

CHAPITRE II : **Un nouveau réarrangement tandem** **Claisen-ène : présentation et théorie.**

Il y a plusieurs années, notre laboratoire a découvert une réaction ène¹³⁹ particulière, impliquant l'allylsilane **379** et divers aldéhydes. Récemment, R. Dumeunier a développé deux méthodologies¹⁴⁰ pour la synthèse des α -méthylènes- γ -butyrolactones à partir de divers aldéhydes **378**. Ces deux approches sont présentées dans le schéma II-1 et débutent toutes les deux par la réaction ène.

Nous cherchons depuis lors à démontrer les potentialités de ces transformations. Dans cette optique, nous avons travaillé lors de ce doctorat à l'application d'une réaction tandem Claisen-ène et à la mise au point d'une méthode efficace et versatile pour la synthèse des allylsilanes substitués **377** (Schéma II-2), précurseurs des α -méthylènes- γ -butyrolactones poly-substituées **386**.

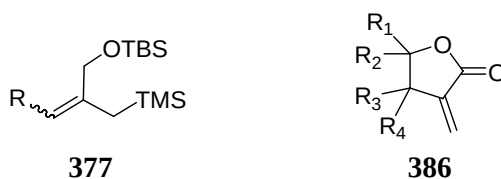


Schéma II-2

¹³⁹ Markó, I.E.; Dumeunier, R.; Leclercq, C.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Mekhelfia A.; Bayston D.J. *Synthesis* **2002**, 7, 958- 972.

¹⁴⁰ Leroy, B.; Dumeunier, R.; Markó, I.E. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, 41(52), 10215-10218.

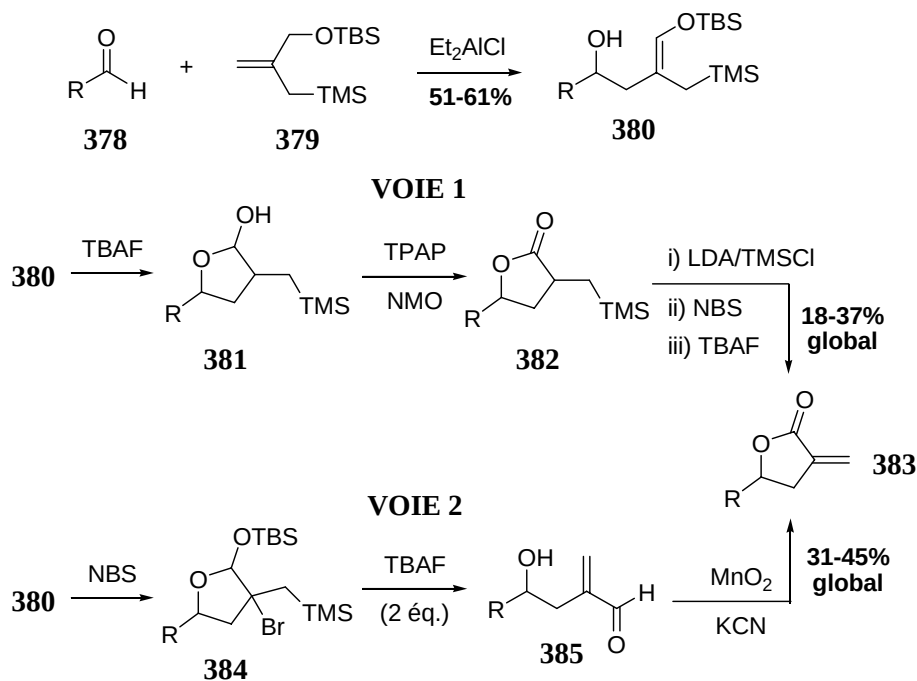


Schéma II-1

La préparation de ces lactones variées et/ou polycycliques a été développée dans le but d'appliquer par après nos meilleurs conditions à la synthèse totale de produits naturels tels que la zempaoline A **387** et la vernoménine **388** (Schéma II-3).

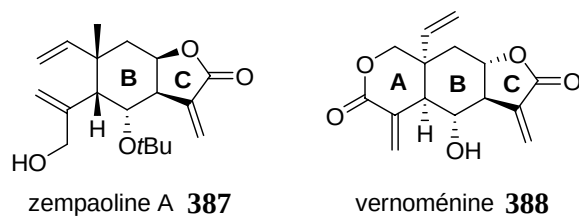


Schéma II-3

Ces deux lactones sesquiterpéniques ont en commun le cycle α -méthylène- γ -butyrolactone portant une insaturation en position γ - δ par rapport à l'oxygène. La séquence rétrosynthétique que nous avons proposée pour les cycles B et C de ce genre de composé est reprise dans le schéma II-4. Les produits naturels proviendraient des intermédiaires **390** en appliquant la méthodologie de synthèse des α -méthylène- γ -lactones développée dans notre laboratoire (Schéma II-1). La préparation des composés **390** au départ de **392** constitue l'étape-clé de notre approche et se base sur une réaction tandem Claisen-ène intramoléculaire. Enfin, la partie allylvinyléther de la lactone **392** pourrait être assemblée par une transétherification de l'alcool allylique **393**.

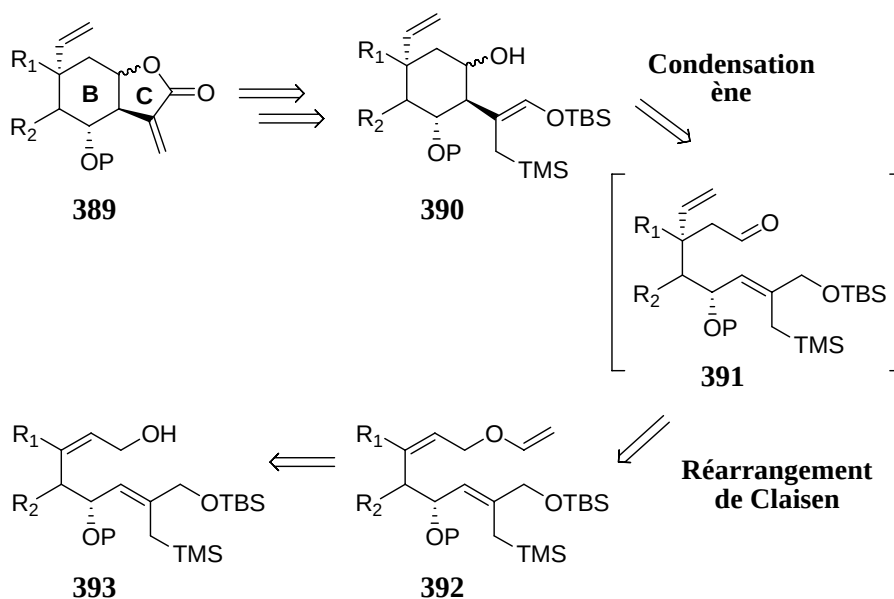


Schéma II-4

Afin de situer le contexte de notre approche rétrosynthétique, nous commencerons par un bref survol des méthodes de synthèse des allylvinyléthers décrites dans la littérature. Ensuite, nous rappellerons quelques informations générales concernant le réarrangement de Claisen et la réaction ène. Enfin, ce chapitre se clôturera par la présentation des cascades Claisen-ène déjà connues auparavant.

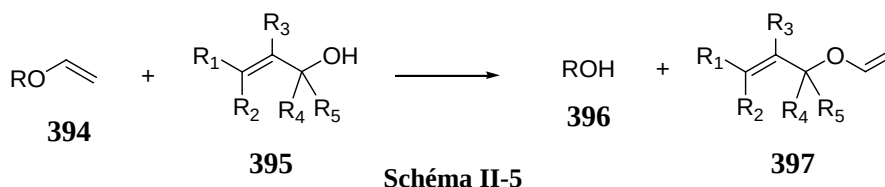
II.1. Les méthodes de synthèse des allylvinyléthers

La première méthode de synthèse efficace des allylvinyléthers a été décrite par le groupe de Paul¹⁴¹ en 1950. Elle consiste en la réaction d'un acétylène avec un alcool allylique, sous pression élevée (20-50 atm) et à haute température (180-200 °C), en présence de KOH comme catalyseur. Par la suite, d'autres protocoles ont été développés pour réaliser cette transformation dans des conditions beaucoup plus douces.

II.1.1. Réactions de vinylation des alcools allyliques par transétherification.

Cette méthode consiste à transférer le groupement vinyle d'un agent de vinylation **394** vers l'alcool allylique de départ (Schéma II-5). Pour former l'allylvinyléther **397** désiré. Cette réaction étant équilibrée, elle est déplacée vers le produit par élimination sélective de l'un des constituants du mélange ou par l'utilisation d'un large excès d'un des réactifs.

¹⁴¹ Paul, R.; Roy, G.; Fluchaire, M.; Collardeau, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, 121-127.



Cette transformation a été rapportée pour la première fois par Watanabe et Conlon¹⁴². La réaction a été effectuée à 50 °C, avec le butyl- ou l'éthoxyéthyl-vinyléther comme agent de vinylation, en présence d'une quantité catalytique d'acétate de mercure (Schéma II-6). Les alcools allyliques et méthallyliques sont ainsi étherifiés avec de bons rendements.

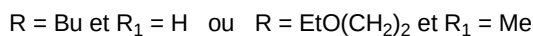
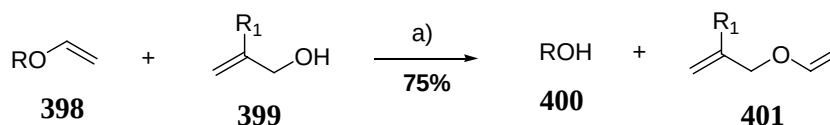


Schéma II-6 - Réactifs et conditions :
a) agent de vinylation (6éq.), Hg(OAc)₂ (10 mol%), 50°C

Cette méthode est devenue la méthode classique pour la synthèse des allylvinyléthers. La transétherification est réalisée en utilisant l'éthyl-vinyléther en excès, comme agent de vinylation et comme solvant.

Beaucoup plus récemment, le groupe de Ishii¹⁴³ a développé une variante utilisant l'acétate de vinyle comme agent de vinylation et l'[Ir(cod)Cl]₂ comme catalyseur. Cette méthode a été appliquée à plusieurs alcools mais pas à des alcools allyliques.

¹⁴² Watanabe, W.H.; Conlon, L.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2828-2833.

¹⁴³ Okimoto, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1590-1591.

Bosch et Schlaf¹⁴⁴ ont, de leur côté, mis au point une réaction de transétherification avec le butyl-vinyléther et un catalyseur au palladium (Schéma II-7). Ils ont appliqué leurs conditions à différents substrats dont certains alcools allyliques **402**, et ont obtenu les allylvinyléthers **403** avec de bons rendements GC.

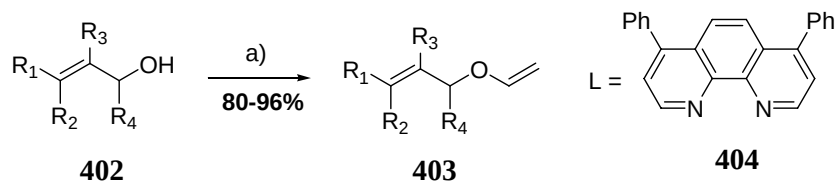
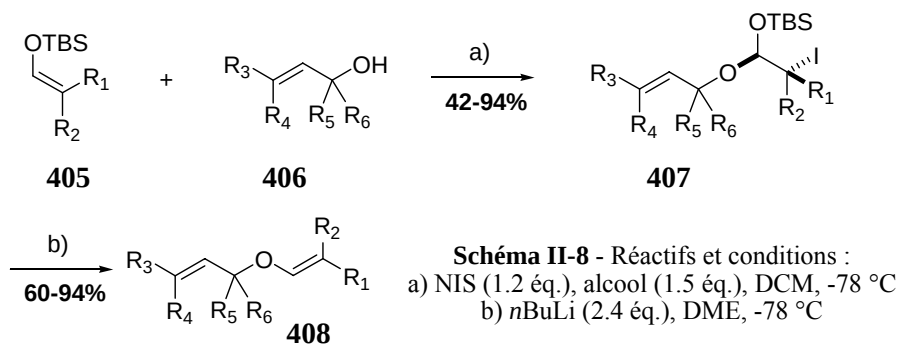


Schéma II-7 - Réactifs et conditions :

a) BuO-CH=CH₂ (20 éq.), LPd(OC(O)CF₃)₂ (0.5 mol%), 75 °C

Le groupe d'Oshima et Utimoto¹⁴⁵ a mis au point une synthèse en deux étapes d'allylvinyléthers à partir d'éthers d'énols silylés (Schéma II-8). La première étape consiste en l'addition des alcools allyliques aux éthers d'énols silylés, en présence de N-iodosuccinimide pour former les acétals mixtes **407**. Les allylvinyléthers désirés **408** sont alors obtenus par élimination au butyllithium. Même des alcools tertiaires ont été transformés par cette méthode avec entre 42 et 60% de rendement.



¹⁴⁴ Bosch, M.; Schlaf, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5225-5227.

¹⁴⁵ Maeda, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2262-2263.

Le groupe de Nakai¹⁴⁶ a développé une méthode one-pot: échange d'éthers d'énols/réarrangement de Claisen. L'échange d'éthers d'énols cycliques est réalisé *in situ* et catalysé par un système Pd(II)/acide trifluoroacétique (Schéma II-9). Le réarrangement de Claisen subséquent est aussi catalysé par les sels de Pd(II) présents dans le milieu. Une diastéroselectivité élevée en faveur du produit *anti* est observée quelle que soit la géométrie de l'alcool allylique de départ.

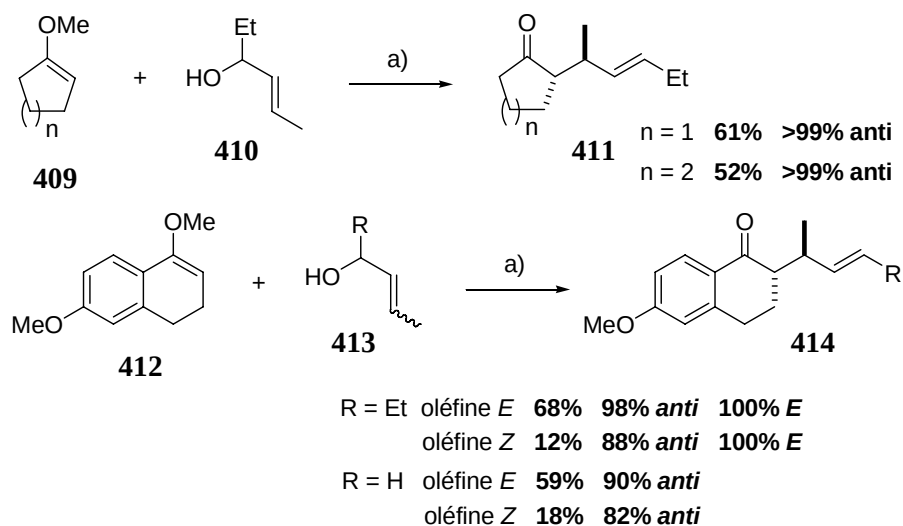


Schéma II-9 - Réactifs et conditions :

a) éther d'énol (1.2 éq.), PdCl₂(PhCN)₂ (10 mol%), CF₃CO₂H (10 mol%), toluène, t.a.

II.1.2. Les réactions d'oléfination

Trois réactifs différents ont été utilisés pour accomplir cette réaction d'oléfination : le réactif de Tebbe¹⁴⁷, les phosphonates pour la

¹⁴⁶ a) Sugiura, M.; Yanagisawa, M.; Nakai, T. *Synlett* **1995**, 447-448.

b) Sugiura, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett* **1996**, 37, 7991-7994.

¹⁴⁷ Tebbe, F.N.; Parshall, G.W.; Reddy, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611-3613.

réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth (EHW) et les ylures de phosphore pour la réaction de Wittig.

Grubbs et Evans¹⁴⁸ et le groupe de Bryson¹⁴⁹ ont décrit l'utilisation du réactif de Tebbe pour la transformation de *O*-allyl-esters **415** en allylvinyléthers **416** (Schéma II-10). L'oléfination est réalisée dans un mélange toluène-THF (3:1), en présence d'une quantité catalytique de pyridine.

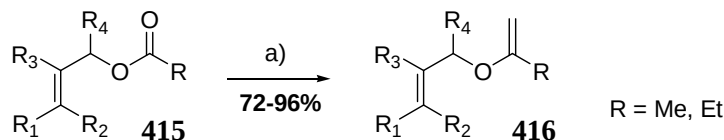


Schéma II-10 - Réactifs et conditions :
 a) (1.1 équ.), pyridine (12 mol%), toluène-THF (3:1), -40 °C puis t.a.

Cette méthode a été utilisée pour de nombreuses synthèses totales¹⁵⁰.

A partir de cétones aliphatiques, le groupe de Gilbert¹⁵¹ a mis au point la synthèse de divers allylvinyléthers en utilisant le diméthyl-diazométhylphosphonate (Schéma II-11).

¹⁴⁸ Pine, S.H.; Zahler, R.; Evans, D.A.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270-3272.

¹⁴⁹ Stevenson, J.W.S.; Bryson, T.A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3143-3146.

¹⁵⁰ Pour quelques exemples de synthèse totales utilisant le réactif de Tebbe, voir:

a) Kinney, W.A.; Coghlan, M.J.; Paquette, L.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7352-7360.

b) Paquette, L.A.; Sweeney, T.J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4487-4502.

c) Paquette, L.A.; Wang, T.-Z.; Vo, N.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1676-1683.

d) Paquette, L.A.; Sun, L.-Q.; Friedrich, D.; Savage, P.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8438-8450.

e) Godage, H.Y.; Fairbanks, A.J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7589-7593.

f) Wang, W.; Zhang, Y.; Zhou, H.; Blériot, Y.; Sinaÿ, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1053-1059.

¹⁵¹ Gilbert, J.C.; Weerasooriya, U.; Wiechman, B.; Ho, L. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 5003-5006.

La réaction est promue en milieu basique et, en présence de divers alcools allyliques, les allylvinyléthers désirés **419** sont formés. Les rendements varient avec la nature de l'alcool allylique : un substrat primaire fournit l'allylvinyléther avec 50 à 60% de rendement, un secondaire avec 43 à 46% et un tertiaire avec seulement 20%.

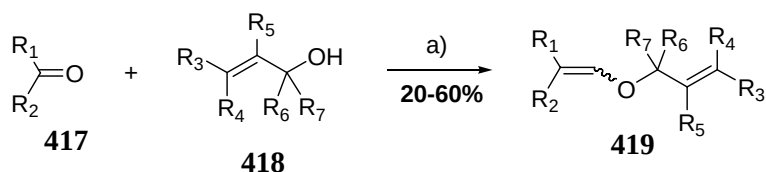


Schéma II-11 - Réactifs et conditions :

a) (MeO)₂P(O)CHN₂ (1.5 éq.), alcool allylique (excès), *t*BuOK (1.5 éq.), 0 °C

De son côté, le groupe de Kulkarni¹⁵² a utilisé la réaction de Wittig pour la transformation de divers aldéhydes et cétones en éthers d'énols **422** (Schéma II-12). L'oléfination de Wittig utilise le chlorure d'allyloxy- ou de crotyloxyméthylène triphénylphosphonium en présence de *tert*-butanolate de potassium.

