

# **CONSTRUCTION DE CYCLOALCÈNES CHIRAUX PAR MÉTATHÈSE ÉTUDES PRÉLIMINAIRES**

Projet réalisé par

Pascal Dubé

Dans le cadre du projet de trimestre  
CHM 511

Superviseur : Pr. Claude Spino

Automne 2000  
Université de Sherbrooke

## **Table des matières**

➤ Introduction.....	p 3
➤ Résultats et Discussion.....	p 4
➤ Travaux Futurs.....	p 9
➤ Partie Expérimentale.....	p 10
➤ Références.....	p 16

## **Index des schémas**

➤ Schéma 1.....	p 4
➤ Schéma 2.....	p 5
➤ Schéma 3.....	p 5
➤ Schéma 4.....	p 6
➤ Schéma 5.....	p 7
➤ Schéma 6.....	p 7

## Introduction

Les cycloalcènes chiraux sont très utiles pour la synthèse de molécules polycycliques. Quelques groupes de recherche sont parvenus à synthétiser ce type de molécule, mais ils étaient toujours restraints à des molécules polyfonctionnalisées dont les synthèses nécessitent beaucoup d'étapes.<sup>1</sup>

La métathèse de cyclofermeture se voit comme un outil rapide et efficace pour obtenir ces composés. Il serait possible d'utiliser une stratégie de métathèse conjointement avec la méthodologie développée récemment dans les laboratoires du professeur Spino qui consistent à créer des centres tertiaires et quaternaires chiraux (schéma 1). Toutefois, des essais effectués dans le passé par Christian Beaulieu sur un dérivé de la menthone avaient été sans débouchés. La réaction de métathèse étant limitée par l'encombrement stérique et par les effets électroniques désactivants, les applications ne sont donc pas infinies.

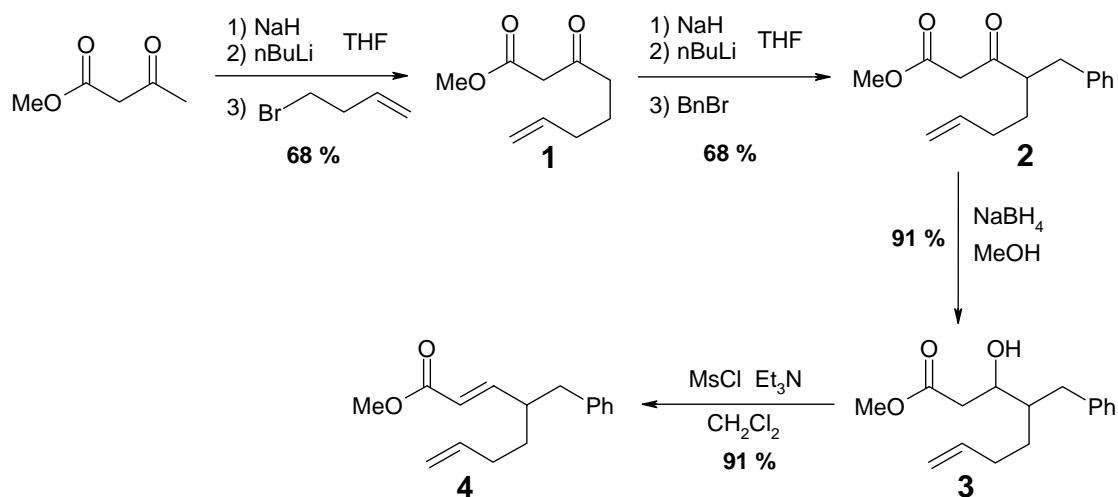
Une nouvelle approche qui ferait intervenir un auxiliaire chiral peu encombré serait donc une voie viable pour l'obtention de cycloalcènes chiraux en alpha de l'oléfine. De plus, l'arrivée d'un nouveau catalyseur de Grubbs<sup>2</sup> en juillet 2000 est venu réanimer les espoirs en offrant une plus grande réactivité comparé au catalyseur classique même avec des substrats encombrés et désactivés électroniquement.<sup>3</sup>

Le projet consistait donc à évaluer les limites de la métathèse avec le catalyseur usuel, sachant que le nouveau offrira de meilleurs résultats.

## Résultats et Discussion

La première partie de ce projet consistait à essayer la métathèse avec un centre tertiaire en  $\alpha$  de l'oléfine. Pour ce faire, nous avons mis sur pieds une séquence réactionnelle permettant de vérifier rapidement notre stratégie (schéma 2).

