹² A novel approach allowed us to resolve this dichotomy of possible pathways.

It was recognized that in a β -elimination process, the remaining chlorine atom would be the carbenoid one (in green, eq 1), but in the case of a FBW rearrangement, the other chlorine (in red) would be that found in the final product.



To determine which process (if not both) was operative, the ideal solution would therefore be to replace selectively one of the chlorines with an isotopically enriched one, either ³⁵ or ³⁷. Mass spectrometry of chloroynol ether **3** could then be used to identify the chlorine isotope(s) and thereby the mechanism. For the synthesis of such a labeled molecule, chloroynol ether **3** was chosen in the hope that it might cleanly and selectively undergo hydrochlorination,¹³ in spite of the acid sensitivity of both the ynol and dichloroenol ethers. In the event, hydrochlorination of compound **3** with a 1 M solution of H^{35}Cl in ether (from Na^{35}Cl , 99 atom %) could be cleanly achieved with careful temperature control to give the corresponding dichloroenol ether, *uniquely E*, in 54% yield (Scheme 4). The mass spectrum of **1-35** displayed

Scheme 4. ³⁵Cl-Labeling Experiment



the expected 3:1 ratio of molecular ions at 293 and 295 ($\text{M} + \text{Na}^+$), confirming the introduction of a single chlorine-35 into the molecule. Exposure of **1-35** to 1 equiv of *n*-butyllithium ($-78 \rightarrow -10\text{ }^{\circ}\text{C}$) led to the chloroynol ether **3**. The CI mass spectrum of **3** revealed a 3:1 ratio of low-intensity molecular ions at 235 and 237 (MH^+), respectively,

indicative of predominant loss of the ^{35}Cl atom and proof that β -elimination is the major pathway. However, since the chlorine isotope ratio in chloroynol ether **3** reflects the extent of participation of the two mechanistic pathways, greater precision in the isotope ratio measurement was required. To this end, chloroynol ether **3** was hydrolyzed with sulfuric acid in THF to yield the α -chloro acetate **4**. ESI mass spectrometry (triple quadrupole analyzer) of **4** indicated with high precision an isotopic ratio that corresponded exactly to the theoretical ratio (100:33.6) for the nonlabeled product, *clear proof that cis β -elimination, and uniquely cis β -elimination, is operative in this transformation.*¹⁴

Metadynamics ab initio calculations¹⁵ have also been carried out to gain a better appreciation of the free-energy requirements for the elimination pathways. While few theoretical studies have been realized to date on α - and β -eliminations in carbenoids, and none using metadynamics, this recently developed calculation method has already been used successfully for solving other problems in organometallic chemistry.¹⁶ The calculated trajectory, interestingly, reveals a shortening of the $^{\alpha}\text{Cl-Li}$ distance, close to values relevant for bond formation in a FBW event, twice during the evolution (1000 and 1700 fs, Figure 1). However, the

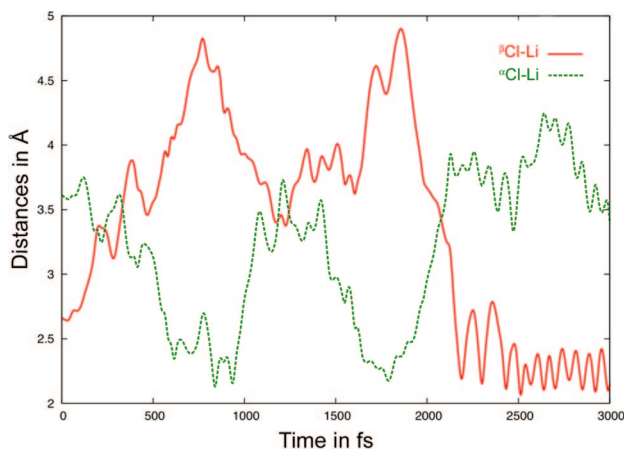


Figure 1. Metadynamics calculation results: evolution of Cl–Li distances.

final lowest energy pathway involves, as now expected, $\beta\text{Cl-Li}$ bond formation. The calculated total free energy of activation for the pathway is 6 kcal/mol, consistent with the fast reaction that is experimentally observed at low temperature. The meta-trajectory of the FBW pathway was also simulated and indicated a total free energy of activation of

11 kcal/mol. The 5 kcal/mol difference between the two mechanisms is fully concordant with the experimentally determined single pathway.

In conclusion, after nearly half a century and considerable application, it has unambiguously been shown through chlorine-35 labeling that the formation of ynol ethers from dichloroenol ethers does not proceed by FBW rearrangement, but exclusively through *cis* β -elimination. Metadynamics calculations, furthermore, have confirmed the substantial energy difference between these two mechanisms.