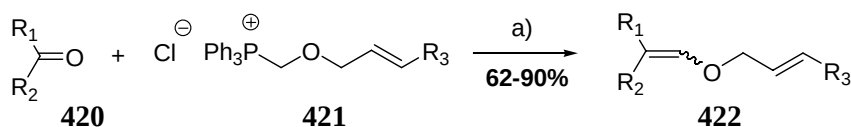


Schéma II-12 - Réactifs et conditions :

a) phosphonium (1.2 éq.), *t*BuOK (1.5 éq.), THF/*t*BuOH, 0 °C

Les réactions de Wittig et d'Emmons-Horner-Wadsworth ne sont guère utilisées pour la synthèse des allylvinyléthers car ces derniers sont obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères *Z/E* généralement inséparables.

¹⁵² Kulkarni, M.G.; Pendharkar, D.S.; Rasne, R.M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1459-1462.

II.1.3. Les séquences addition de vinyle/allyle masqué et élimination

Cette méthode consiste en l'addition d'un synthon vinyle ou allyle substitué portant un groupement qui sera facilement éliminé par la suite pour générer l'allylvinyléther désiré.

Dans cette optique, Coates et Curran¹⁵³ ont utilisé l' α -chloro- β -phénylsélénopropyl-éthyléther **424** (Schéma II-13). Après formation des énolates des cétones de départ **423**, le réactif **424** est additionné pour obtenir les adduits **425**, précurseurs pour l'élimination de sélénosé. Les α -éthoxyallylvinyléthers **426** initialement formés ne sont pas isolés car ils subissent le réarrangement de Claisen à température ambiante.

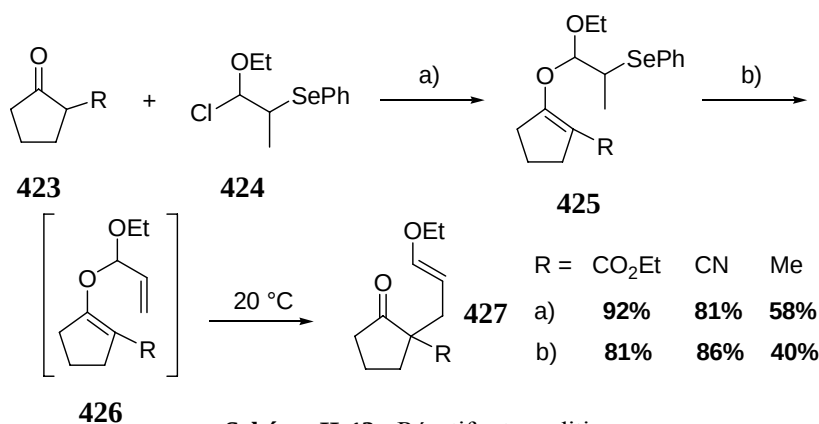


Schéma II-13 - Réactifs et conditions :

- a) **424** (1.25 éq.), DBU (1.5 éq.), HMPA (1 éq.), THF, t.a.
 b) 1. *m*-CPBA (1 éq.), DCM, -78 °C 2. Et₃N (2 à 4 éq.), 0 °C
 3. pentane, reflux

¹⁵³ Coates, R.M.; Rogers, B.D.; Hobbs, S.J.; Peck, D.R.; Curran, D.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1160-1170.

Dulcère et Rodriguez¹⁵⁴ ont appliqué une courte et originale séquence d'addition-élimination à des oléfines variées (Schéma II-14). En utilisant l'oxyde d'éthylène et du brome, les β,β' -dibromo-éthers **429** sont formés et, par élimination subséquente, ils fournissent les allylvinyléthers recherchés **430**.

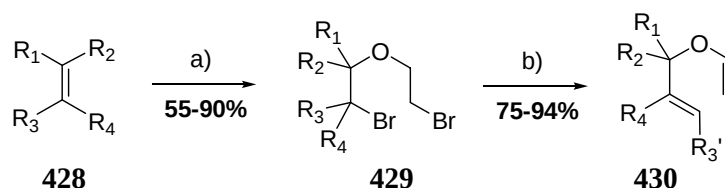


Schéma II-14 - Réactifs et conditions :

- a) $\triangle$ (excès), Br_2 (1.1 éq.), DCM, -80°C
 b) $t\text{BuOK}$ (2.5 éq.), 18-crown-6 (1.2 éq.), toluène, reflux

Au départ de divers alcools allyliques, le groupe de Yamamoto¹⁵⁵ a généré les allylvinyléthers correspondants en utilisant la *S*-vinyl-*N*-tosyl-sulfilimine **431** comme synthon vinyle (Schéma II-15). Par addition de Michael des alcools allyliques sur la sulfilimine, les adduits **433** sont formés et par décomposition thermique (β -élimination), les allylvinyléthers **434** sont formés.

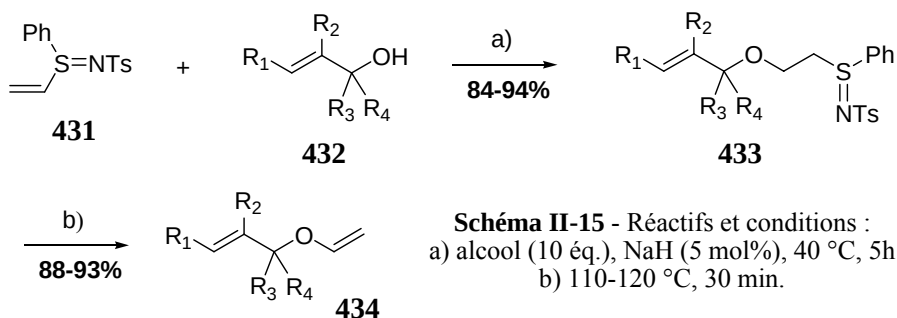


Schéma II-15 - Réactifs et conditions :
 a) alcool (10 éq.), NaH (5 mol%), 40°C , 5h
 b) $110-120^\circ\text{C}$, 30 min.

¹⁵⁴ Dulcère, J.P.; Rodriguez, J. *Synthesis* **1993**, 399-405.

¹⁵⁵ Yamamoto, T.; Fujita, S.; Sugawara, K.; Watanabe, T. *OPPI BRIEFS* **1995**, 27, 99-102.

II.1.4. La transformation des acétals

Il y a quelques années, Barbot et Miginiac¹⁵⁶ ont développé une méthode de transformation des acétals en vinyléthers correspondants (Schéma II-16). Traité par du trichlorure d'aluminium et de la triéthylamine, les acétals **435** génèrent à température ambiante les allylvinyléthers désirés avec d'assez bons rendements. Néanmoins, cette méthode a un inconvénient majeur : les allylvinyléthers **436** sont obtenus sous la forme d'un mélange Z/E inséparable.

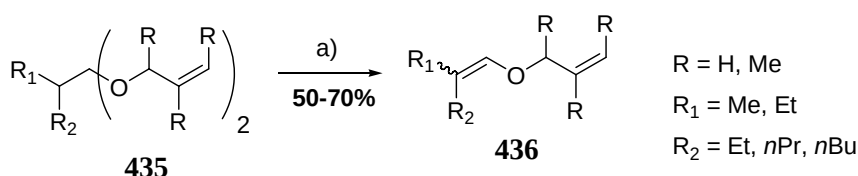


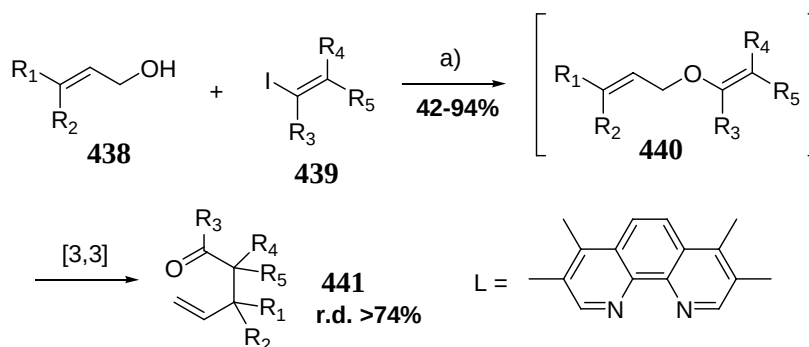
Schéma II-16 - Réactifs et conditions :
 a) AlCl₃ (2 éq.), Et₃N (4 éq.), Et₂O, t.a.

II.1.5. Le couplage au cuivre des vinylodures

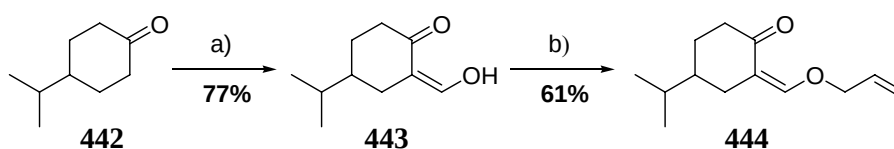
Plus récemment, le groupe de Buchwald¹⁵⁷ a mis au point un processus domino comprenant un couplage C-O catalysé au cuivre et un réarrangement de Claisen (Schéma II-17). Cette méthode débute avec les alcools allyliques **438** et les iodures vinyliques **439**; le couplage C-O est catalysé par un complexe du cuivre portant un ligand de type phénanthroline, aux alentours de 120 °C. Les allylvinyléthers formés *in situ* sont donc directement réarrangés pour générer les aldéhydes γ,δ-insaturés **441** correspondants.

¹⁵⁶ Barbot, F.; Miginiac, P. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1451-1457.

¹⁵⁷ Nordmann, G.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4978-4979.

**Schéma II-17** - Réactifs et conditions :a) CuI (10 mol%), L (20 mol%), CsCO₃ (1.5 éq.), *o*-xylène, 120 °C**II.1.6. La séquence α -formylation des cétones et O-allylation**

Au cours de leur synthèse formelle de l'érythrodiène et du spirojatamol¹⁵⁸, le groupe d'Eilbrach a du préparer l'allylvinyléther **444** (Schéma II-18). Après formylation de l'*iso*-propyl-cyclohexanone **442**, l'énol obtenu **443** est opposé à l'alcool allylique en milieu acide pour générer l'allylvinyléther désiré **444**.

**Schéma II-18** - Réactifs et conditions :a) NaH (1.1 éq.), HCO₂Et (1.2 éq.), Et₂O, t.a. puis H₃O⁺b) *p*-TsOH (10 mol%), alcool allylique (1.1 éq.), benzène, reflux

Cette séquence a aussi été utilisée par le groupe de Paquette lors de la synthèse de kaurènes¹⁵⁹.

¹⁵⁸ Sattelkau, T.; Eilbrach, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9647-9648.¹⁵⁹ Paquette, L.A.; Ladouceur, G. *Synthesis* **1992**, 185-192.

II.1.7. La réaction d'isomérisation des diallyl-éthers

Reuter et Salomon¹⁶⁰ furent les premiers à décrire une séquence « one-pot » d'isomérisation de diallyl-éthers couplé à un réarrangement de Claisen des allylvinyléthers formés *in situ* (Schéma II-19). Cette transformation est réalisée en présence de quantités catalytiques de dichlorure de tris(triphénylphosphine)ruthénium à 200 °C en tube scellé.

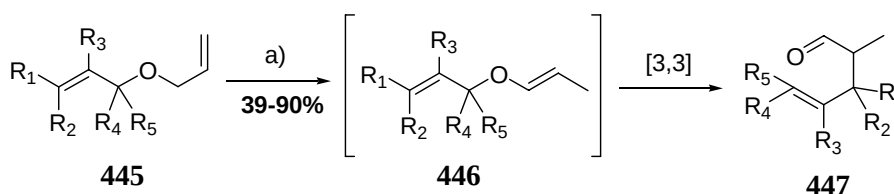
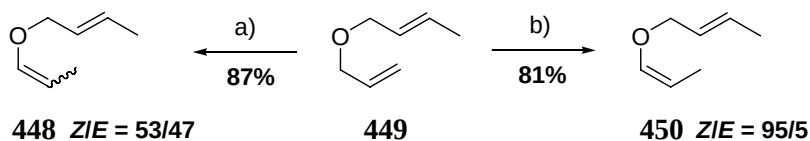


Schéma II-19 - Réactifs et conditions :
 a) RuCl₂(PPh₃)₃ (0.1 mol%), tube scellé, 200 °C

Cette méthode a été employée avec succès par le groupe de Tsuji durant leur synthèse de la dihydrojasmonone¹⁶¹.

Plus récemment, Frauenrath et ses collaborateurs¹⁶² ont rapporté l'utilisation d'un complexe de nickel pour effectuer cette isomérisation (Schéma II-20). Le complexe de nickel formé *in situ* permet l'isomérisation avec une sélectivité élevée en faveur de la double liaison Z.



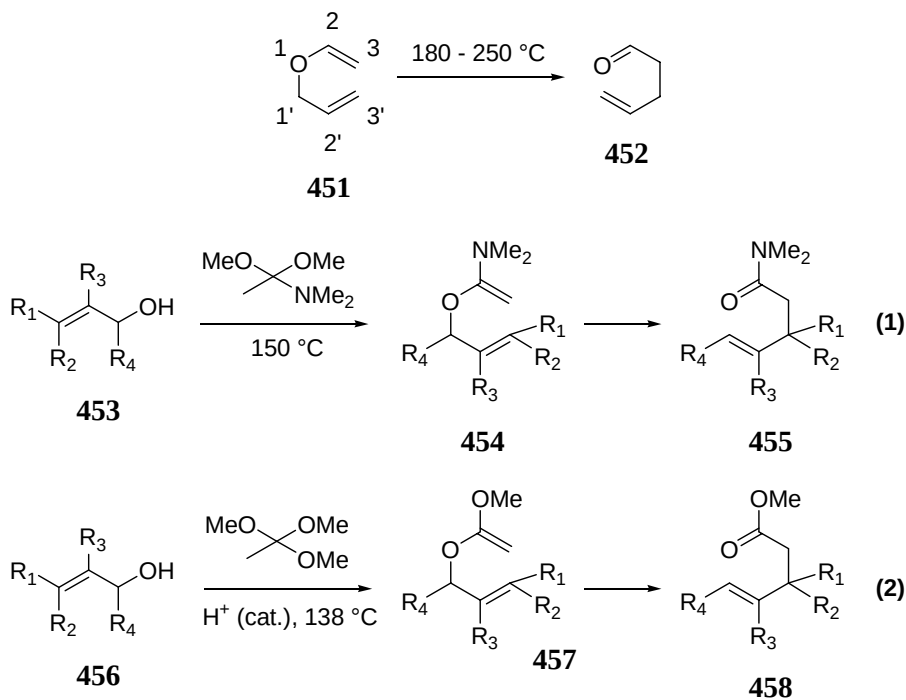
¹⁶⁰ Reuter, J.M.; Salomon, R.G. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3360-3364.

¹⁶¹ Tsuji, J.; Kobayashi, Y.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 39-40.

¹⁶² Wille, A.; Tamm, S.; Frauenrath, H. *Synthesis* **1998**, 305-308.

Schéma II-20 - Réactifs et conditions :a) $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (4 mol%), LiBHET_3 (4 mol%), tube scellé, 200 °Cb) NiCl_2dppb (4 mol%), LiBHET_3 (4 mol%), THF, reflux**II.1.8. Le réarrangement de Claisen et ses variantes**

De nombreuses variantes du réarrangement de Claisen ont vu le jour et possèdent un potentiel synthétique important. Ces variantes ont été développées afin de permettre d'effectuer ce type de réarrangement sigmatropique [3,3] dans des conditions plus douces (Schéma II-21). Les substrats de ces réarrangements sont des allylvinyléthers substitués en position 2 et leurs synthèses sont assez simples. Les produits obtenus sont des dérivés d'acides carboxyliques qui, dans notre cas, devraient être transformés ultérieurement en aldéhyde.



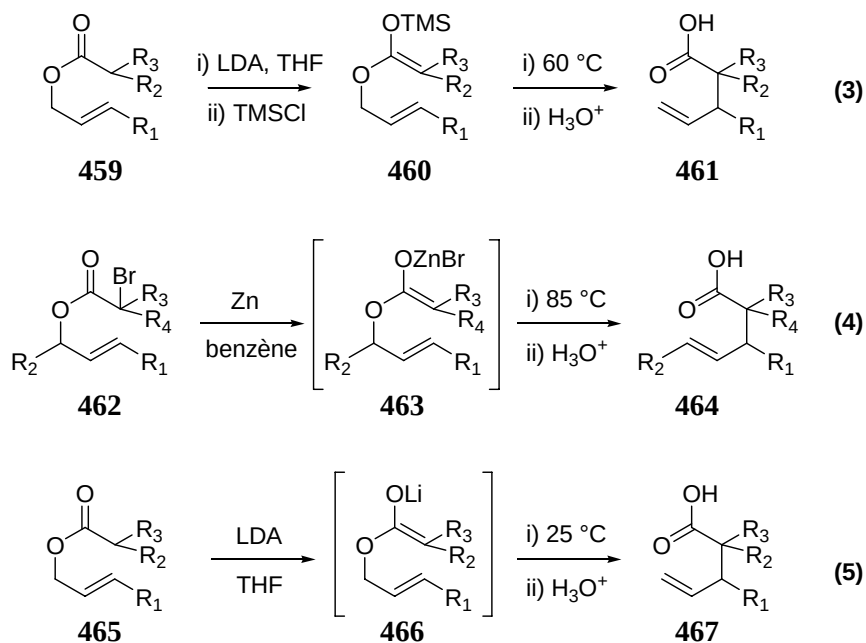


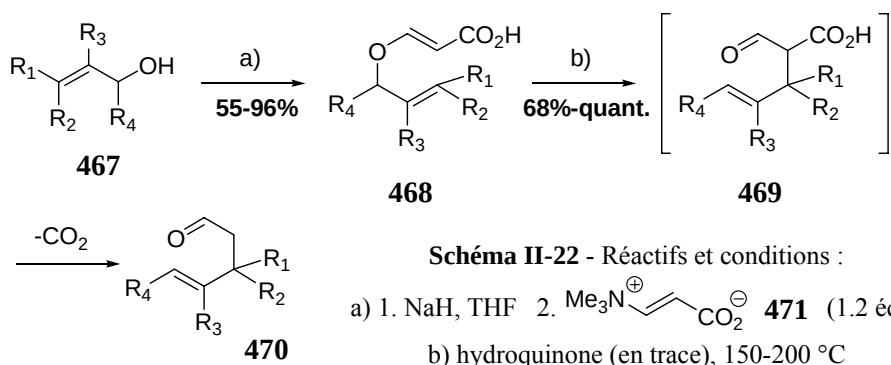
Schéma II-21 (suite)

- (1) réarrangement d'Eschenmoser¹⁶³ (1964)
 (2) réarrangement de Johnson¹⁶⁴ (1970)
 (3) réarrangement d'Ireland¹⁶⁵ (1972)
 (4) réarrangement Reformatsky-Claissen¹⁶⁶ (1972)
 (5) réarrangement Oxy-Claissen¹⁷⁰ (1972)

- ¹⁶³ a) Wick, A.E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425-2429.
 b) Wick, A.E.; Felix, D.; Gschwend-Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 1030-1042.
¹⁶⁴ Johnson, W.S.; Werthemann, L.; Bartlett, W.R.; Brocksom, B.J.; Li, T.-T.; Faulkner, D.J.; Petersen, M.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741-743.
¹⁶⁵ a) Ireland, R.E.; Mueller, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897-5898.
 b) Ireland, R.E.; Willard, A.K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 46, 3975-3978.
 c) Ireland, R.E.; Willard, A.K.; Mueller, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868-2877.
¹⁶⁶ Baldwin, J.E.; Walker, J.A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 117-118.