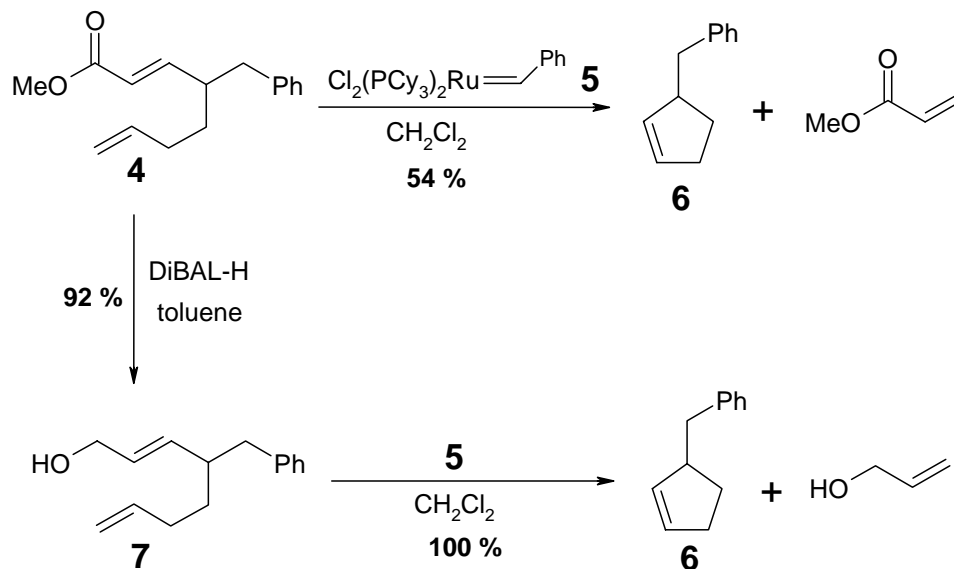
Schéma 2



Après avoir préparé le dianion du  $\beta$ -cétoester de départ, l'alkylation de celui-ci par le 4-bromobut-1-ène conduit au produit **1** dans un rendement de 68%. Il est bon de noter que lorsque bien réussit, le dianion est d'une couleur rouge vin. Ensuite, la deuxième alkylation donne le  $\beta$ -cétoester **2** dans un rendement similaire. La réduction de la fonction cétone par le borohydrure de sodium dans le méthanol à 0°C mène à **3** (91%) et l'alcool est déshydraté via le mésylate par la triéthylamine pour procurer le diène **4** dans un rendement de 91%.

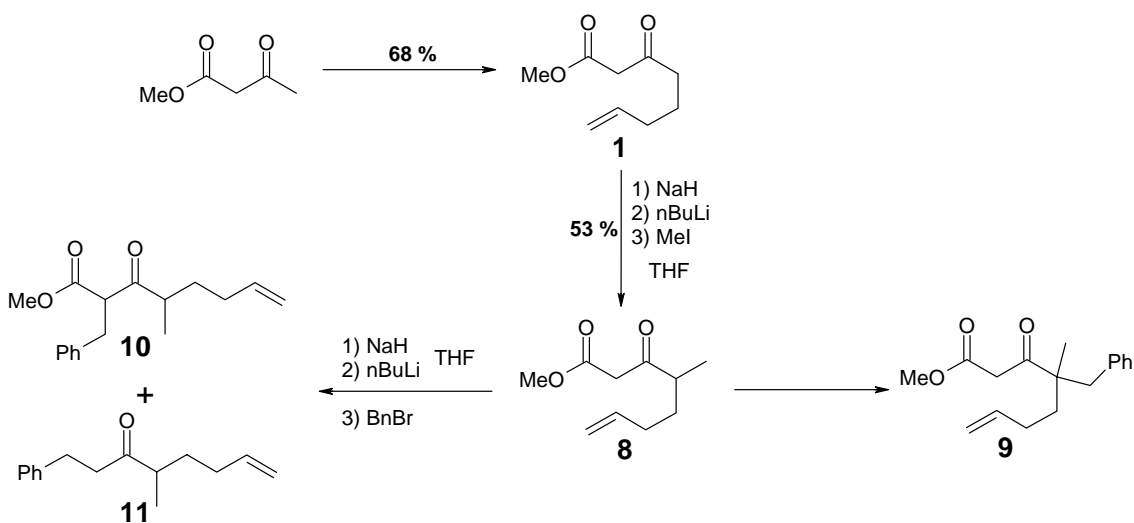
La prochaine étape est la métathèse, effectuée sur le diène **4** avec le catalyseur de Grubbs **5** (schéma 3). Après trois jours à reflux dans le dichlorométhane, la réaction procure le cycloalcène désiré **6** dans un rendement de 54%. Il est important de noter que la réaction a été effectuée à une concentration de 0.02 M dans le dichlorométhane. Une concentration plus élevée conduirait presque exclusivement au produit de dimérisation. Le rendement moyen occasionné par l'effet désactivant de l'ester peut être contourné en réduisant celui-ci avec DIBAL-H jusqu'à l'alcool **7** (92%). La métathèse de cyclofermeture donne alors le produit **6** dans un rendement quantitatif.