Acknowledgment. This article is dedicated to Prof. J. Normant. We thank Prof. P. Dumy (UJF) for his interest in our work, the French Ministry of Research for a fellowship (to B.D.), and the CECIC for providing computer facilities.

Supporting Information Available: Complete experimental procedures, characterization data, and ^1H and ^{13}C NMR spectra for compounds **1–35** and **2–4**, metadynamics calculation details (including a videoclip of the trajectory), and a crystallographic information file for X-ray analysis of **1** and **2**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL801704U

(4) (a) Fritsch, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 319. (b) Buttenberg, W. P. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 324. (c) Wiechell, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 279, 337. For reviews, see: (d) Knorr, R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3795–3849. (e) Eisler, S.; Tykwinski, R. R. In *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science*; Diederich, F., Stang, P. J., Tykwinski, R. R., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; Chapter 7.

(5) (a) Montanari, F.; Negrini, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1957**, 87, 1061–1067. (b) Montanari, F.; Negrini, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1957**, 87, 1068–1072.

(6) The configuration of the corresponding sterical derivative^{3b,c,f} was also found to be *E*.

(7) Clayden, J. In *Organolithiums: selectivity for synthesis*; Baldwin, J. E., Williams, R. M., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 2002; Chapter 3.

(8) Nelson, D. J.; Hohmann-Sager, S. *Heteroatom Chem.* **1998**, 9, 623–630.

(9) The chloroynol ether obtained from the sterical derivative^{3b,c,f} proved to be unstable.

(10) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769–3772.

(11) Ochiai, M.; Uemura, K.; Masaki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2528–2529.

(12) Cristol, S. J.; Bly, R. S., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4027.

(13) For the hydrochlorination of simple ynol ethers, see: Yu, W.; Jin, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9840–9841.

(14) This measurement was realized in the mass spectrometry laboratory of the Université Pierre et Marie Curie (Paris VI). The major isotope had a relative intensity of 100%; the precision of the result is within 1% of the intensity of the minor mass. This same technique could not be applied to compound **3** due to a lack of ionization.

(15) (a) Laio, A.; Parrinello, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99, 12562–12566. (b) Laio, A.; Rodriguez-Fortea, R.; Gervasio, F. L.; Ceccarelli, M.; Parrinello, M. *J. Chem. Phys. B* **2005**, 109, 6714–6721.

(16) (a) Michel, C.; Laio, A.; Mohamed, F.; Krack, M.; Parrinello, M.; Milet, A. *Organometallics* **2007**, 26, 1241–1249. (b) Michel, C.; Milet, A. *THEOCHEM* **2008**, 852, 54–61.

Le travail présenté dans ce manuscrit est scindé en deux grands axes. Dans la partie principale, une procédure « one-pot » de cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur des éthers d'énols chiraux suivie d'une déchloration permet un accès facile à différentes cyclobutanones chirales de façon hautement chimio-, régio- et stéréosélective. Une cyclobutanone est ensuite utilisée pour développer une nouvelle synthèse asymétrique du Lobucavir®. Enfin, une étude a permis de montrer qu'il est aussi possible d'accéder à des chlorocyclobutènes chiraux à partir des cycloadduits. Le deuxième axe majeur de ce manuscrit consiste à déterminer le mécanisme de formation des éthers d'ynols à partir des éthers d'énols dichlorés. Un marquage isotopique au chlore 35 a permis pour la première fois de départager les deux mécanismes envisagés: β -élimination ou réarrangement de Fritsh-Buttenberg-Wiechell.

Mots clés : cyclobutanones, cycloaddition, Stéricol®, dichlorocétène, Lobucavir®, chlorocyclobutènes, éthers d'énols dichlorés, éther d'ynol, mécanisme.

The work reported in this manuscript is divided in two parts. In the first, a “one-pot” procedure is developed for the preparation of chiral cyclobutanones by [2+2] cycloaddition of dichloroketene with chiral enols ethers in a highly chemio-, regio-, and stereoselective manner followed by dechlorination. A cyclobutanone is then used in an asymmetric synthesis of Lobucavir®. Finally, a brief study shows that it is possible to access chiral chlorocyclobutenes from the cycloadducts. The second part of this manuscript consist in determination the mechanism of ynol ether formation form dichloroenol ethers. An isotopic labelling with 35-Cl is used to differentiate for the first time the two possible mechanisms: β -elimination or Fritsh-Buttenberg-Wiechell rearrangement.

Key words : cyclobutanones, cycloaddition, Stericol®, dichloroketene, Lobucavir®, chlorocyclobutenes, dichloroenols ethers, ynols ethers, mechanism.