Quelques années plus tard, une autre modification du réarrangement de Claisen a été développée par le groupe de Büchi¹⁶⁷. Les allylvinyldéters **468**, précurseurs du réarrangement de Claisen, sont synthétisés à partir des alcools allyliques correspondants et de la bétaine **471** (Schéma II-22).

Le réarrangement s'effectue par chauffage à 150-200 °C en présence de traces d'hydroquinone. Après décarboxylation *in situ*, les aldéhydes γ,δ -insaturés désirés **470** sont obtenus.



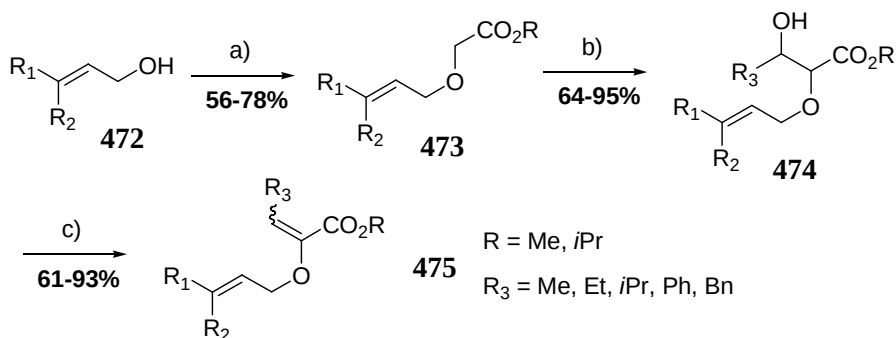
Lors de ces dernières années, le groupe de Hiersemann a mis au point la synthèse d'allylvinyldéters hautement substitués¹⁶⁸ **475** possédant un ester en position 2 (Schéma II-23). Ces substrats sont particulièrement intéressants car leur réarrangement, en présence de bisoxazolines de Cu(II), est dirigé par chélation et donne de bons excès énantiomériques^{169,170} (voir Schéma II-76).

¹⁶⁷ Büchi, G.; Vogel, D.E. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5406-5408.

¹⁶⁸ Hiersemann, M. *Synthesis* **2000**, 1279-1290.

¹⁶⁹ Abraham, L.; Czerwonka, R.; Hiersemann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4700-4703

¹⁷⁰ Helmboldt, H.; Hiersemann, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4031-4038.

**Schéma II-23** - Réactifs et conditions :

- a) 1. NaH (2 éq.) puis $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (1 éq.), THF, t.a.
 2. DMAP (5 mol%), DCC (1.1 éq.), ROH (2 éq.), 0 °C puis t.a.
 b) LDA (1.2 éq.) puis R_3CHO (1.3-2.0 éq.), THF, -78 °C
 c) 1. Et_3N (1.3 éq.), MsCl (1.2 éq.), DCM, 0 °C 2. DBU (3 éq.), THF, t.a.

II.2. Le réarrangement de Claisen

Depuis sa découverte il y a près d'un siècle¹⁷¹, le réarrangement de Claisen est devenu l'un des outils les plus puissants pour former stéréosélectivement des liens C-C. Le vif intérêt des chimistes pour cette réaction se traduit par le grand nombre de variantes développées - quelques-unes sont présentées dans le schéma II-21 mais, par la suite, nous focaliserons notre attention sur le réarrangement de Claisen en lui-même et aussi par l'innombrable quantité de publications dans lesquelles le réarrangement de Claisen représente l'étape-clef de l'approche synthétique¹⁷².

¹⁷¹ Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, 45, 3157- 3166.

¹⁷² Pour de bonnes revues récentes sur le réarrangement de Claisen, voir :
 a) "Recent advances in asymmetric [3,3]-sigmatropic rearrangements" Nubbemeyer, U. *Synthesis* **2003**, 961-1008,
 b) "Claisen rearrangement over the past nine decades." Martin Castro, A.M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939-3002, et les références citées.

Le terme « réarrangement de Claisen » était au départ utilisé pour les réarrangements d'allyl-aryléthers, générant les phénols *ortho*- et parfois *para*-substitués **478** et **481** (Schéma II-24). Ensuite, l'utilisation de ce terme a été élargie à tous les réarrangements d'allyl-vinyléthers, qui furent alors classifiés comme des réarrangements sigmatropiques [3,3]¹⁷³.

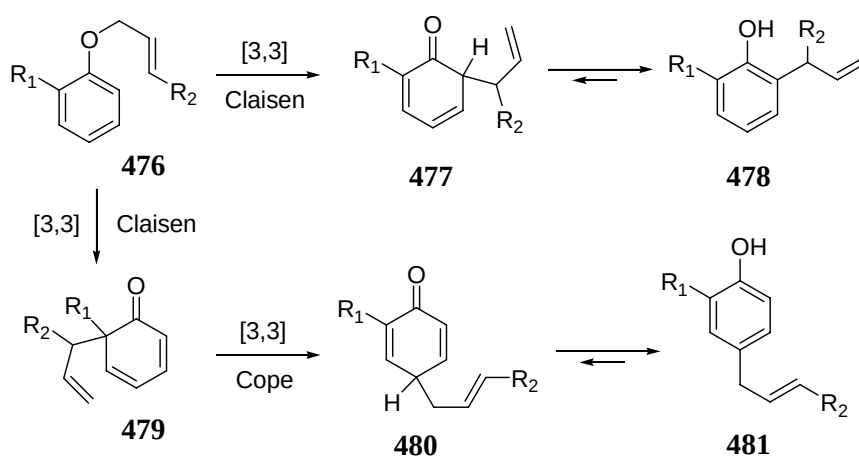


Schéma II-24

II.2.1. Les aspects mécanistiques et cinétiques

Au début, ces réarrangements étaient considérés comme étant synchrones et passant par des états de transition aromatiques (Schéma II-25). Ces états de transition seraient formés par la combinaison des recouvrements σ et π des orbitales atomiques 2p des carbones des deux fragments allyliques.

¹⁷³ Woodward, R.B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781-853.

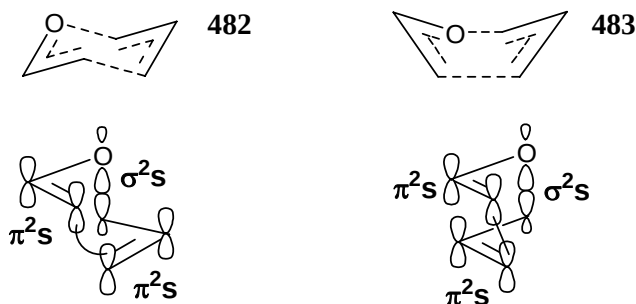


Schéma II-25

Les états de transition pseudochoaise **482** et pseudobateau **483** sont les deux seuls permis par les règles de Woodward-Hoffmann¹⁷⁸. Ils correspondent à un processus *supra-supra*. En outre, il a été admis que les réarrangements de Claisen passent par un état de transition pseudochoaise¹⁷⁴.

Les réarrangements de Claisen sont donc des réactions péricycliques¹⁷⁵, avec 6 électrons en mouvement. Les études pour comprendre la nature exacte et la géométrie de l'état de transition continuent à l'heure actuelle et, malgré de nombreux calculs théoriques¹⁷⁶, il n'existe toujours pas de preuves absolues en faveur de l'une ou l'autre structure de l'état de transition (Schéma II-26).

- ¹⁷⁴ a) Doering, W.v.E.; Roth, W.R. *Tetrahedron* **1962**, 18, 67-74.
 b) Frater, G.; Habich, A.; Hansen, H.-J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 335-361.
- ¹⁷⁵ a) Doering, W.v.E.; Toscano, V.G.; Beasley, G.H. *Tetrahedron* **1971**, 27, 5299-5306.
 b) Dewar, M.J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 209-219.
- ¹⁷⁶ a) Vance, R.L.; Rodan, N.G.; Houk, K.N.; Jensen, F.; Borden, W.T.; Komornicki, A.; Wimmer, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2314-2315.
 b) Dewar, M.J.S.; Jie, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 511-516.
 c) Wiest, O.; Black, K.A.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10336-10337.
 d) Khaledy, M.M.; Kalani, M.Y.S.; Khuong, K.S.; Houk, K.N.; Aviyente, V.; Neier, R.; Soldermann, N.; Velker, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 572-577.

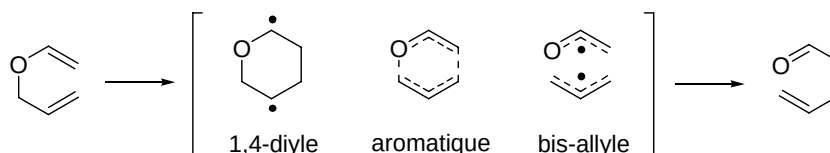


Schéma II-26

En outre, bien qu'un grand nombre d'études expérimentales basées sur des effets isotopiques aient été accomplies¹⁷⁷, les prédictions qui en sont ressorties et les études théoriques n'ont jamais pu s'accorder pour obtenir une description précise et générale de la géométrie du réarrangement de Claisen. Toutefois, ces études d'effets isotopiques ont montré un état de transition précoce¹⁷⁸ dans lequel la rupture de la liaison C-O est en avance sur la formation de la liaison C-C¹⁷⁹.

Dès lors, bien qu'un grand nombre de mécanismes restent applicables, un mécanisme concerté non synchrone est généralement postulé. En effet, le transfert de chiralité du réactif vers le produit, observé dans de nombreuses réactions, permet de postuler un état de transition fermé et donc de pencher vers un mécanisme concerté.

- ¹⁷⁷ a) Schuler, F.W.; Murphy, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3155-3159.
 b) McMichael, K.D.; Korver, G.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2746-2747.
 c) Gajewski, J.J.; Conrad, N.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 2747-2748.
 d) Meyer, M.P.; DelMonte, A.J.; Singleton, D.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10865-10874.
- ¹⁷⁸ a) Hammond, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334-338.
 b) Jencks, W.P. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 161-169.
- ¹⁷⁹ a) Gajewski, J.J.; Conrad, N.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6693-6704.
 b) Gajewski, J.J.; Emrani, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5733-5734.

II.2.2. Les facteurs influençant la vitesse de réaction

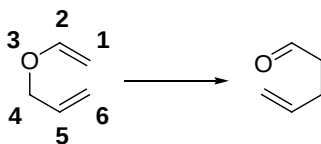
Le réarrangement de Claisen est le plus couramment réalisé thermiquement, sous (très) hautes températures, et est assez lent à pression ambiante. La volonté des chercheurs de trouver une alternative à la procédure thermique a mis en évidence plusieurs facteurs qui peuvent influencer la vitesse de réaction du réarrangement de Claisen. Ceux-ci sont: la nature des substituants et leurs positions sur le système [3,3], la présence ou non de charges partielles et les différents catalyseurs utilisés. Certains autres facteurs, moins courants tels que la pression, la polarité du solvant, l'addition d'eau ou l'utilisation des micro-ondes ont aussi été rapportés.

II.2.2.1. L'influence des substituants

De nombreuses études ont été réalisées pour déterminer les effets inductifs et mésomères des groupements attracteurs et donneurs en fonction de leurs positions sur le système [3,3]. Le tableau II-1 reprend qualitativement les effets de substituants décrits dans la littérature.

Le groupe de Carpenter a étudié l'effet d'un groupement cyano sur différentes positions sur l'allylvinyléther¹⁸⁰. Dans le cas des substitutions en C-2 (k_{rel} 111), C-4 (k_{rel} 270) et C-5 (k_{rel} 15,6), une accélération du réarrangement est remarquée alors qu'en C-1 et C-6, un ralentissement se fait ressentir. Malheureusement, le groupement cyano ne convient pas très bien pour comparer ces résultats aux calculs théoriques car ce n'est pas seulement un groupe capteur, mais aussi un groupe capable de stabiliser les radicaux dans l'état de transition.

¹⁸⁰ Burrows, C.J.; Carpenter, B.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6983-6984 et 6984-6986.



Accélération par un groupe donneur

Position	Groupe
1	-O, -NH ₂ , -F, -CH ₃
2	-OTMS, -CHSO ₂ Ph, -F, -CH ₃
4	-CH ₃ , -OCH ₃
6	-CH ₃ , -OCH ₃

Ralentissement par un groupe donneur

Position	Groupe
5	-CH ₃ , -OCH ₃

Accélération par un groupe capteur

Position	Groupe
2	-CN, -CO ₂ [⊖] , -CO ₂ CH ₃ , -CF ₃
4	-CN, -CF ₃
5	-CN

Ralentissement par un groupe capteur

Position	Groupe
1	-CN, -CO ₂ CF ₃
6	-CN

Tableau II-1

Pour obtenir un résultat plus précis, le groupe de Gajewski a étudié l'influence d'un groupement trifluorométhyle en positions C-2 et C-4¹⁸¹. En effet, le groupe CF₃ n'a pas d'effet mésomère.

¹⁸¹ Gajewski, J.J.; Gee, K.R.; Jurayj, J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1813- 1822.

Dans ce cas, une accélération est obtenue avec le substituant en C-2 (k_{rel} 73) mais en C-4, aucune influence sur la vitesse de réaction n'est observée. De la même manière, il a aussi été rapporté¹⁸² que le groupe CF_3 n'a pas d'influence en position C-1. Tandis qu'un atome de fluor en positions C-1 et C-2 accélère le réarrangement. Il semble que cette dernière approche soit un peu plus correcte car récemment, quelques calculs théoriques sur les groupes cyano, amino et trifluorométhyle, coïncidant avec les résultats expérimentaux, ont été rapportés¹⁸³.

Les effets des substituants oxygénés ont été largement étudiés par les groupes de Curran^{158,184} et de Houk¹⁸⁵. Un groupement oxygéné en position C-4 et C-6 accélère fortement le réarrangement. Pour expliquer cela, il a été proposé une stabilisation $\pi \rightarrow \sigma^*$ par « effet anomérique vinylogue » de la liaison O-3-C-4 (Schéma II-27). L'état de transition du réarrangement de Claisen (2) pourrait donc être considéré de la même manière que la résonance extrême de l'effet anomérique vinylogue (1).

Ce modèle correspond bien à un état de transition précoce dans lequel la liaison qui se casse est en avance sur celle qui se forme. De cette manière, les substituants oxygénés en C-4 et en C-6 doivent diminuer l'énergie d'activation de l'état de transition en rendant la liaison O-3-C-4 plus facile à casser. En conséquence, une accélération du réarrangement est obtenue.

¹⁸² Cooper, J.A.; Olivares, C.M.; Standford, G. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4887- 4891.

¹⁸³ Avijente, V.; Houk, K.N. *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 383-391.

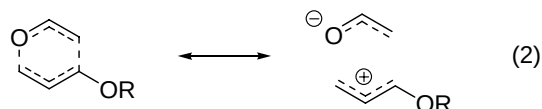
¹⁸⁴ Curran, D.P.; Suh, Y.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5002-5004.

¹⁸⁵ Yoo, H.Y.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2877-2884.



(1)

Schéma II-27



(2)

En outre, la vitesse de réarrangement de ces allylvinylléthers substitués en C-4 et C-6 par un groupe oxygéné augmente avec la polarité du solvant et encore plus s'il s'agit d'un solvant protique. Cette observation suggère un caractère dipolaire assez marqué dans l'état de transition (Schéma II-28). En effet, la délocalisation partielle d'une paire électronique de l'oxygène pourrait former un dipôle énolate-oxonium.

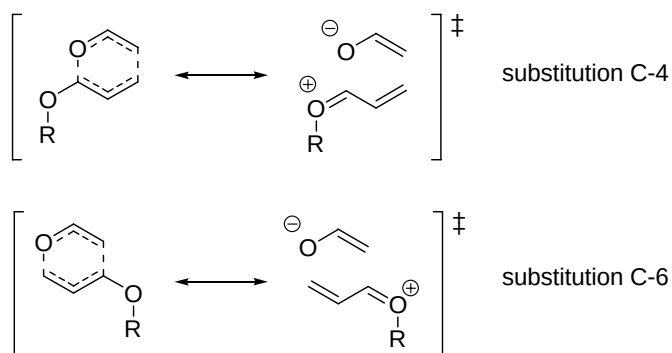


Schéma II-28

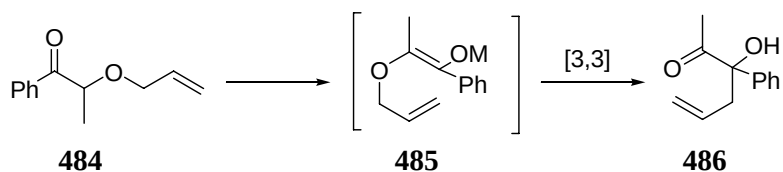
A propos de l'encombrement stérique, seules quelques études ont été réalisées¹⁸⁶. Différents groupes alkyles ont été utilisés car leur influence sur la géométrie et la structure électronique de l'état de transition est assez

¹⁸⁶ Wilcox, C.S.; Babston, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6636-6642.

faible. Les résultats expérimentaux ont montré que l'augmentation de l'encombrement stérique des substituants en C-5 provoque une accélération de la vitesse de réaction.

II.2.2.2. L'influence des charges

Se basant sur les résultats obtenus avec les groupements donneurs et capteurs, quelques groupes ont étudié l'effet d'une charge négative sur la vitesse du réarrangement sigmatropique [3,3]. L'exemple le plus connu est sans aucun doute le réarrangement de Claisen oxy-anionique. Les études¹⁸⁷ ont montré que le choix de la base utilisée pour la déprotonation de la cétone **484** est déterminant (Schéma II-29- Tableau II-2). En effet, l'accélération de la vitesse de réaction est fonction du caractère donneur du groupe OM de l'énolate **485** formé.