Schéma 3



La seconde partie du projet consistait à vérifier si notre stratégie de métathèse était applicable aux centres quaternaires. On a donc tenté de synthétiser ceux-ci par la séquence des  $\beta$ -cétoesters (schéma 4).

Schéma 4

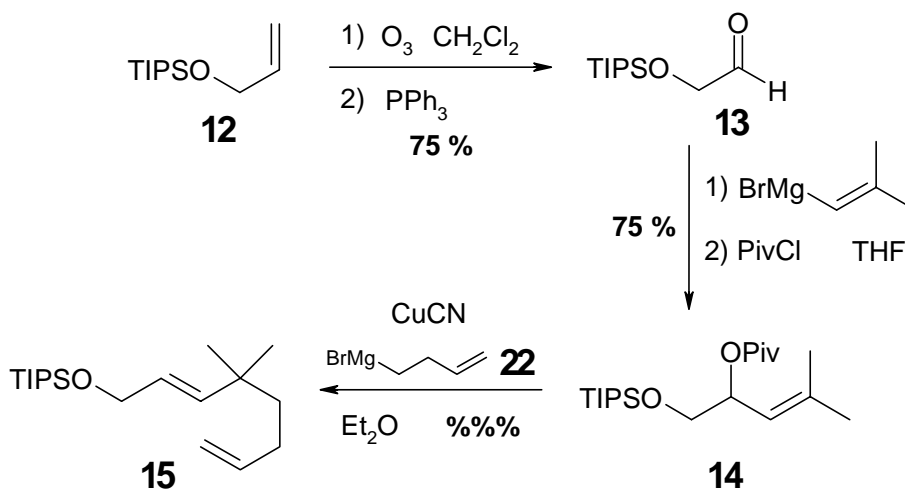


Sur le dianion du  $\beta$ -cétoester **1**, on additionne l'iodométhane, ce qui donne le produit **8** dans un rendement de 53%. Le faible rendement est expliqué par l'addition de l'électrophile aussi entre les deux carbonyles même avec un seul équivalent à  $-30^\circ\text{C}$ . Ensuite, l'alkylation avec le bromure de benzyle comme électrophile ne donna aucun

produit avec centre quaternaire (**9**), mais plutôt un mélange des produits **10** et **11** résultants de l'alkylation sur l'anion le moins encombré. La confirmation de l'identité de ces produits étant impossible par les différentes techniques de spectroscopie de masse, leur identification a seulement été effectuée par RMN du proton et IR.

Nous avons donc songé à une nouvelle approche permettant d'obtenir un diène comportant un centre quaternaire en  $\alpha$  (schéma 5).

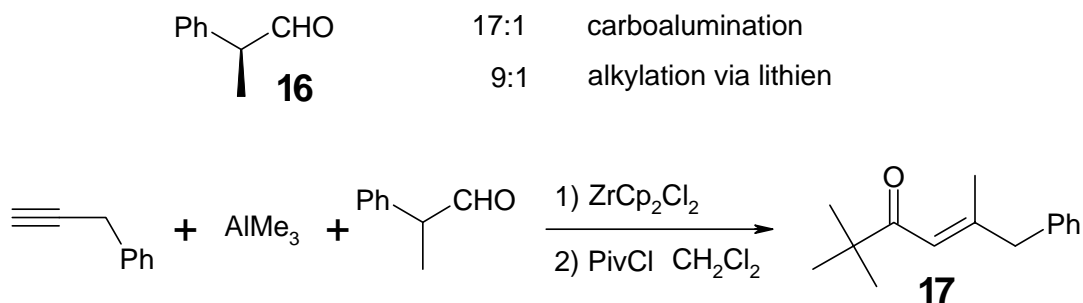
Schéma 5



Sur le produit **12**, qui a été synthétisé par Stéphane Gingras à partir de l'alcool allylique, on effectue une ozonolyse et on traite l'ozonide résultant avec la triphénylphosphine pour obtenir l'aldéhyde **13** à 75%. On fait ensuite réagir ce dernier avec le réactif de Grignard commercial. Une neutralisation de la réaction avec le chlorure de pivaloyle procure le composé **14** dans un rendement de 75%. Le diène **15** est obtenu par réaction du cyanocuprate avec le substrat **14**. Il avait été démontré par Christian Beaulieu que la combinaison d'un pivaloate avec un cyanocuprate conduit à de meilleurs rendements que le pivaloate avec un cuprate de Gillman. Le réactif de Grignard **22** a été préparé au laboratoire à partir du bromure correspondant. Par manque de temps, la métathèse n'a pu être tentée sur le diène **15**.

Nous avons déjà pensé à un auxiliaire potentiel, dérivé de l'aldéhyde **16**. Celui-ci offre d'excellentes sélectivités lors de l'addition de vinylalanes et de bonnes pour les alkylations avec des vinylolithiens (schéma 6). Nous avons donc essayé de créer un modèle qui serait très près des études ultérieures et tenter d'effectuer la métathèse sur celui-ci.

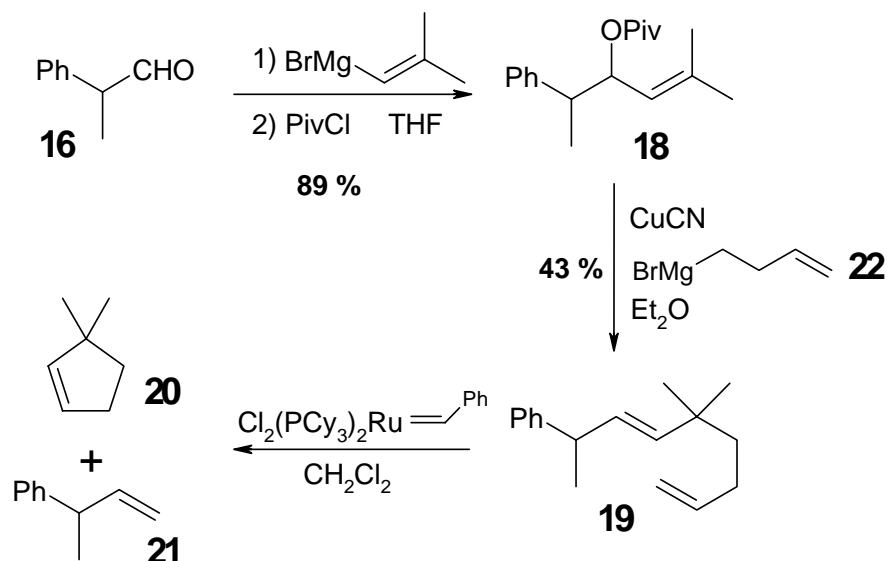
## Schéma 6



Toutefois, la carboalumination du 3-phénylpropyne sur le 2-phénylpropanal n'a pas donné le produit désiré. Nous avons plutôt obtenu la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée **17** résultant de la réaction du complexe d'aluminium sur le chlorure de pivaloyle. Cette réaction s'est produite à cause d'une neutralisation trop rapide du milieu réactionnel avec PivCl. Cette erreur a été engendrée par des problèmes lors du suivi de la réaction par CCM, l'aldéhyde se dégradant sur silice.

Parallèlement, un modèle similaire fut approché, différant seulement sur un substituant, méthyle au lieu de benzyle (schéma 7).

## Schéma 7



L'aldéhyde **16** est traité avec le réactif de Grignard et la neutralisation avec PivCl donne l'adduit **18** dans un rendement de 89%. Cet alcène, lorsque traité avec le cyanocuprate approprié, conduit au diène **19** à 43%. On obtient aussi 40% de produit

résultant d'une substitution Sn2 du pivaloate.