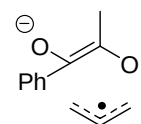


Solvant	M	temp (°C)	t _{1/2} (h)
toluène	K	-23	3.3
toluène	Na	0	2.6
toluène	Li	+96	1.1
THF	K	-23	<0.1
THF	Na	-23	2.4
THF	Li	+67	1.3

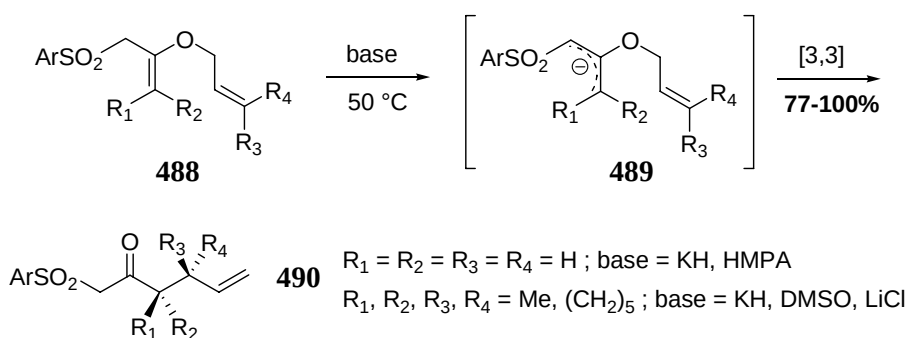
Schéma II-29 - Tableau II-2

¹⁸⁷ Koreeda, M.; Luengo, J.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5572-5573.

Cette accélération de la vitesse de réaction démontre l'influence du contre-ion dans l'état de transition. Comme on l'a déjà vu, le réarrangement passe par un état de transition précoce qui peut être représenté par la paire de radicaux **487** formée par la rupture de la liaison O-3-C-4 (Schéma II-30). Dans le cas du réarrangement de Claisen oxy-anionique, un radical allyle et un radical anion oxy-oxallyle particulièrement stable sont formés. En conséquence, cette stabilisation de l'état de transition provoque une forte accélération du réarrangement.

**487****Schéma II-30**

Un autre moyen d'accélérer ce réarrangement, développé par le groupe de Denmark¹⁸⁸, consiste à placer un groupement sulfone en position C-2 (Schéma II-31). Une augmentation de vitesse d'un facteur 300 a été rapportée; elle est attribuée à la stabilisation, par la sulfone, du carbanion **489** formé. En outre, cette méthode permet de former des cétones **490** possédant deux carbones quaternaires adjacents, et ce, avec un bon rendement.

**Schéma II-31**

¹⁸⁸ a) Denmark, S.E.; Harmata, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4972-4974.
 b) Denmark, S.E.; Harmata, M.A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1543-1546.
 c) Denmark, S.E.; Harmata, M.A.; White, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8878-8891.

Une accélération très importante a également été observée lors de l'utilisation des sels de sodium des carbométhoxyhydrazones¹⁸⁹. Le réarrangement des allylvinyléthers chargés **496** se déroule 200 fois plus vite que celui des carbonyles **491** correspondants (Schéma II-32). De nouveau, ce réarrangement permet la formation de deux carbones quaternaires adjacents avec de très bons rendements.

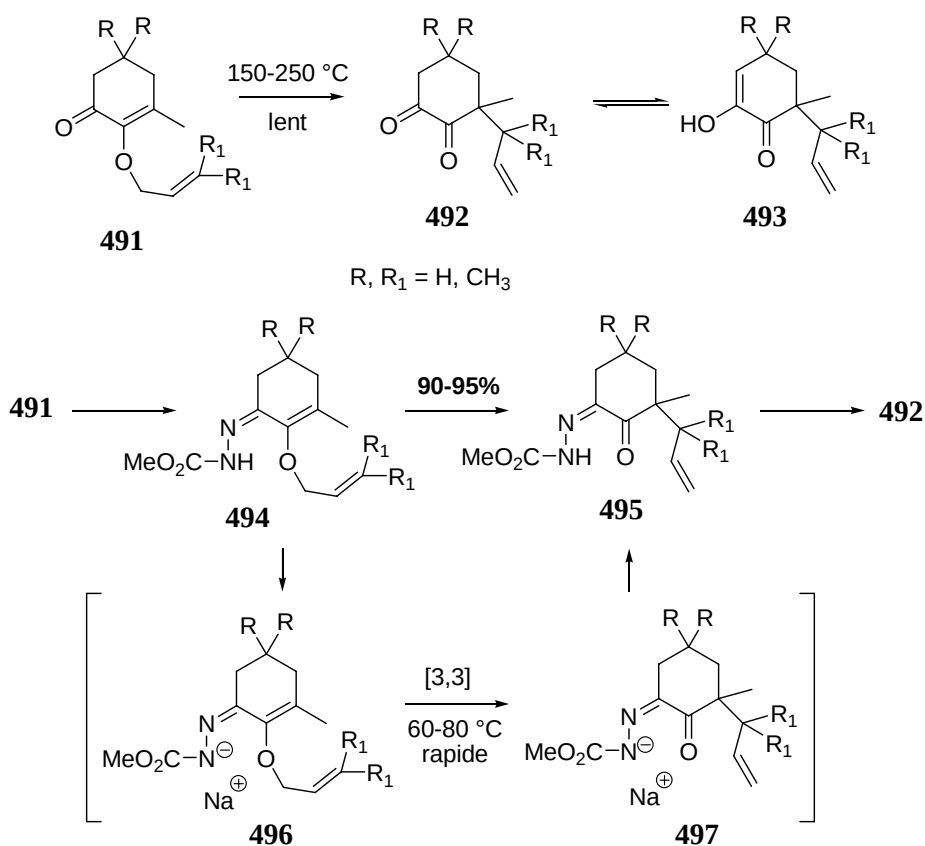


Schéma II-32

¹⁸⁹ Ponaras, A.A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3866- 3868.

Quant au groupe de Bellus, il a découvert et étudié une variante « cétène » du réarrangement de Claisen¹⁹⁰ (Schéma II-33). Les intermédiaires 1,3-dipolaires **500** sont supposés être les précurseurs du réarrangement de Claisen.

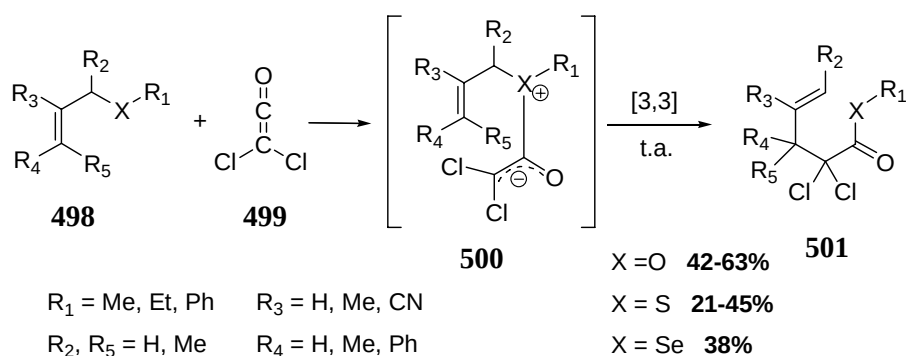


Schéma II-33

La transposition allylique se produit à température ambiante mais fournit les produits **501** avec des rendements assez moyens. Cette variante est néanmoins fort utilisée, notamment pour la synthèse de lactones de taille moyenne **505** (Schéma II-34).

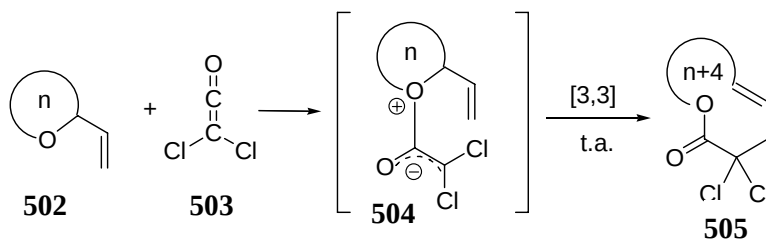


Schéma II-34

¹⁹⁰ a) Malherbe, R.; Bellus, D. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3096-3099.
b) Malherbe, R.; Bellus, D.; Rist, G. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 860-869.
c) Nubbemeyer, U.; Oehrlein, R.; Gonda, J.; Ernst, B.; Bellus, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1465-1467.
d) Ernst, B.; Gonda, J.; Jeschke, R.; Nubbemeyer, U.; Oehrlein, R.; Bellus, D. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 876-891.

II.2.2.3. L'influence des catalyseurs

Bien qu'aujourd'hui encore, le réarrangement de Claisen soit souvent réalisé de manière thermique, de nombreux catalyseurs ont été testés afin de promouvoir cette transformation dans des conditions plus douces. La vaste majorité des catalyseurs utilisés possède une forte affinité pour l'oxygène et la coordination de celui-ci par le métal crée une charge partielle dans le système [3,3]. Ainsi, l'énergie d'activation du réarrangement est diminuée et la réaction peut être jusqu'à 10^{10} fois plus rapide.

Tout d'abord, c'est le réarrangement des allyl-aryléthers catalysé par le trichlorure de bore, qui a été rapporté¹⁹¹. Cette transposition allylique génère un mélange des *o*- et *p*-allyl-phénols **507** et **508** (Schéma II-35) avec une plus forte tendance pour le produit *para* qu'en conditions thermiques.

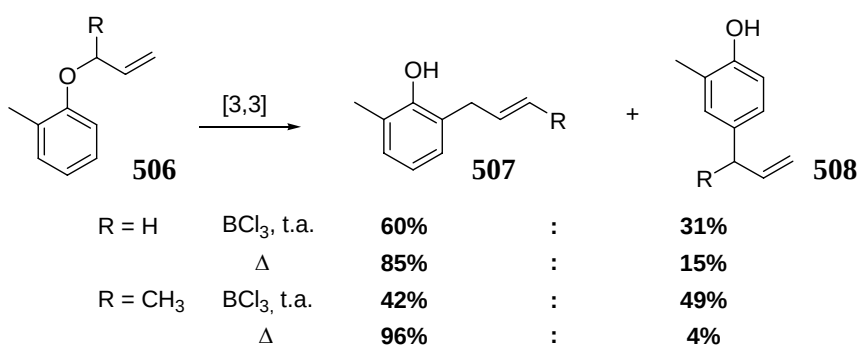


Schéma II-35

Cette méthode est donc limitée aux substrats *para*-substitués; toutefois, de bons résultats ont été obtenus¹⁹² avec BCl₃ sur des composés de ce genre qui, en conditions thermiques, se décomposent.

¹⁹¹ Borgulya, J.; Madeja, R.; Fahrni, P.; Hansen, H.-J.; Schmid, H.; Barner, R. *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 14-75.

¹⁹² Kozikowski, A.L.; Sugiyama, K.; Huie, E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3381-3384.

Les chlorures d'alkylaluminium ont également été utilisés pour le réarrangement de Claisen aromatique¹⁹³ qui s'effectue à température ambiante, en présence d'un excès de diéthyl- ou de diisobutyl-aluminium (Schéma II-36). Dans ce cas, l'*ortho*-allylphénol **511** est obtenu exclusivement. De plus, cette méthode tolère une grande variété de substituants sur le noyau aromatique.

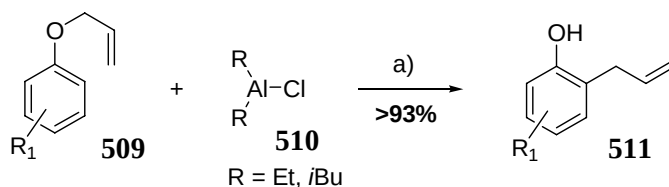


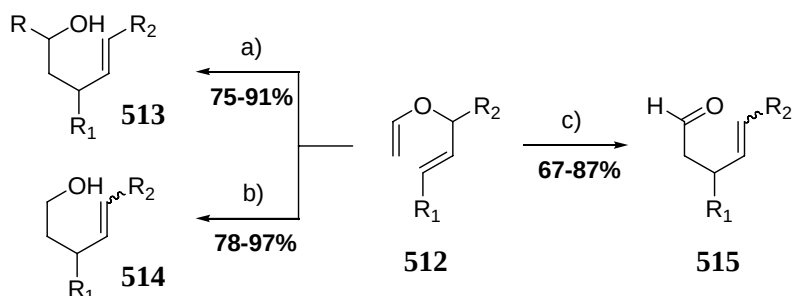
Schéma II-36 - Réactifs et conditions :
a) chlorure d'aluminium (excès), hexane, t.a.

Il existe peu d'exemples dans la littérature de réarrangement de Claisen aliphatique catalysé par des acides de Lewis centrés sur l'aluminium. Néanmoins, le réarrangement de quelques allylvinyléthers a été rapporté par le groupe de Nozaki¹⁹⁴ (Schéma II-37). En présence de trialkylalane, l'aldéhyde formé subit l'addition nucléophile d'un groupe alkyle ou d'un hydruure et les alcools secondaires ou primaires correspondants **513** et **514** sont formés. Par contre, en utilisant Et_2AlSPh ou le système $\text{Et}_2\text{AlCl}/\text{PPh}_3$, les aldéhydes **515** sont isolés avec de bons rendements.

¹⁹³ Sonnenberg, F.M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3166-3167.

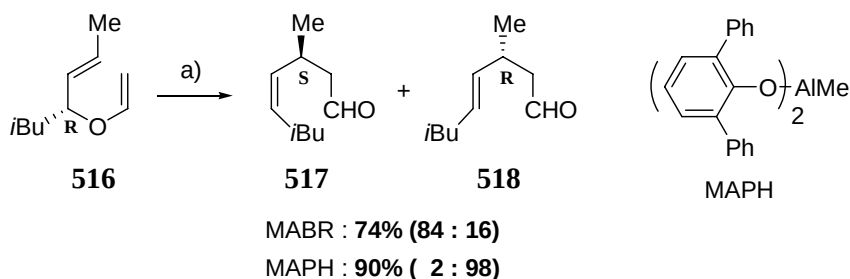
¹⁹⁴ a) Takai, A.; Mori, I.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3985-3988.

b) Takai, A.; Mori, I.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 446-451.

**Schéma II-37** - Réactifs et conditions :

- a) Me_3Al ou Et_3Al (2.2 éq.), DCE, t.a.
 b) $i\text{Bu}_3\text{Al}$ ou $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ (2.2 éq.), DCE, t.a.
 c) Et_2AlSPh (2.5 éq.) ou Et_2AlCl (2 éq.)/ PPh_3 (2.2 éq.), DCM, t.a.

Un peu plus tard, le groupe de Yamamoto a décrit l'utilisation de catalyseurs à l'aluminium hautement encombrés¹⁹⁵. Les produits obtenus lors du réarrangement démontrent la présence d'un contrôle stéréochimique important dans l'état de transition (Schéma II-38). Par exemple, l'utilisation de MABR, le plus encombrant des deux catalyseurs, conduit à une interaction stérique 1,2 si importante (**519b**) que le positionnement du substituant en axial est préféré (**519a**). De plus, le réarrangement se déroule avec un assez bon transfert de chiralité (74 à 78%).

**Schéma II-38**

¹⁹⁵ a) Maruoka, K.; Nonoshita, K.; Banno, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7922-7924.
 b) Nonoshita, K.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 541-545.

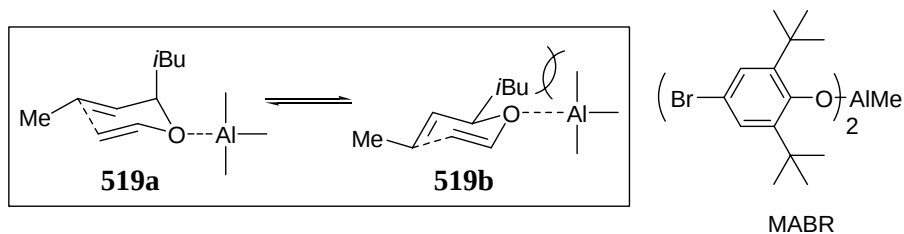


Schéma II-38 (suite) - Réactifs et conditions :
 a) MABR (2éq.), -78 °C ou MAPH (2 éq.), -20 °C

Dans le cas de composés portant deux fragments allyles¹⁹⁶, l'utilisation de ces deux catalyseurs résulte dans un contrôle régiochimique inverse de celui obtenu en conditions thermiques (Schéma II-39).

Sous conditions thermiques, le réarrangement s'effectue en impliquant le fragment allyle le moins substitué tandis qu'en présence de ces catalyseurs encombrés, le système essaie de minimiser les interactions stériques avec l'aluminium. En conséquence, le réarrangement impliquera le fragment allyle le plus substitué.

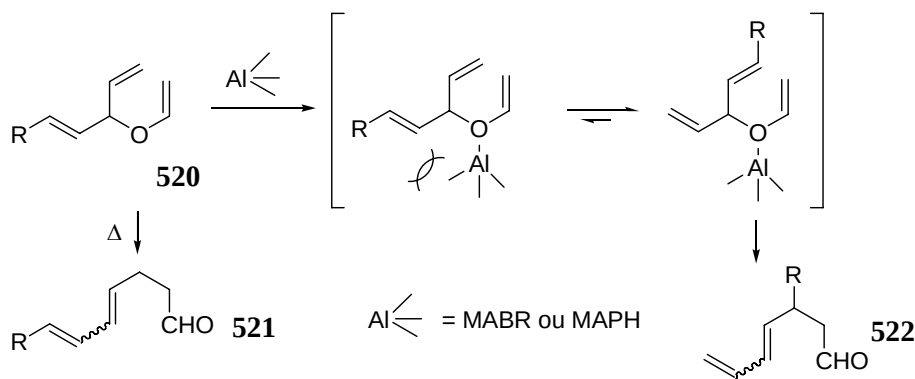


Schéma II-39

¹⁹⁶ a) Maruoka, K.; Banno, H.; Nonoshita, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1265-1266.
 b) Nonoshita, K.; Banno, H.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 316-322.

Le palladium(II) a aussi été utilisé pour catalyser le réarrangement de Claisen. Le schéma II-40 reprend quelques allylvinyléthers substitués qui réagissent à t.a. en présence d'une quantité catalytique de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ ¹⁹⁷. Pour éviter une coordination irréversible de la partie vinyle par le palladium, il est nécessaire que celle-ci soit substituée. Dans ces conditions, les cétones correspondantes sont obtenues avec des rendements moyens à très bons.

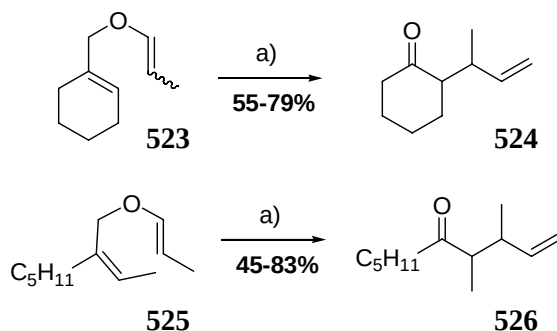


Schéma II-40 - Réactifs et conditions :
a) $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (10 mol%), toluène, t.a., 30 min.