La première tentative de métathèse effectuée sur l'adduit **19** à d'abord révélée par GCMS la présence des produits **20** et **21**. Le composé **21** a même été clairement identifié et comparé à son spectre MS littéraire. De plus, ce produit de la réaction de métathèse a été identifié suite à la distillation du solvant de réaction par RMN  $^1\text{H}$ , mais le composé **20** n'a pas été détecté par ce type de spectroscopie; car trop volatile, il distille avec le solvant. Nous avons donc la preuve que le catalyseur standard de Grubbs est capable d'effectuer la métathèse même lorsque le substrat comporte un centre quaternaire en alpha. Il est assuré que le nouveau catalyseur offrira de bons rendements pour cette réaction.

## Travaux futurs

Bien que la métathèse du diène **15** ne soit plus nécessaire, l'effectuer serait un exemple de plus pour ce projet. De plus, il faudrait tenter toutes les métathèses avec le nouveau catalyseur de Grubbs afin d'obtenir des rendements optimaux. Les études préliminaires étant donc conclues, les prochains travaux devraient se concentrer sur le développement d'un auxiliaire chiral. Ensuite, il faudra tenter la métathèse dans le but d'obtenir des cycloalcènes de différentes tailles comportant une grande variété de substituants.

## Partie Expérimentale

### oxo-7-octenoate 1

To a solution of methyl acetoacetate (3.0 ml, 1 eq) in 10 ml of THF at 0°C under argon was added NaH (1.67 g, 1.5 eq) over 10 minutes. The solution was then stirred at rt for an hour. After cooling the reaction mixture to 0°C, nBuLi was added (16.7 ml, 1.2 eq) and the solution was stirred for half an hour. To the dark orange-red solution was added 4-bromobut-1-ene dropwise (3.1 ml, 1.1 eq). The mixture was let to stir at rt for 4 hours, quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous layer was separated then extracted 3X with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to yield a yellow oil. Purification by flash chromatography (5 to 10% of ethylacetate in hexanes) gave 3.2 g (68%) of a slightly yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.83-5.70 (m, 1H), 5.08-4.95 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.55 (t, 2H, J= 6 Hz), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.70 (q, 2H, J=6 Hz). IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3077, 2953, 1749, 1717, 1640, 1437, 1408, 1321, 1261, 1197, 1156, 1083, 999, 915. MS (m/z, intensity) : 170 (M<sup>+</sup>). Exact mass calculated for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub> 170.0943, found 170.0940

### methyl 4-(methylphenyl)-3-oxo-7-octenoate 2

To a solution of **1** (300 mg, 1 eq) in 1 ml of THF at 0°C under argon was added NaH (85 mg, 1.2 eq). The solution was then stirred at rt for an hour. After cooling the flask to 0°C, nBuLi was added (1.1 ml, 1.2 eq) and the solution was stirred for half an hour. To the dark orange-red solution was added 230 µL (1.1 eq) of benzyl bromide. The mixture was let to stir at rt for 3.5 hours, quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous layer was separated then extracted 3X with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to yield a slightly yellow oil. Purification by flash chromatography (5% ethyl acetate in hexanes) gave 312 mg (68%) of a slightly yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32-7.10 (m, 5H), 5.80-5.66 (m, 1H), 5.05-4.92 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.25 (dd, 2H, J= 15 and 10.5 Hz), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 2H). IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3064, 3027, 2949, 2856, 1748, 1713, 1640, 1496, 1452, 1402, 1312, 1239, 1152, 1075, 998, 915. MS (m/z, intensity) : 260 (M<sup>+</sup>). Exact mass calculated for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> 260.1412, found 260.1409

### methyl 3-hydroxy-4-(methylphenyl)-7-octenoate 3

To a solution of **2** (239 mg, 1 eq) in 1 ml of MeOH at 0°C under argon was added NaBH<sub>4</sub> (35 mg, 1 eq). After reaction completion (45 minutes), the reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous layer was separated then extracted 3X with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification by

flash chromatography (20% ethyl acetate in hexanes) gave 219 mg (91%) of a slightly yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): ( 7.32-7.15 (m, 5H), 5.81-5.65 (m, 1H), 5.03-4.89 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.48 (q, 2H,  $J=7$  Hz). MS (m/z, intensity): 244 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ). Exact mass calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$  244.1463 (M- $\text{H}_2\text{O}$ ), found 244.1469