Ce catalyseur au palladium a également été rapporté comme étant actif pour le réarrangement des allylvinyléthers hautement substitués de Hiersemann¹⁹⁸. La réactivité de ces allylvinyléthers **527** dépend de la position du groupe R_1 (Schéma II-41). En effet, l'isomère (*E,E*) réarrange à température ambiante tandis que le réarrangement de l'isomère (*Z,E*) nécessite de chauffer à 150 °C malgré la présence du catalyseur.

¹⁹⁷ a) Van der Baan, J.L.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6267-6270.
b) Sugiura, M.; Nakai, T. *Chem. Lett.* **1995**, 697-698.

¹⁹⁸ Hiersemann, M. *Synlett* **1999**, 1823-1825.

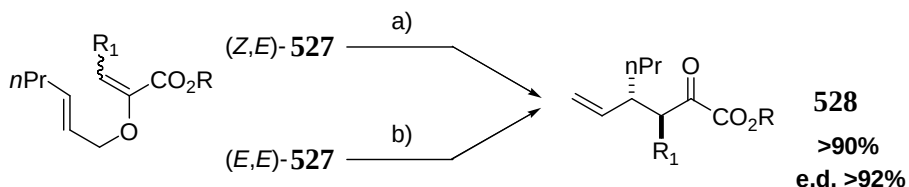


Schéma II-41 - Réactifs et conditions :
 a) $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (5 mol%), toluène, t.a., 24h
 b) $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (5 mol%), toluène, 150 °C, 3h

D'autres acides de Lewis, tels que ZnCl_2 , TiCl_4 et AgBF_4 , ont aussi été étudiés dans le contexte du réarrangement de Claisen. Cependant, les accélérations obtenues sont faibles et/ou les rendements médiocres¹⁹⁹. Cela est probablement dû à l'instabilité des produits réarrangés en présence de ces acides de Lewis très forts.

Quelques exemples de catalyseurs moins classiques ont été décrits ces dernières années pour le réarrangement de Claisen. Le premier est le triflate d'ytterbium utilisé pour le réarrangement d'allyl-aryléthers **529** (Schéma II-42). L'augmentation de la vitesse de réaction est encore plus évidente lorsque le fragment allyle est substitué²⁰⁰.

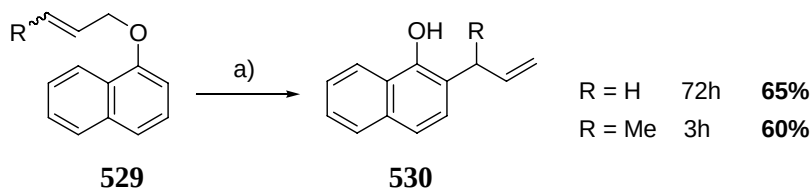


Schéma II-42 - Réactifs et conditions :
 a) $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (10 mol%), CH_3CN , reflux

¹⁹⁹ Pour une bonne revue reprenant les anciens essais catalytiques, voir :
 Lutz, R.P. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205-247.

²⁰⁰ Scharma, G.V.M.; Ilangoan, A.; Sreenivas, P.; Mahalingam, A.K. *Synlett* **2000**, 615-618.

Divers sels d'euprium ont aussi été rapportés comme catalyseurs du réarrangement de Claisen de l'allyl-aryléther **531**²⁰¹. Dans des conditions très douces, les *o*- et *p*-phénols **532** et **533** sont obtenus avec un excellent rendement (Schéma II-43). Ces composés, après simple déprotection, donnent les flavonoïdes dérivés de la naringénine.

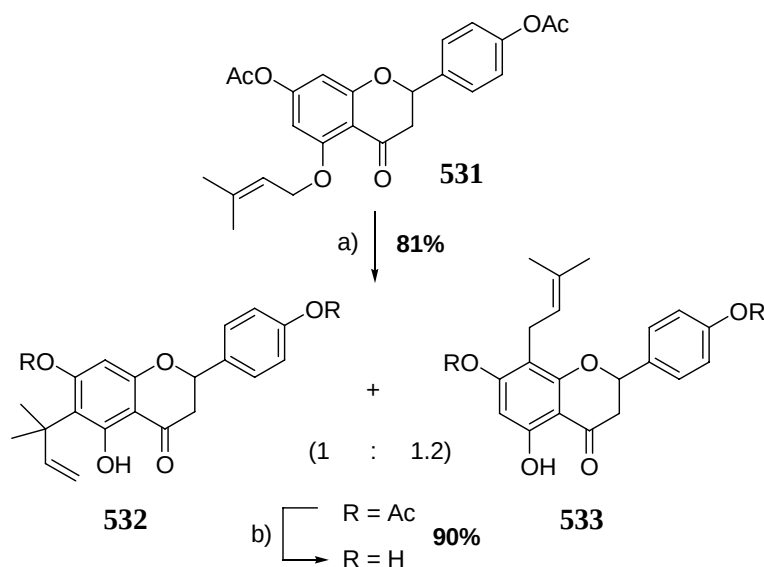


Schéma II-43 - Réactifs et conditions :
a) $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (10 mol%), CHCl_3 , 40 °C, 6h
b) K_2CO_3 , MeOH, 40 °C

Les carbènes de rhodium ont récemment démontré leur utilité pour la synthèse stéréosélective d'alcools tertiaires²⁰². La séquence réactionnelle (Schéma II-44) implique la formation du carbénoïde à partir du composé diazo **534** et de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, l'insertion du rhodium dans la liaison O-H de l'alcool allylique **535** pour générer un intermédiaire émol **536**, qui subit alors

²⁰¹ Gester, S.; Metz, P.; Zieran, O.; Vollmer, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1015-1018.

²⁰² Wood, J.L.; Moniz, G.A.; Pflum, G.A.; Stoltz, B.M.; Holubec, A.A.; Dietrich, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1748-1749.

le réarrangement de Claisen, générant l'alcool tertiaire optiquement pur **537**. La stéréochimie de cette transformation est rationalisée par un état de transition pseudochaise dans lequel l'énol *Z* et le substituant méthyle occupent une position pseudo-équatoriale.

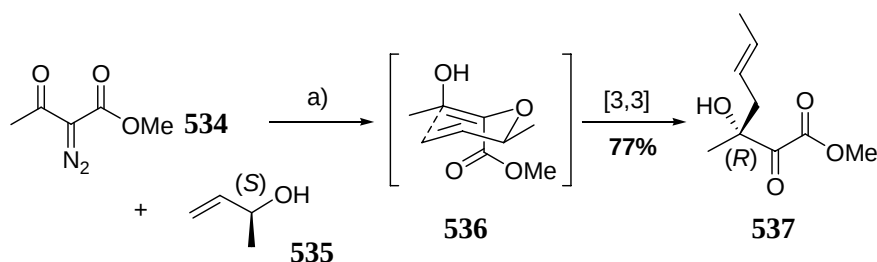


Schéma II-44 - Réactifs et conditions :

a) alcool (1.2 éq.), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3 mol%), benzène, reflux

II.2.2.4. Les autres paramètres

Pour augmenter la vitesse du réarrangement de Claisen, certains paramètres physiques ont été étudiés et, dans plusieurs cas, ils ont conduit à des résultats intéressants.

Tout d'abord, la pression a été identifiée comme facteur influençant la vitesse du réarrangement de l'allyl-phényléther²⁰³. En effet, une augmentation de la pression est supposée favoriser les réactions dont le volume diminue; le système devenant plus compact lors de la formation de l'état de transition cyclique, l'accélération découlerait directement de cela.

La polarité des solvants joue également sur la vitesse de réarrangement. Cet effet d'accélération a été remarqué la première fois²⁰⁴ lors du réarrangement des allyl-*p*-X-phényléthers **538** (Schéma II-45).

²⁰³ a) Brower, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4370-4372.

b) Walling, C.; Naiman, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2628-2632.

²⁰⁴ White, W.N.; Wolfarth, E.F. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3585.

La vitesse de réaction lorsque le tétradécane est remplacé par un mélange EtOH/H₂O étant augmentée par un facteur >20.

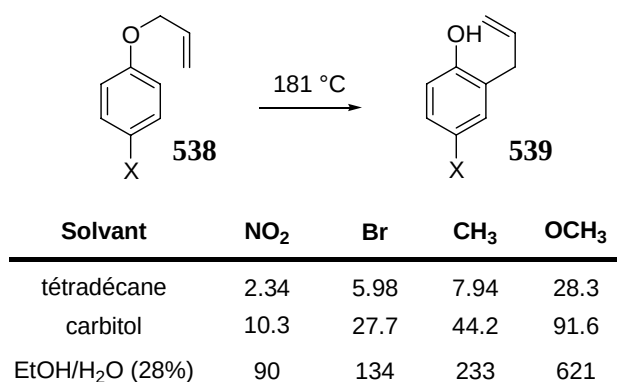


Schéma II-45
constante de vitesse = $k \times 10^6$ (sec⁻¹)

L'effet de la polarité du solvant a également été mis en évidence sur des substrats aliphatiques²⁰⁵, en mesurant les constantes de vitesse de premier ordre du réarrangement des allylvinyléthers **540** (Schéma II-46, R = Na, Me). La vitesse de cette transformation diminue dans l'ordre: eau > acide trifluoroacétique > éthanol > méthanol > 2-propanol > acétonitrile > acétone ~ benzène > cyclohexane.

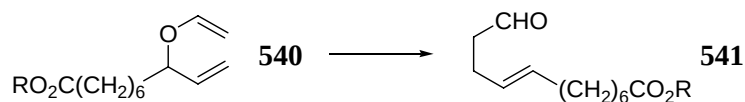


Schéma II-46

²⁰⁵ Brandes, E.; Grieco, P.A.; Gajewski, J.J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 515-516.

L'effet de la polarité du solvant a souvent été utilisé et a permis, notamment, d'obtenir des produits qui se décomposent sous conditions thermiques²⁰⁶.

Les calculs théoriques ont confirmé le rôle de la polarité du solvant²⁰⁷. L'incorporation de deux molécules d'eau provoque une stabilisation plus importante de l'état de transition que des substrats. En outre, la présence d'eau favorise la formation d'états de transition dissociés et polarisés.

L'utilisation de micro-ondes accélère fortement le réarrangement et les longs temps de réaction nécessaires en conditions thermiques sont ainsi fortement raccourcis. De plus, il est particulièrement intéressant de remarquer qu'un excellent régiocontrôle²⁰⁸ peut être obtenu lors de la transposition des allyl-phénylthers (Schéma II-47). En effet, à partir de **542**, on n'obtient que le *p*-phénol correspondant **543** avec un très bon rendement.

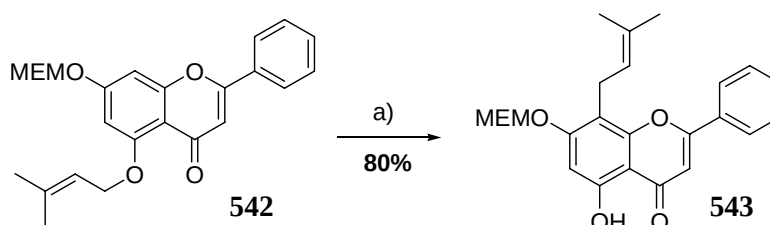


Schéma II-47 - Réactifs et conditions :
a) micro-ondes; *N,N*-diéthylaniline (solvant), t.a.

²⁰⁶ Grieco, P.A.; Brandes, E.B.; McCann, S.; Clark, J.D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849-5851.

²⁰⁷ Hu, H.; Kobrack, M.N.; Xu, C.; Hammes-Schiffer, S. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 8058-8066.

²⁰⁸ Daskiewicz, J.-B.; Bayet, C.; Barron, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7241-7244.

Cette méthode d'induction du réarrangement par les micro-ondes a notamment été employée comme étape-clef dans la synthèse totale de l'azadirachtine²⁰⁹. De plus, ces dernières années, l'utilisation des micro-ondes a également montré son utilité pour le réarrangement de certains allyl-phényléthers supportés sur résine²¹⁰. En effet, l'allyl-phényléther **544** dérivé de l'acide salicylique se convertit en l'*o*-phénol correspondant **545** (Schéma II-48) en 4 à 6 minutes (pour 10 à 16h en conditions thermiques). Après traitement acide, l'acide salicylique substitué **546** est obtenu avec un excellent rendement.

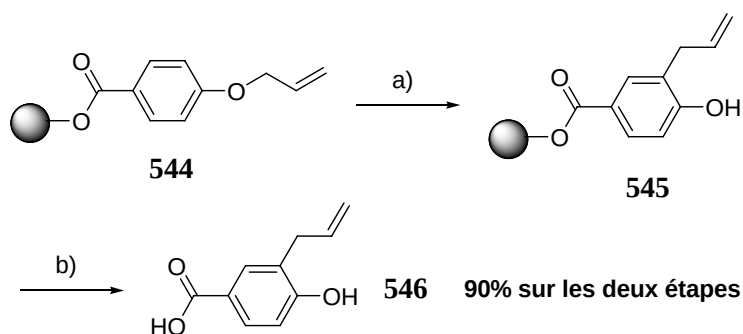


Schéma II-48 - Réactifs et conditions :

a) micro-ondes, DMF, 5 min.

b) TFA, DCM

²⁰⁹ Durand-Reville, T.; Gobbi, L.B.; Gray, B.L.; Ley, S.V.; Scott, J.S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3847-3850.

²¹⁰ Sampath Kumar, H.M.; Anjaneyulu, S.; Subba Reddy, B.V.; Yadav, J.S. *Synlett* **2000**, 1129-1130.

II.3. La condensation ène

Cette réaction fut pour la première fois mise en évidence en 1943 par K. Alder²¹¹ qui la classifia, lors de sa conférence au prix Nobel en 1950, comme une « addition par substitution indirecte » ou une « synthèse ène ». Depuis lors, on parle donc de réaction ène ou de condensation ène.

Aujourd'hui encore, cette réaction reste l'une des méthodes les plus simples pour la formation des liens C-C. Elle est définie comme un procédé péricyclique à six électrons entre une liaison multiple déficiente en électrons **548** appelée énophile et un alcène **547** possédant un hydrogène allylique, alcène couramment appelé ène (Schéma II-49).

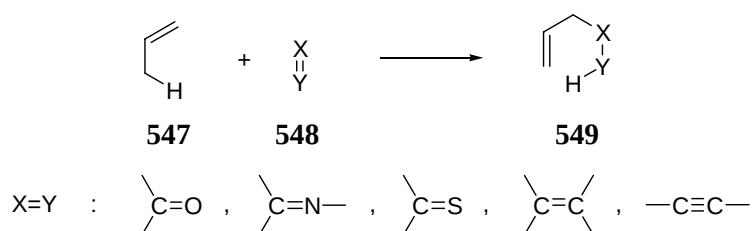


Schéma II-49

Lorsque l'énophile utilisé est un composé carbonylé, on parle de réaction carbonyle-ène. La variante que nous décrirons dans notre thèse met en œuvre des aldéhydes comme substrats de départ et les produits obtenus lors de cette transformation sont les alcools homoallyliques **552** (Schéma II-50).

²¹¹ Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, 76, 27-53.

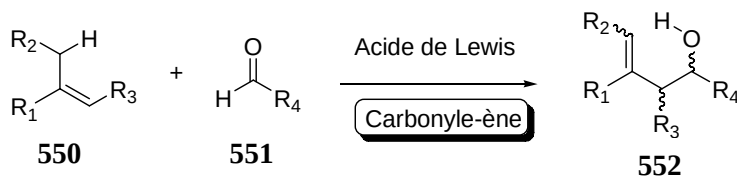


Schéma II-50

Ce type de réaction ène a été beaucoup étudié et est devenu une des méthodes les plus utilisées pour la construction stéréocontrôlée des squelettes carbonés hautement fonctionnalisés.

II.3.1. Les aspects mécanistiques et cinétiques

Le mécanisme de la réaction ène est souvent comparé à celui de la cycloaddition de Diels-Alder. En effet, les deux électrons de la liaison C-H peuvent remplacer les deux électrons de la liaison π manquante du diène. De ce fait, l'énergie d'activation est plus grande et des températures plus élevées que pour la réaction de Diels-Alder sont nécessaires. C'est probablement la raison principale pour laquelle la réaction ène a été découverte plus tard.

Du point de vue orbitalaire, elle est définie comme un procédé péricyclique à 6 électrons²¹² avec interactions suprafaciales des orbitales, comme présenté dans le schéma II-51 (les orbitales moléculaires sont représentées via les orbitales p et s des atomes concernés).

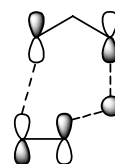


Schéma II-51

Le mécanisme concerté généralement postulé provient des observations découlant de nombreuses réactions ènes présentant un transfert de chiralité du réactif vers le produit.

²¹² Goldstein, M.J.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6193-6204.

Ces résultats permettent de postuler un état de transition fermé correspondant à un mécanisme concerté.

D'après les travaux de Mikami et Shimizu²¹³, dans certains cas, un mécanisme en deux étapes passant par un intermédiaire zwitterionique est observé (schéma II-52). Par exemple, l'alcool allylique **556** est en effet obtenu majoritairement au départ de l'allylsilane (*E*) **553**.

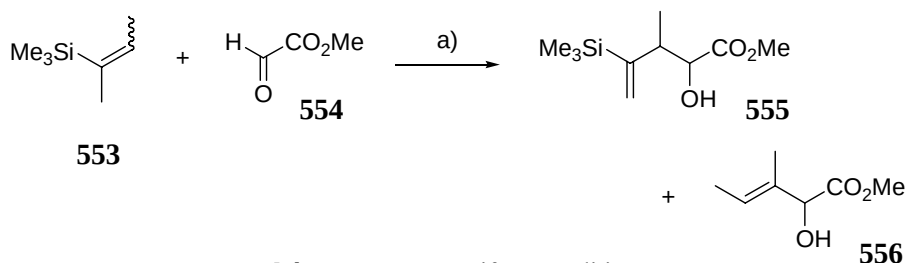


Schéma II-52 - Réactifs et conditions :

a) SnCl ₄ (1 éq.), -78 °C	allylsilane (<i>Z</i>)	100%	100 : 0
	allylsilane (<i>E</i>)	94%	25 : 75

Lorsque la conformation des réactifs est défavorable à la formation de l'état de transition fermé, le composé secondaire **556** est obtenu. Par exemple, avec l'allylsilane *E*-**553**, l'adduit ène **555** est obtenu exclusivement. Par contre, lors de la réaction du vinylsilane *Z*-**553** (schéma II-53), l'encombrement stérique engendre une compétition entre l'addition α et l'addition β . Une espèce zwitterionique **558**, stabilisée par la présence du silicium, peut être formée et, par élimination du groupement silylé, le produit secondaire **556** est généré. Ce mécanisme est alors en compétition avec la condensation ène, défavorisée.

²¹³ Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021-1050.

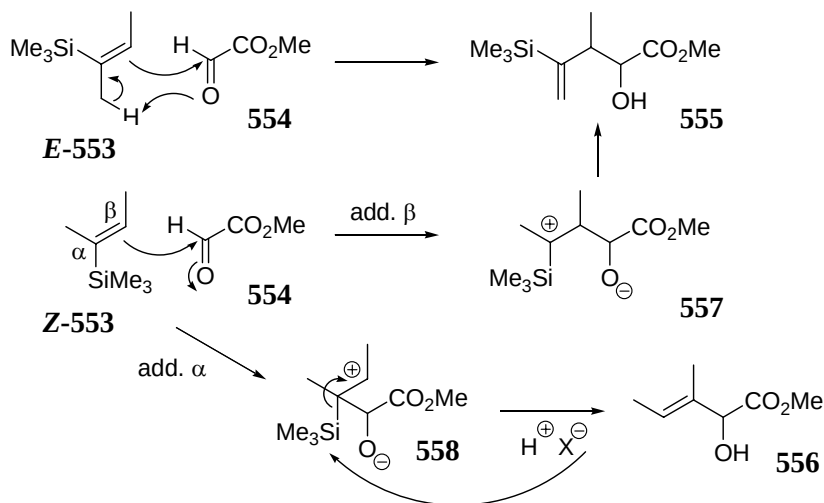


Schéma II-53

En général, l'énergie nécessaire pour effectuer une réaction ène sur un aldéhyde est produite de deux manières :

- thermiquement; mais ces réactions ne sont efficaces qu'avec le formaldéhyde (180–220°C), le chloral (90–130°C) et les glyoxylates (150°C). Tous trois sont des aldéhydes activés. Ces hautes températures sont requises parce que les barrières d'activations pour la réaction ène sont assez élevées.
- avec un acide de Lewis tel que AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 ou $\text{R}_n\text{AlX}_{3-n}$. Ces derniers diminuent le niveau d'énergie de l'état de transition et permettent de réaliser la réaction ène avec des aldéhydes moins réactifs. Cependant, l'utilisation d'acide de Lewis conduit également à des réactions parasites.

Ces deux façons de mettre en œuvre les réactions ène ne présentent pas toujours le même mécanisme. Il en résulte alors des différences dans la stéréochimie des produits formés, comme dans l'exemple repris dans le

schéma II-54. Sous conditions thermiques, l'addition du chloral sur l'alcène **559** passe par l'état de transition pseudochaise **563**, tandis que sous l'influence de AlCl_3 , l'état de transition ouvert **564** est préféré.

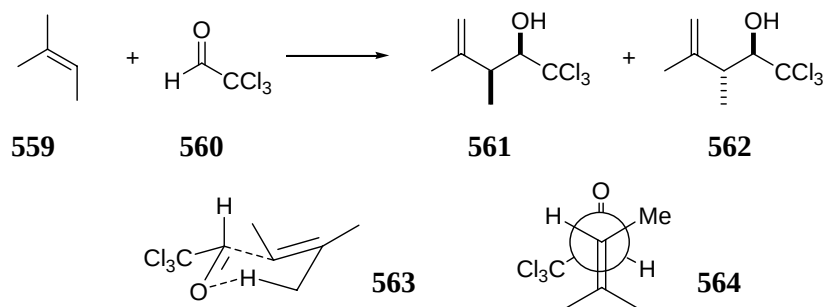


Schéma II-54 - Réactifs et conditions :

a) $130\text{ }^\circ\text{C}$ 16 : 84
b) AlCl_3 85 : 15

Il faut remarquer que les acides de Lewis du type $\text{R}_n\text{AlX}_{3-n}$, utilisés pour la première fois par Snider²¹⁴, jouent un rôle plus complexe que les autres acides. Ils peuvent en effet réagir comme des bases de Brønsted, permettant d'éliminer l'hydrogène acide de l'alcool formé (schéma II-55). Ce mode d'activation possède un réel avantage : il empêche les réactions parasites, catalysées par des protons présents dans le milieu, (par ex. la protonation des oléfines) de se produire.

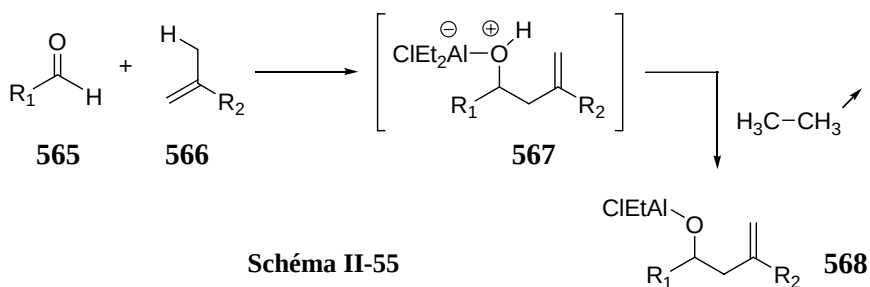


Schéma II-55

²¹⁴ Snider, D.D.; Rodini, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1815-1818.

II.3.2. La catalyse asymétrique dans la réaction carbonyle-ène

La réaction ène étant une des réactions fondamentales pour la formation des liaisons C-C, de nombreux exemples de catalyses asymétriques ont été développés ces dernières années. Nous nous contenterons de présenter dans cette partie une sélection de quelques réactions carbonyle-ènes énantiosélectives.

II.3.2.1. La cyclisation ène

La catalyse asymétrique de la réaction ène fut initialement étudiée dans sa version intramoléculaire. Le premier exemple de cyclisation ène énantiosélective fut rapporté par le groupe de Yamamoto²¹⁵ qui employa le complexe binaphtol-zinc (*R*)-**571** (Schéma II-56). Malheureusement, ce système n'est énantiosélectif qu'en présence d'un excès de complexe du zinc (au moins 3 équivalents).

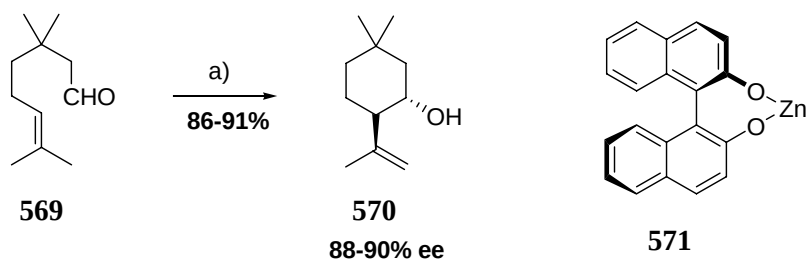


Schéma II-56 - Réactifs et conditions :
 a) **571** (3 à 6 éq.), THF, -78 °C à 0 °C

²¹⁵ Sakane, S.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1986**, 40, 2203-2209.

Plus récemment, le groupe de Mikami²¹⁶ a développé une cyclisation catalytique asymétrique à l'aide du complexe binaphtol-titane (*R*)-**577** et de sels d'argent. La cyclisation carbonyle-ène de **572** forme l'oxépane **573** avec des excès énantiomériques élevés. En outre, de bons résultats sont obtenus même en l'absence du groupe *gem*-diméthyle. De la même manière, par cyclisation de **574**, le *trans*-cyclohexane **575** est préférentiellement obtenu avec de bons excès énantiomériques (Schéma II-57).

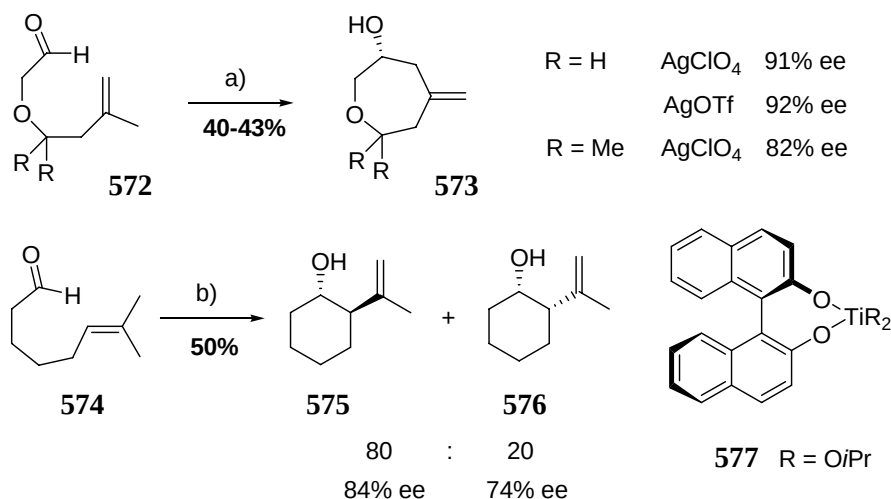


Schéma II-57- Réactifs et conditions :

- a) (*i*-PrO)₂TiCl₂ / (*R*)-BINOL (20 mol%), AgX (40 mol%), MS 4Å, DCM, t.a.
 b) (*i*-PrO)₂TiCl₂ / (*R*)-BINOL (20 mol%), AgClO₄ (40 mol%), MS 4Å, DCM, 50 °C

II.3.2.2. La réaction carbonyle-ène intermoléculaire

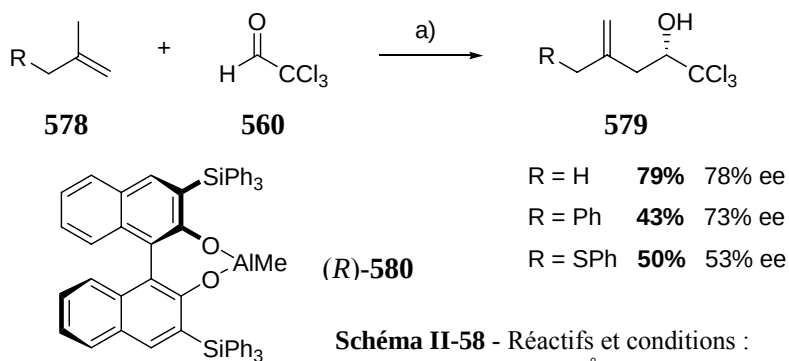
Le groupe de Yamamoto fut le premier à décrire en 1988 un exemple de catalyse asymétrique de la réaction carbonyle-ène²¹⁷.

²¹⁶ a) Mikami, K.; Sawa, E.; Terada, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1403-1412.

b) Mikami, K.; Sawa, E.; Terada, M.; Nakaï, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6571-6574.

²¹⁷ Maruoka, K.; Hoshino, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3967-3970.

Le chloral **560** est utilisé comme énophile et le complexe binaphtol-aluminium 3,3'-bis-silylé (*R*)-**581** est employé comme catalyseur (Schéma II-58). Les résultats obtenus sont moyens.



En 1992, le groupe de Mikami²¹⁸ a développé un complexe binaphtol-titane (*R*)-**585** capable de catalyser la réaction glyoxylate-ène et permettant l'obtention d' α -hydroxy-esters **582** et **584** (Schéma II-59). Ces adduits possèdent des activités biologiques intéressantes et sont obtenus avec de très bons excès énantiomériques.

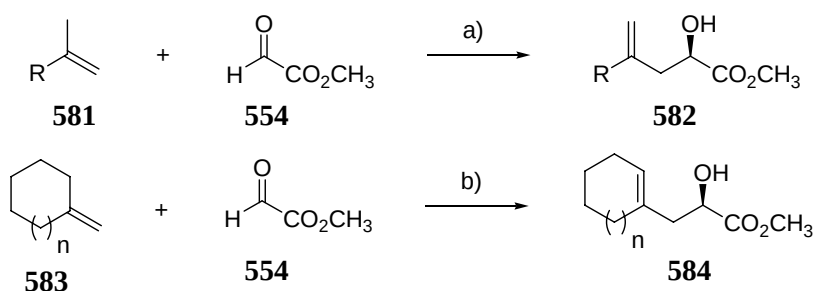


Schéma II-59

²¹⁸ Mikami, K.; Terada, M.; Narisawa, S.; Nakai, T. *Synlett* **1992**, 255-265.

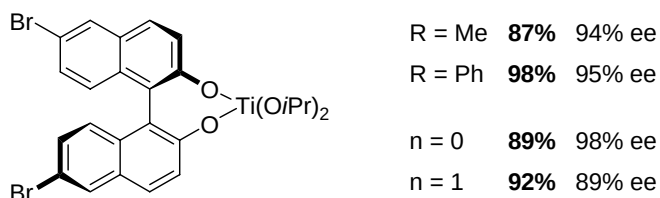


Schéma II-59 (suite) - Réactifs et conditions :

- a) (*R*)-**585** (10 mol%), MS 4Å, DCM, -30 °C
 b) (*R*)-**585** (5 mol%), MS 4Å, DCM, -30 °C

Le fluoral **586** réagit de manière similaire avec diverses oléfines et, en présence du complexe binaphtol-titane (*R*)-**577**, fournit les alcools homoallyliques **587** correspondants²¹⁹ avec une énantiosélectivité très élevée (Schéma II-60).

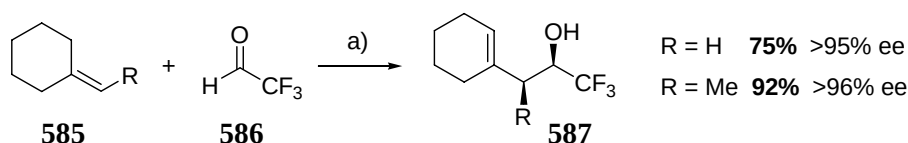
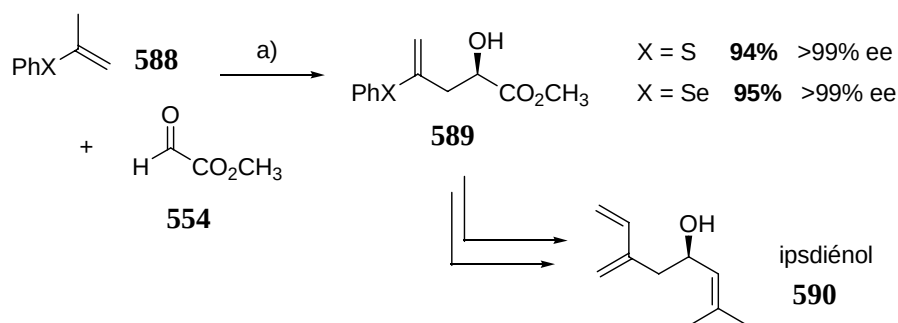


Schéma II-60- Réactifs et conditions :

- a) (*i*-PrO)₂TiCl₂ / (*R*)-BINOL (10 mol%), MS 4Å, DCM, 0 °C

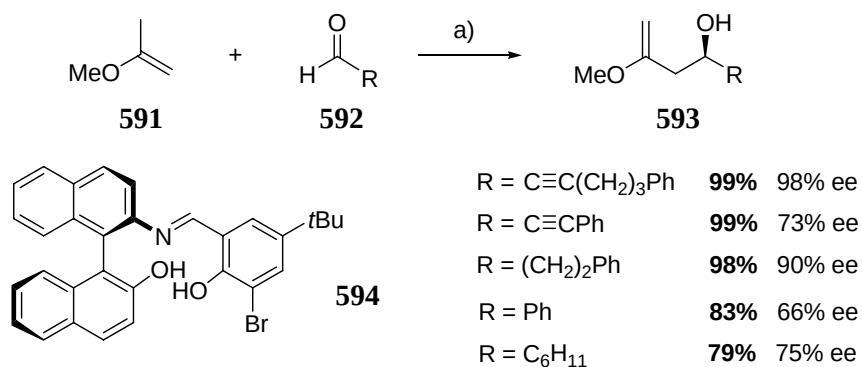
Cette méthode a aussi été appliquée aux sulfures et séléniures vinyliques (Schéma II-61). Ces composés sont des intermédiaires clefs dans la synthèse totale de l'ipsdiénol **590**.

²¹⁹ a) Mikami, K.; Yajima, T.; Terada, M.; Uchamaru, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7591-7594.
 b) Mikami, K.; Yajima, T.; Terada, M.; Kato, E.; Maruta, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1087-1090.


Schéma II-61- Réactifs et conditions :

 a) (*i*-PrO)₂TiCl₂ / (*R*)-BINOL (0.5 mol%), MS 4Å, DCM, -30 °C

En 1995, Berrisford et Bolm²²⁰ ainsi que le groupe de Carreira²²¹ ont décrit une catalyse asymétrique de la réaction carbonyle-ène centrée sur la base de Schiff **594** utilisée comme ligand tridentate autour du titane (Schéma II-62). Une variété d'alcools homoallyliques **593** sont ainsi obtenus avec de bons rendements.

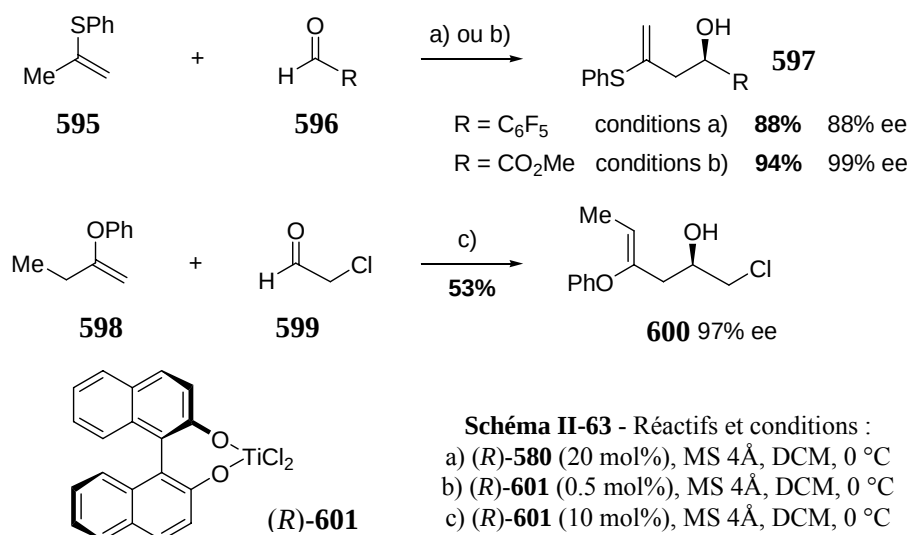

Schéma II-62 - Réactifs et conditions :

 a) **594** (20 mol%), 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (40 mol%), Ti(OiPr)₄ (10 mol%), 2-méthoxypropène, -10 °C

²²⁰ Berrisford, D.J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1717-1719.

²²¹ Carreira, E.M.; Lee, W.; Singer, R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3649-3650.