### methyl 4-(methylphenyl)-2,7-octadienoate 4

To a solution of **3** (666 mg, 1 eq) in 3 ml of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  under argon was added 890  $\mu\text{L}$  (2.5 eq) of  $\text{Et}_3\text{N}$  then was added  $\text{MsCl}$  (216  $\mu\text{L}$ , 1.1 eq). The solution is left to stir at rt for 8 hours, then quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous layer was separated then extracted 3X with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to yield a yellow oil. Purification by flash chromatography (5% ethyl acetate in hexanes) gave 566 mg (91%) of a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.10 (m, 5H), 6.79 (dd, 1H,  $J=9.2$  and  $15.7$  Hz), 5.77-5.66 (m, 1H), 5.01-4.93 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.70 (t, 2H,  $J=7$  Hz), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3063, 3026, 2924, 2852, 1718, 1656, 1603, 1495, 1453, 1435, 1360, 1314, 1270, 1215, 1160, 1030, 983, 912. MS (m/z, intensity): 244 ( $\text{M}^+$ ). Exact mass calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$  244.1463 (M- $\text{H}_2\text{O}$ ), found 244.1469

### 3-(methylphenyl)cyclopentene 6

A r.b. flask was charged with **4** (110 mg), with 20 ml of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and with 19 mg (5 mol %) of catalyst **5**. The system was degassed 3X with argon and heated to reflux for 3 days. After concentration to dryness under reduced pressure the mixture was purified by flash chromatography (10 to 15% ethyl acetate in hexanes) and yield 38 mg (54%) of a yellow brown oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.25 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 5.78-5.64 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.38, 134.67, 130.69, 128.88, 128.17, 125.66, 47.25, 42.19, 31.84, 29.57. IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3057, 2925, 2851, 2025, 1955, 1602, 1496, 1453, 1078. MS (m/z, intensity): 158 (M). Exact mass calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}$  158.1095 (M- $\text{H}_2\text{O}$ ), found 158.1091

From **7**: on same scale but the reaction took only 24 hours and yielded 100% of the desired product.

### 4-(methylphenyl)-2,7-octadien-1-ol 7

To a solution of **4** (109 mg, 1 eq) in 2 ml of toluene at  $0^\circ\text{C}$  under argon was added 1.19 ml (2.5 eq) of DIBAL (in toluene) dropwise. After 45 minutes the reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous layer was separated then extracted 3X with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with

brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to yield a yellow oil. Purification by flash chromatography (20% ethyl acetate in hexanes) gave 88 mg (92%) of a slightly yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30-7.10 (m, 5H), 5.82-5.69 (m, 1H), 5.50-5.46 (m, 2H), 5.02-4.90 (m, 2H), 4.03 (d, 2H, J=6 Hz), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.18-1.90 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H). IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3325, 3062, 2999, 2922, 2852, 1640, 1603, 1495, 1453, 1093, 995, 971, 909. MS (m/z, intensity) : 198 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O). Exact mass calculated for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub> 198.1408 (M-H<sub>2</sub>O), found 198.1405

### methyl 4-methyl-3-oxo-7-octenoate **8**

To a solution of **1** (3.2 g, 1 eq) in 7 ml of THF at 0°C under argon was added NaH (1.13 g, 1.5 eq). The solution was then stirred at rt for an hour. After cooling the flask to 0°C, nBuLi was added (11.3 ml, 1.2 eq) and the solution was stirred for half an hour. To the dark orange-red solution was added 1.25 ml (1.05 eq) of iodomethane. The mixture was let to stir at rt for 2 hours, quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous layer was separated then extracted 3X with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to yield a slightly yellow oil. Purification by flash chromatography (10% ethyl acetate in hexanes) gave 1.735 g (50%) of a slightly yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.83-5.69 (m, 1H), 5.05-4.92 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.13 (d, 3H, J=6 Hz). IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 3077, 2935, 1750, 1714, 1626, 1449, 1404, 1316, 1236, 1156, 998, 913. MS (m/z, intensity) : 24 (M<sup>+</sup>). Exact mass calculated for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> 244.1463, found 244.1469

### methyl 2-(methylphenyl)-4-methyl-3-oxo-7-octenoate **10**

To a solution of **8** (1.7 g, 1 eq) in 1 ml of THF at 0°C under argon was added NaH (560 mg, 1.5 eq). The solution was then stirred at rt for an hour. After cooling the flask to 0°C, nBuLi was added (5.6 ml, 1.2 eq) and the solution was stirred for half an hour. To the dark orange-red solution was added 1.15 ml (1.05 eq) of benzyl bromide. The mixture was let to stir at rt for 1.5 hours, quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous layer was separated then extracted 3X with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to yield a yellow oil. Purification by flash chromatography (5 to 10% ethyl acetate in hexanes) gave 303 mg of a slightly yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.31-7.07 (m, 5H), 5.88-5.70 (m, 1H), 5.07-4.91 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (d, 1H, J=16.5 Hz), 3.38 (d, 1H, J= 16.5 Hz), 3.02 (dd, 2H, J=12 and 16 Hz), 2.66 (dd, 2H, J=12 and 16 Hz), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.13 (s, 3H). IR (neat, cm<sup>-1</sup>) 2952, 2933, 2872, 1750, 1707, 1642, 1620, 1453, 1221, 1155, 998, 912.