Il est à noter qu'il s'agit du premier cas de réaction carbonyle-ène intermoléculaire asymétrique à partir d'aldéhydes non-activés. Dans ce cas-ci, c'est l'oléfine qui est activée par la présence d'un groupe électrodonneur. Cette méthode a été reproduite²¹⁷ avec les catalyseurs binaphtol-aluminium (*R*)-**580** (voir Schéma II-58) et binaphtol-titane (*R*)-**601** et a conduit aux alcools homoallyliques correspondants avec des excès énantiomériques élevés (Schéma II-63).



La même année, le groupe de Nakai a publié²²² une catalyse asymétrique de la réaction glyoxylate-ène avec le complexe binaphtol-di-isopropoxytitane (*R*)-**577** (Schéma II-64 et II-65). Toutefois, en étudiant l'effet non-linéaire de la réaction glyoxylate-ène, les groupes de Nakai²²³ et de Kagan²²⁴ ont postulé la formation d'un dimère du catalyseur.

²²² Kitamoto, D.; Imma, H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1861-1864.

²²³ Terada, M.; Mikami, K.; Nakai, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1623-1624.

²²⁴ Girard, C.; Kagan, H.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2923-2959.

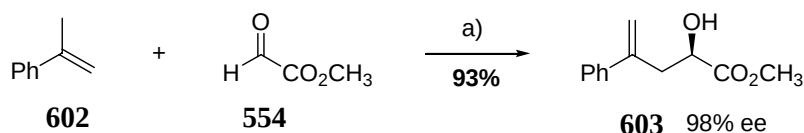


Schéma II-64 - Réactifs et conditions :
a) (R)-577 (5 mol%), MS 4Å, DCM, -30 °C

Les analyses de spectrométrie de masse et de RMN confirment en effet que l'espèce catalytique active dans cette réaction glyoxylate-ène serait le μ -oxo-dimère **604** (Schéma II-65). Ce dernier serait formé *in situ* par hydrolyse du pré-catalyseur **577**. Cette hypothèse a été confirmée en effectuant la réaction en présence d'eau dans le milieu sans diminution significative ni du rendement ni de l'excès énantiomérique.

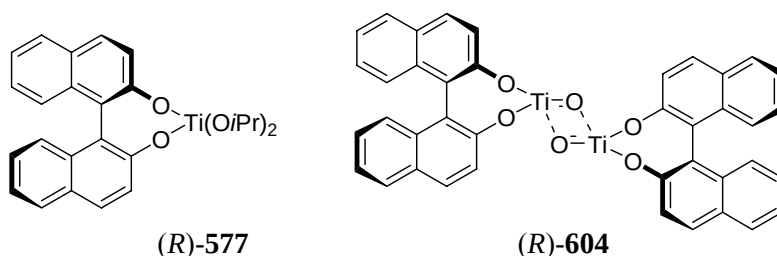


Schéma II-65

Plus récemment, d'importants progrès ont été réalisés dans l'application des lanthanides en synthèse organique. Comparativement aux métaux de transition, les lanthanides sont moins sensibles à l'air. Ils sont souvent moins chers et moins toxiques. En outre, ils peuvent être recyclés en fin de réaction, limitant ainsi les déchets métalliques.

Le groupe de Qian²²⁵ et celui de Mikami ont rapporté une catalyse asymétrique de la réaction glyoxylate-ène par les triflates de lanthanides. Malgré l'utilisation de ligands chiraux, l'énantiosélectivité est faible à modérée (Schéma II-66).

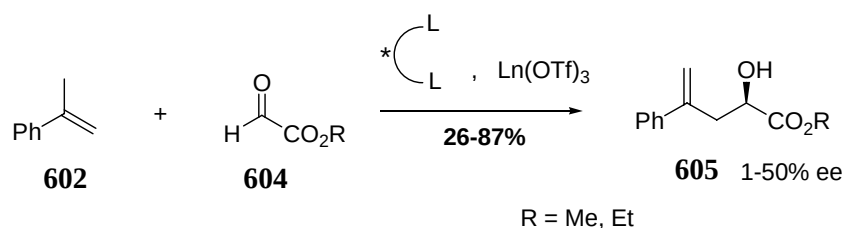


Schéma II-66

Au vu de ces résultats, il semble que les recherches réalisées pour la mise au point d'une méthode énantiosélective de la réaction ène se sont à nouveau tournées vers les métaux de transition.

Le groupe de Gagné a démontré l'applicabilité pour la réaction glyoxylate-ène du catalyseur **608** centré sur le platine²²⁶. Ils ont prouvé que les composés biphényl-diphosphines, normalement non-résolvables, peuvent adopter dans la sphère de coordination du platine, une conformation suffisamment stable que pour induire une certaine énantiosélectivité (Schéma II-67).

²²⁵ a) Qian, C.; Huang, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6721-6724.

b) Qian, C.; Wang, L. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11, 2347-2357.

²²⁶ a) Becker, J.J.; White, P.S.; Gagné, M.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9478.

b) Koh, J.H.; Larsen, A.O.; White, P.S.; Gagné, M.R. *Organometallics* **2002**, 21, 7-9.

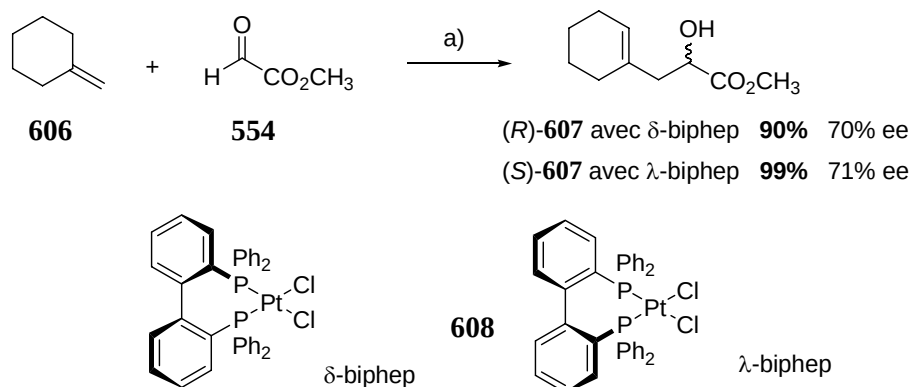


Schéma II-67 - Réactifs et conditions :
 a) **608** (2 mol%), AgSbF₆ (4 mol%), DCM, 0 °C

Le chrome a également montré son utilité pour la réaction ène des éthers d'énols silylés²²⁷. Le groupe de Jacobsen a associé le Cr(III) et des bases de Schiff, obtenant ainsi des complexes **615** catalysant la formation des éthers d'énols β -hydroxylés **611** et **614** (Schéma II-68).

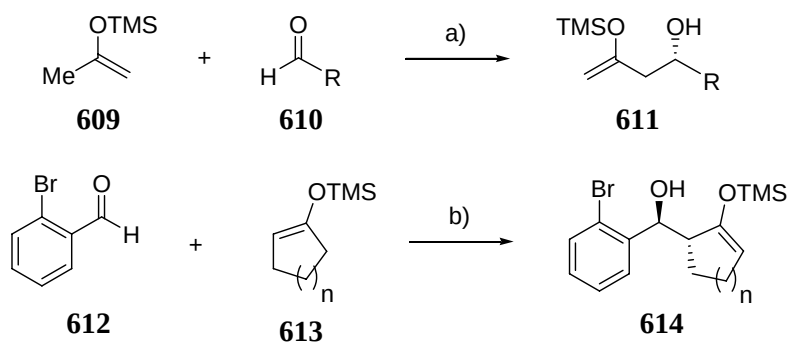
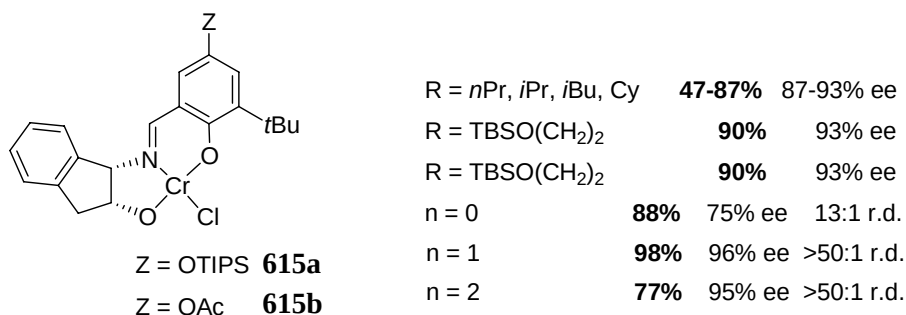


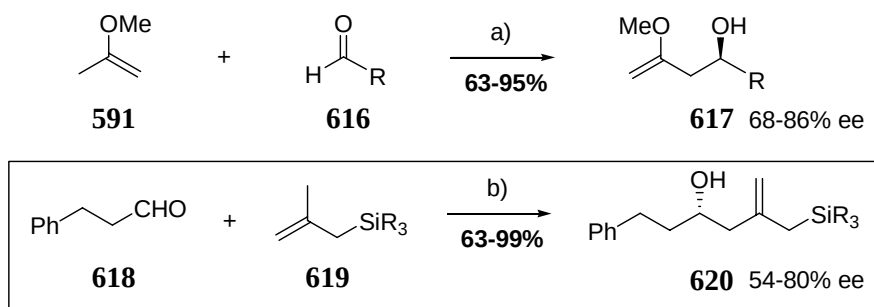
Schéma II-68

²²⁷ Ruck, R.T.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4771-4774.

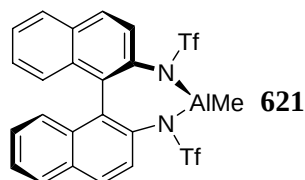
**Schéma II-68 (suite) - Réactifs et conditions :**

- a) éther d'énol (4 éq.), **615a** (5 mol%), $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (20 mol%), MS 4Å, DCM, 4 °C
 b) éther d'énol (2 à 4 éq.), **615b** (5 mol%), BaO, DCM, 4 °C

De son côté, le groupe de Maruoka a mis au point un complexe chiral de l'aluminium²²⁸. En associant l'aluminium(III) et un dérivé de la binalamine, le complexe **621** est formé et il catalyse la réaction ène du méthoxypropène **591** avec divers aldéhydes (Schéma II-69). De plus, ce complexe catalyse la réaction du dihydrocinnamaldéhyde **618** et de divers allylsilanes **619**, générant les alcools homoallyliques **620** avec des excès énantiomériques moyens à bons.

**Schéma II-69**

²²⁸ Ooi, T.; Ohmatsu, K.; Urugushi, D.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 44, 4481-4484.

**Schéma II-69 (suite)** - Réactifs et conditions :

- a) méthoxypropène (2.1 éq.),
 (R)-**621** (5 mol%), DCM, -78 °C
 b) allylsilane (2.1 éq.),
 (R)-**621** (10 mol%), DCM ou toluène, -78 °C

Il faut remarquer qu'il s'agit du premier exemple de réaction énantiosélective entre un aldéhyde et un composé ène non-activés.

La même année, le groupe de Ding a développé de nouveaux centré sur le titane. En se basant sur les travaux de Mikami et sur la découverte que le μ -oxo-dimère **604** (Schéma II-65) était le catalyseur de la réaction glyoxylate-ène, ils ont mis au point la synthèse de deux ligands bis-BINOL²²⁹. En présence de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, la réaction glyoxylate-ène est réalisée avec >65% de rendement et >91.5% d'excès énantiomérique.

L'association cuivre/bisoxazoline a été utilisée par plusieurs groupes pour la catalyse de la réaction glyoxylate-ène²³⁰. Le groupe de Hutchings a employé les complexes de cuivre **628** et **629**, immobilisés sur zéolite Y (Cu-HY) et a obtenu des rendements et des excès énantiomériques bons à très bons à température ambiante (Schéma II-70 - méthode a). Le groupe de Salvadori a mis au point la synthèse de la bis(oxazoline) **630**, supportée sur polymère. La catalyse hétérogène donne de très bons résultats (Schéma II-71 - méthode b) et le catalyseur, insoluble, est recyclable. Le groupe de Singh, de son côté, s'est servi de bisoxazolines disubstituées **631** et **632** et a obtenu

²²⁹ Guo, H.; Wang, X.; Ding, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *44*, 2009-2012.

²³⁰ a) Caplan, N.A.; Hancock, F.E.; Bulman Page, P.C.; Hutchings, G.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1685-1688.

b) Mandoli, A.; Orlandi, S.; Pini, O.; Salvadori, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 3233-3244.

c) Pandey, M.K.; Bisai, A.; Singh, V.K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 897-900.

de bonnes énantiosélectivités (*R*) et (*S*) avec le cuivre(II) et le cuivre(I)
(Schéma II-70 - méthode c).

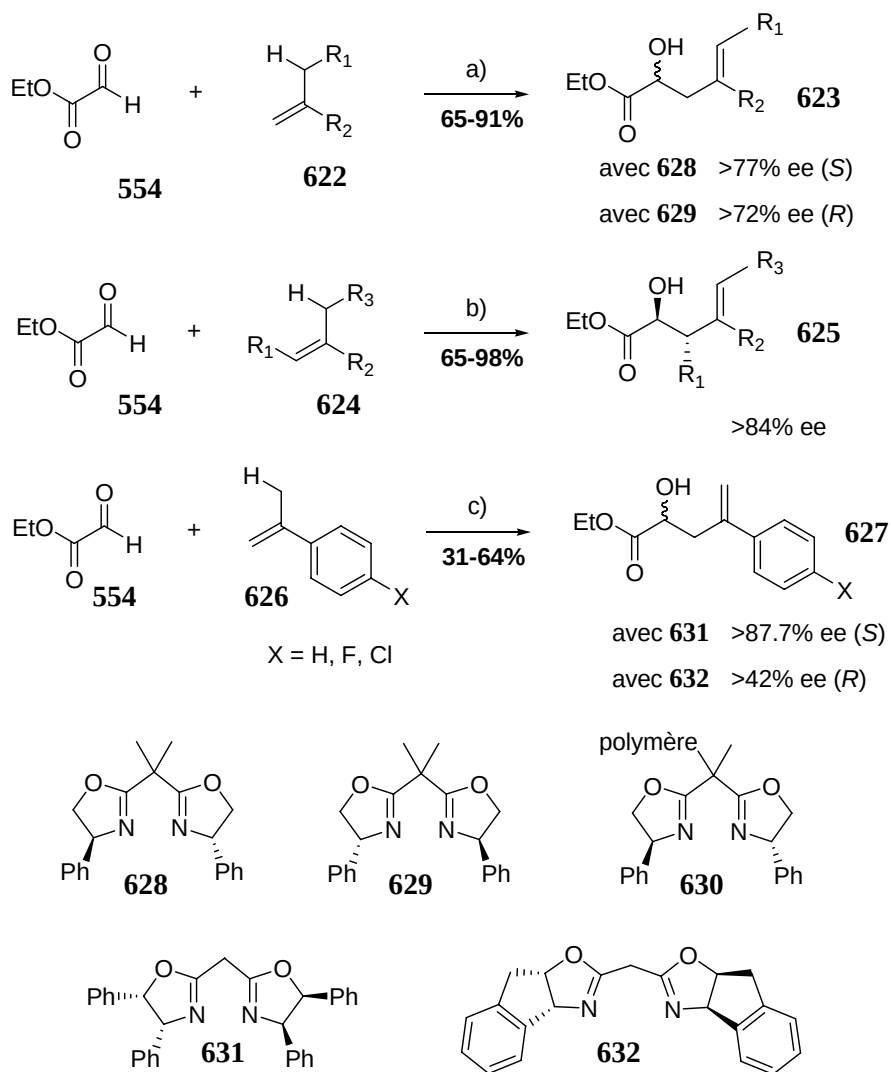


Schéma II-70 - Réactifs et conditions :

- a) glyoxylate (excès), (*S,S*)-**628** ou (*R,R*)-**629** (0.5 éq.), Cu-HY (1 éq.), DCM, t.a.
 b) glyoxylate (excès), (*S,S*)-**630** (1 éq.), Cu(OTf)₂ (1 éq.), DCM, 0 °C ou t.a.
 c) **631** ou **632** (5 mol%), Cu(OTf)₂ ou Cu(OTf) (5 mol%), MS 4Å, CHCl₃, 0 °C

Le groupe de Bolm a décrit l'utilisation de ligands aminosulfoximines pour la catalyse au cuivre de la réaction carbonyle-ène²³¹. Il s'agit des ligands **637** et **638**, de symétrie C₁ qui, en présence de sels de cuivre(II), catalysent la formation des α -hydroxyesters **634** et **636** (Schéma II-71). Ces derniers sont obtenus avec des rendements moyens mais de très bons excès énantiomériques.

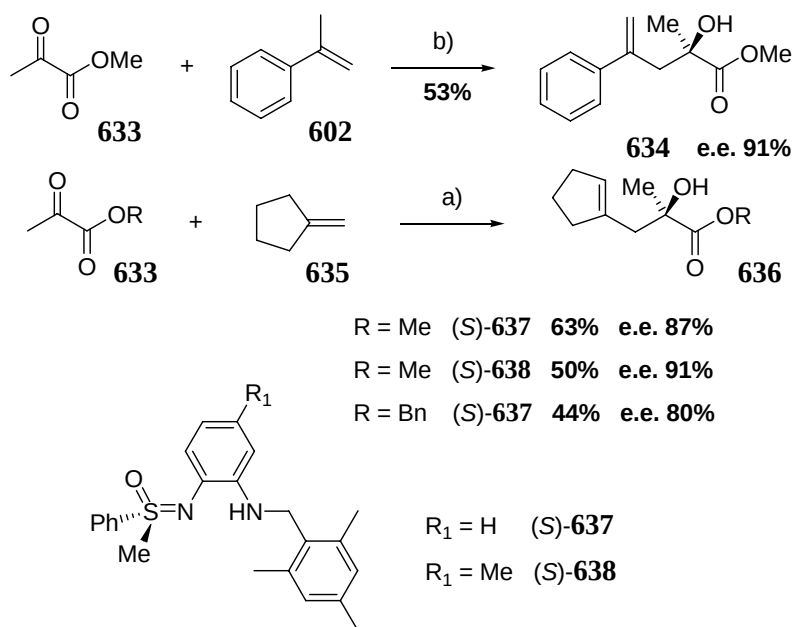


Schéma II-71 - Réactifs et conditions :

a) ène (5 éq.), (S)-ligand (10 mol%), Cu(ClO₄)₂ (10 mol%), DCM, t.a., 48h
 b) ène (20 éq.), (S)-**638** (50 mol%), Cu(ClO₄)₂ (50 mol%), DCM, t.a., 48h

Enfin, le groupe d'Evans a utilisé deux complexes pyridine-bis(oxazoline), fixés sur du scandium(III), pour catalyser la réaction ène de la

²³¹ Langner, M.; Rémy, P.; Bolm, C. *Synlett* **2005**, 781-784.

phényl-glyoxamide²³². Ces complexes scandium-pybox **644** et **645** donnent d'excellents excès énantiomériques avec les oléfines disubstituées mais aussi trisubstituées (Schéma II-72). La sélectivité *syn* obtenue pourrait être expliquée par une approche *exo* et un effet chélate dans l'état de transition **646**.