### 4-methyl-1-phenyl-7-octen-3-one 11

The product is obtained during the same reaction as **10**. The purification gave 1.718 g of a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28-7.10 (m, 5H), 5.81-5.66 (m, 1H), 5.29 (d, 1H,  $J=6$  Hz), 5.03-4.90 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.07 (t, 3H,  $J=6$  Hz). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2958, 2931, 2872, 1710, 1603, 1495, 1454, 912.

### triisopropylsilyloxyacetaldehyde 13

In a solution of **12** (1.13 g, 1 eq) in 11 ml of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at  $-78^\circ\text{C}$  was bubbled  $\text{O}_3$  for 30 minutes. Triphenylphosphine (1.65 g, 1.2 eq) was then added and the solution was stirred at rt overnight. The solution was washed with water and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to yield a colorless oil. Purification by filtration on silica gel (washed with 20% ethyl acetate in hexanes) gave 847 mg (75%) of a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.74 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 1.15-1.05 (m, 21H). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3419, 2942, 2866, 1740, 1463, 1248, 1141, 1107, 1069, 1014, 995, 882. MS ( $m/z$ , intensity): 173 ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7$ ). Exact mass calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Si}$  ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7$ ) 173.0998, found 173.1003

### 4-methyl-2-pivaloate-1-trimethylsilyloxy-3-pentene 14

To a solution of **13** (562 mg, 1 eq) in 3 ml of THF at  $-78^\circ\text{C}$  under argon was added 2-methylpropenemagnesium bromide (9.8 ml, 2.0 eq). The reaction was let to stir overnight and then quenched with PivCl (1.7 ml, 5 eq). After 24 hours at rt, saturated aqueous ammonium chloride was added and the aqueous layer was separated then extracted 3X with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to yield a brown oil. Purification by flash chromatography (5% ethyl acetate in hexanes) gave 696 mg (75%) of a yellow oil which needs further purification. IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2943, 2867, 1730, 1462, 1395, 1281, 1161, 1069, 1034, 882. MS ( $m/z$ , intensity): 357 ( $\text{MH}^+$ ). Exact mass calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{MH}^+$ ) 357.2825, found 357.2817

### 4,4-dimethyl-1-triisopropylsilyloxy-2,7-octadiene 15

To a solution of CuCN (315 mg, 2.5 eq) in 12 ml of  $\text{Et}_2\text{O}$  at  $-70^\circ\text{C}$  under argon was added the Grignard reagent **22** (3.5 mmol, 2.5 eq) who was freshly prepared the same day. After 1 hour of stirring, add **14** (500 mg, 1 eq) which was diluted in 2 ml of  $\text{Et}_2\text{O}$ . The solution was let from  $-70^\circ\text{C}$  to rt overnight. The reaction was then quenched with a  $\text{NH}_4\text{Cl}-\text{NH}_4\text{OH}$  (9 :1) solution. The aqueous layer was separated then extracted 3X with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to yield a yellow oil. Purification by flash chromatography (5% ethyl acetate in hexanes) gave the desired product as a

colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.88-5.72 (m, 1H), 5.61 (d, 1H,  $J=15$  Hz), 5.50-5.40 (m, 1H), 5.02-4.88 (m, 2H), 4.24-4.20 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 21H). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2942, 2865, 1641, 1464, 1384, 1363, 1246, 1125, 1062, 994, 974, 908, 882. MS ( $m/z$ , intensity): 267 ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7$ )<sup>+</sup>. Exact mass calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{OSi}$  ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7$ ) 267.2144, found 267.2150

### 2,5,5-trimethyl-1-phenyl-2-hexen-4-one 17

A mixture of  $\text{ZrCp}_2\text{Cl}_2$  (1.25 g, 0.8 eq) in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was purged with argon X3. Then  $\text{AlMe}_3$  (4.6 ml, 9.0 eq) was added slowly. After stirring for 1 hour at rt the solution was cooled to  $0^\circ\text{C}$  and 3-phenylpropyne (2 ml, 3.0 eq) was added and the resulting solution was let warm up to rt over 23 hours. The reaction was then cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and aldehyde **16** (710  $\mu\text{L}$ , 1 eq) was added. After 2.5 hours the solution was brought to  $0^\circ\text{C}$  and quenched with  $\text{PivCl}$  (10 ml, 5 eq). 48 hours later the solution was quenched with 5 ml of water followed by 8 ml of  $\text{NaOH}$  2M and 15 ml of water. The resulting mixture was extracted with dichloromethane. The organic layers were combined and washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (3 to 5% ethyl acetate in hexanes) gave **17** as a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35-7.15 (m, 5H), 6.30 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 9H). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3027, 2967, 2869, 1809, 1682, 1617, 1477, 1453, 1389, 1364, 1091, 998. MS ( $m/z$ , intensity): 332 ( $\text{M}^+$ ). Exact mass calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}$  332.2140, found 332.2144.

### 5-methyl-3-pivaloate-2-phenyl-4-hexene 18

To a solution of aldehyde **16** (1 ml, 1 eq) in 10 ml of THF at  $-78^\circ\text{C}$  under argon was added 2-methylpropenemagnesium bromide (9.8 mmol, 1.3 eq). After 2 hours the solution is heated to  $0^\circ\text{C}$  and quenched with  $\text{PivCl}$  (4.7 ml, 5 eq) and let to stir overnight at rt. Water was then added and the solution was extracted 3X with ethyl acetate. The organic layers were combined and washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to yield a yellow oil. Purification by flash chromatography (5% ethyl acetate in hexanes) gave 1.832 g (89%) of a slightly yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30-7.15 (m, 5H), 5.55-5.45 (m, 1H), 4.95 (d, 1H,  $J=9$  Hz), 2.98 (quint, 1H,  $J=7$  Hz), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.30 (d, 3H,  $J=7$  Hz), 1.18 (s, 9H). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3029, 2972, 1725, 1479, 1453, 1375, 1281, 1159, 1030, 953. MS ( $m/z$ , intensity): 218 ( $\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_8$ ). Exact mass calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2$  ( $\text{MH}^+$ ) 275.2011, found 275.2005

### 4,4-dimethyl-1-phenyl-2,7-octadiene 19

To a solution of  $\text{CuCN}$  (820 mg, 2.5 eq) in 30 ml of  $\text{Et}_2\text{O}$  at  $-70^\circ\text{C}$  under argon was added the Grignard reagent **22** (9.2 mmol, 2.5 eq) who was freshly prepared. After 1 hour of stirring, add **18** (1 g, 1 eq) which was diluted in 7 ml of  $\text{Et}_2\text{O}$ . The solution was

let from  $-70^{\circ}\text{C}$  to rt overnight. The reaction was then quenched with a  $\text{NH}_4\text{Cl-NH}_4\text{OH}$  (9 :1) solution. The aqueous layer was separated then extracted 3X with diethylether. The organic layers were combined and washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to yield a yellow oil. Purification by flash chromatography (2.5 to 5% ethyl acetate in hexanes) gave 355 mg (43%) of a colorless oil.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.33-7.15 (m, 5H), 5.90-5.74 (m, 1H), 5.54-5.39 (m, 2H), 5.02-4.88 (m, 2H), 3.42 (q, 1H,  $J=8$  Hz), 2.01-1.91 (m, 3H), 1.40-1.32 (m, 8H). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3062, 2961, 2869, 1640, 1601, 1493, 1451, 1362, 977. MS (m/z, intensity) : 228 ( $\text{M}^+$ ) . Exact mass calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}$  228.1878, found 128.1880.

### 3,3-dimethylcyclopentene **20**

A r.b. flask was charged with **19** (100 mg), with 20 ml of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and with 20 mg (5 mol %) of catalyst **5**. The system was degas X3 with argon and heated to reflux for 3 days. MS 96 (M).

### 3-phenyl-1-butene **21**

The product is obtained during the same reaction as **20**. MS 132 (M), 128, 117, 105, 91, 77.

## Références

1. Klunder, Zhu et Zwanenburg, Chem. Rev. 1999, 99(5), 1163-1190
2. Org. Lett. 2000, 2(20), 3153-3155
3. J. Org. Chem. 2000, 65, 2204-2207