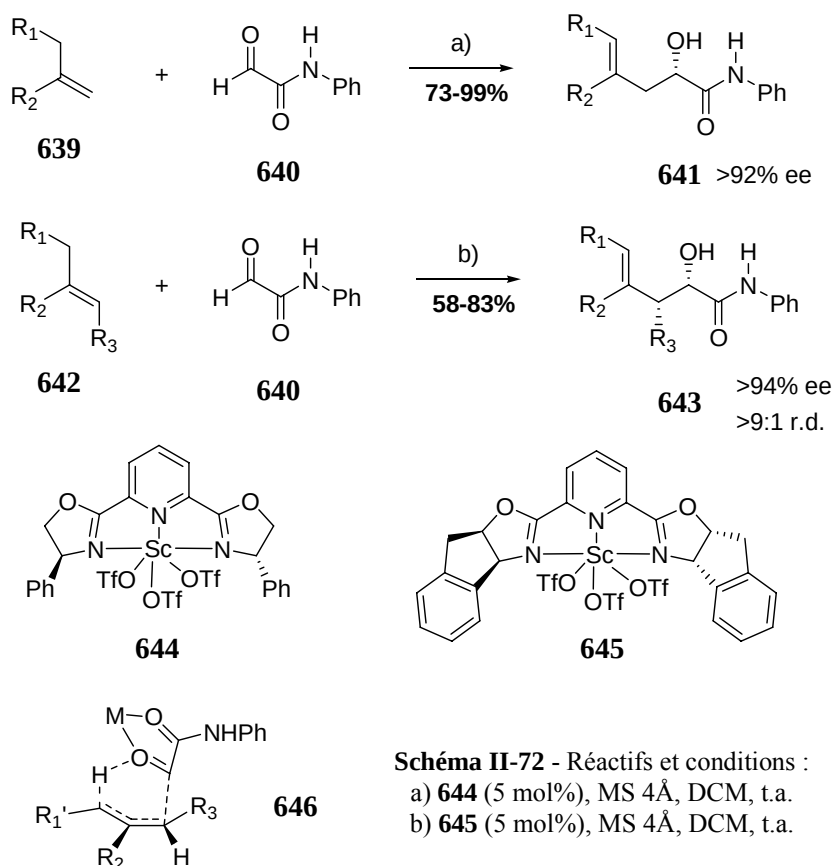


Schéma II-72 - Réactifs et conditions :
 a) **644** (5 mol%), MS 4Å, DCM, t.a.
 b) **645** (5 mol%), MS 4Å, DCM, t.a.

²³² Evans, D.A.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8006-8007.

II.4. Les antécédents Claisen-ène de la littérature

A ce jour, presque toutes les réactions de type Claisen-ène ont été réalisées sous conditions thermiques. Le produit formé lors de la première transformation est directement susceptible de subir la deuxième réaction. Ces systèmes sont particulièrement intéressants car plusieurs liaisons sont rompues et d'autres formées en une seule opération.

Le premier cas de réaction tandem Claisen-ène a été rapporté par le groupe de Ziegler²³³. Par thermolyse à 330 °C, l'allyl-vinyléther **647** est transformé en un mélange 1:1 des aldéhydes **648** et **649** (Schéma II-73). Par contre, si la température est de 200 °C, la réaction ène n'a pas lieu et c'est l'aldéhyde **650**, issu du réarrangement de Claisen, qui est isolé.

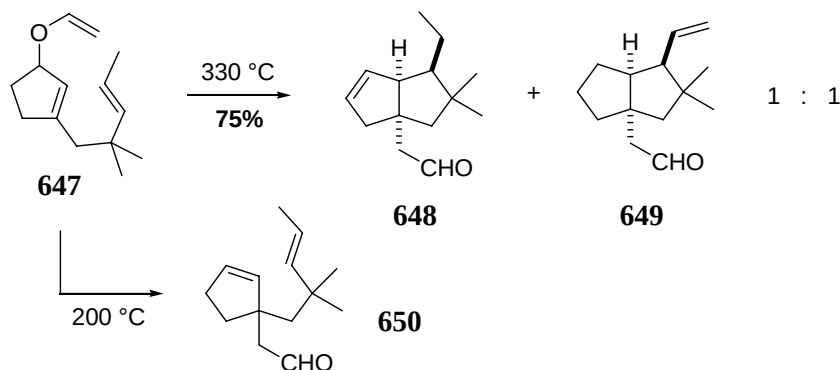


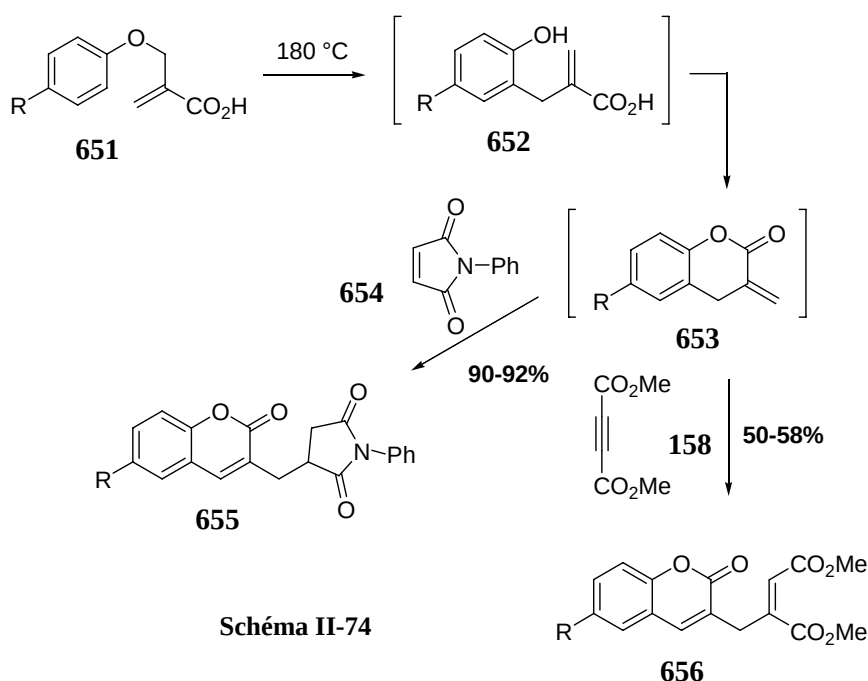
Schéma II-73

L'année suivante, une séquence réarrangement de Claisen, lactonisation, réaction ène a été décrite à partir d'allyl-phényléthers²³⁴. Les substrats

²³³ Ziegler, F.E.; Mencil, J.J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 123-125.

²³⁴ Sunitha, K.; Balasubramanian, K.K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4393-4394.

653 réagissent en présence d'un excès de N-phénylmaléimide **654** ou de diméthyl-acétylènedicarboxylate **158**, au reflux de l'*o*-dichlorobenzène (179 °C), pour former respectivement les adduits **655** et **656**. Le schéma II-74 présente les différentes coumarines obtenues par cette séquence. Un excès des réactifs ènes est nécessaire pour éviter la formation du dimère de **653** par auto-condensation ène.



Plus récemment, le groupe de Mikami a développé une réaction tandem Claisen-ène asymétrique et l'a utilisée comme étape-clef pour la synthèse de l'ester méthylique de la (+)-9(11)-déhydroestrone²³⁵. La séquence débute par le couplage entre l'éther d'énol **657** et l'alcool allylique optiquement pur **658** (Schéma II-75).

²³⁵ Mikami, K.; Takahashi, K.; Nakai, T.; Uchimaru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10948-10954.

L'adduit obtenu subit alors un réarrangement de Claisen et une cycloaddition ène pour générer le tricycle **662**. Ce dernier, par traitement acide, fournit l'aldéhyde correspondant avec un excellent rendement.

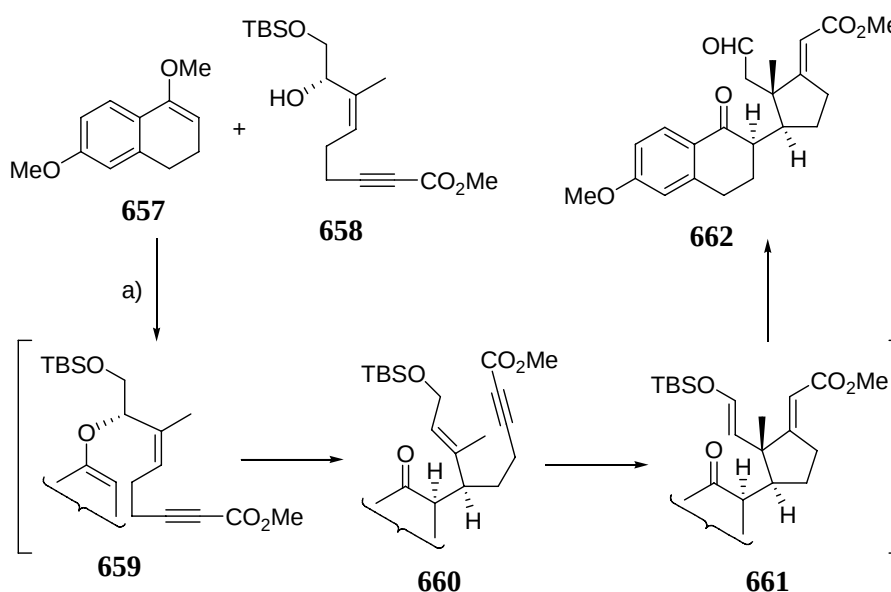
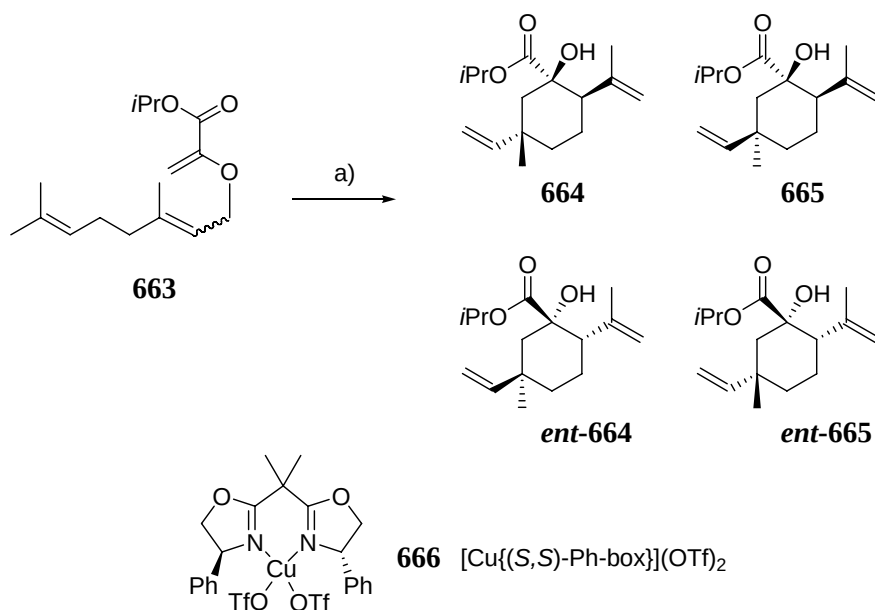


Schéma II-75 - Réactifs et conditions :
a) 2,6-diméthylphénol (10 mol%), 180 °C puis 3N HCl, 30 °C

La première - et la seule à notre connaissance - séquence domino impliquant un réarrangement de Claisen non thermique couplée à une réaction carbonyle-ène intramoléculaire asymétrique est l'œuvre du groupe de Hiersemann²³⁶. Les allyl-vinyléthers substitués **663** (pour leur synthèse, voir schéma II-23) sont transformés en présence de cuivre(II) et de bisoxazoline (Schéma II-76), en dérivés cyclohexaniques polysubstitués **664-665**.

²³⁶ Kaden, S.; Hiersemann, M. *Synlett* **2002**, 1999-2002.

La géométrie de la double liaison allylique des allyl-vinyléthers de départ **663** détermine le rapport diastéréoisomérique des cyclohexanes formés. L'excès énantiomérique des produits majoritaires est excellent.

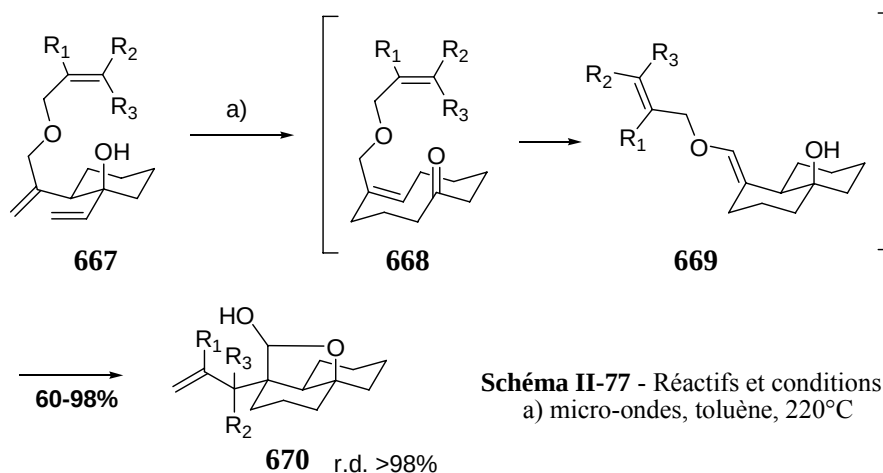


Substrat	Catalyseur	Rdt (%)	r.d.	ee (%)
(E)- 663	(S,S)- 666	98	664:665 = 89:11	98
(E)- 663	(R,R)- 666	92	ent-664:ent-665 = 89:11	99
(Z)- 663	(S,S)- 666	93	664:665 = 19:81	99
(Z)- 663	(R,R)- 666	93	ent-664:ent-665 = 20:80	99

Schéma II-76 - Réactifs et conditions :
a) **666** (10 mol%), DCM, t.a.

Enfin, le groupe de Barriault a beaucoup travaillé sur les cascades de réactions péricycliques.

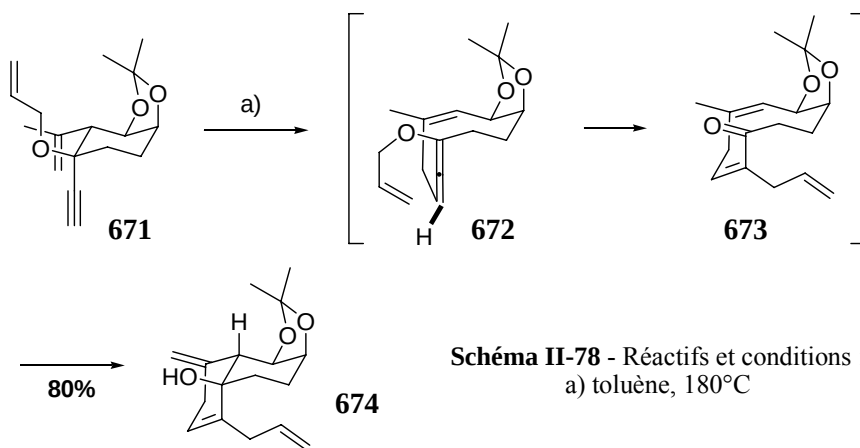
Ils ont mis au point trois séquences thermiques comprenant un réarrangement de Cope, un réarrangement de Claisen et une réaction ène. La première séquence²³⁷ démarre des alcools **667** qui subissent une séquence Cope/ène/Claisen pour fournir les lactols **670** (Schéma II-77). Cette série de transformations est réalisée sous irradiation micro-onde et les lactols sont obtenus avec des rendements bons à excellents et une diastéréosélectivité presque parfaite.



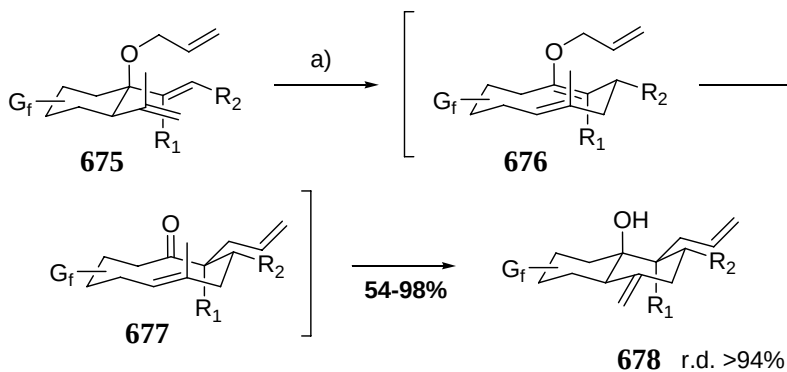
La deuxième séquence a été développée comme l'étape-clef de la synthèse du vinigrol²³⁸. Au départ du cyclohexane substitué **671**, une séquence Cope/Claisen/ène est effectuée à 180 °C dans le toluène (Schéma II-78). La décaline *cis* **674** est obtenue exclusivement et avec un très bon rendement.

²³⁷ Barriault, L.; Denissova, I. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1371-1374.

²³⁸ Morency, L.; Barriault, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6105-6107.



La troisième séquence est dérivée de la précédente avec, à la place du groupement propargyle, une double liaison substituée²³⁹. Il s'agit donc de nouveau d'une séquence Cope/Claisen/ène (Schéma II-79). Elle est réalisée à 180-220 °C, dans le toluène, sous irradiation micro-onde.



Cette troisième séquence a été appliquée ensuite à la synthèse totale d'un analogue de l'acide Wiedemannique **682** (Schéma II-80).

²³⁹ Sauer, E.L.O.; Barriault, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8569-8575.

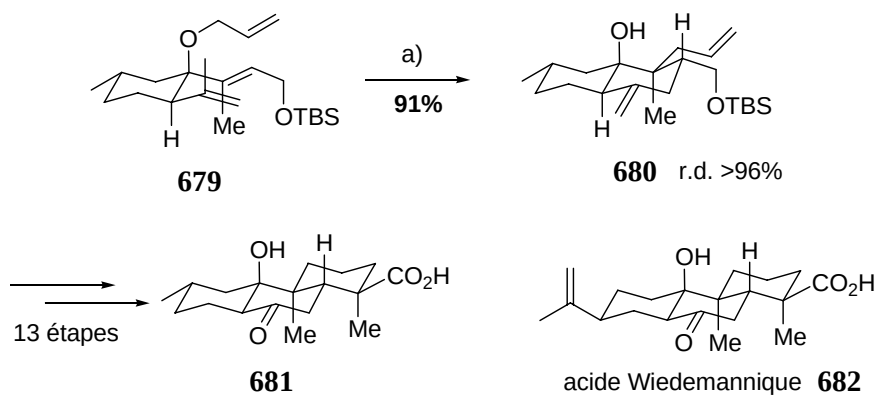


Schéma II-80 - Réactifs et conditions :
a) micro-ondes, toluène, 180-220°C

