

2 Cycles de taille moyenne

2.1 Cyclisation de chaînes linéaires⁸

Comme nous l'avons montré au chapitre précédent, les cycles de taille moyenne sont difficiles à former par cette approche. De nombreux réactifs ont été développés pour augmenter l'efficacité de ce type de cyclisation.

2.1.1 Substitution nucléophile

En 1981, Kellogg s'est intéressé à la synthèse de lactones macrocycliques.⁹ En présence d'un équivalent de carbonate dans la DMF, la lactone **11** est formée à partir d'acide 15-iodopentadecanoïque par substitution nucléophile de type S_N2 (Figure 2-1).

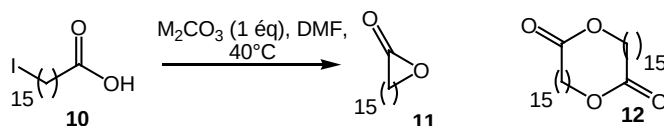


Figure 2-1

⁸ Pour une revue sur la synthèse de cycles à 8 chaînons : Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 881.

⁹ Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5183.

Base	11	12
Li ₂ CO ₃	0 %	0 %
Na ₂ CO ₃	54 %	10 %
K ₂ CO ₃	67 %	9 %
Rb ₂ CO ₃	68 %	12 %
Cs₂CO₃	80 %	12 %
Ag ₂ CO ₃	53 %	6 %
Tl ₂ CO ₃	64 %	8 %
K₂CO₃ / 1 éq [2.2.2] cryptate	79 %	9 %

Tableau 2-1

A une concentration constante de 5×10^{-2} M, il est intéressant de remarquer que le rendement augmente progressivement lorsqu'on passe du Li₂CO₃ au Cs₂CO₃. Le K₂CO₃, en présence d'un équivalent de [2.2.2] cryptate, donne un résultat similaire à celui obtenu lors de l'utilisation de Cs₂CO₃. Les lactones à 10-16 chaînons ont également été synthétisées par cette méthode.

Dés 1986, une réaction de substitution a été utilisée pour la synthèse de la Périplanone B **15**, une phéromone sexuelle de cafard d'Amérique.¹⁰ Le cycle de taille moyenne **14** est formé par substitution du tosylate **13** en milieu basique avec un rendement de 51% (Figure 2-2).

¹⁰ a) kitahara, T.; Mori, M.; Mori, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1343. b) kitahara, T.; Mori, M.; Mori, K. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2689.

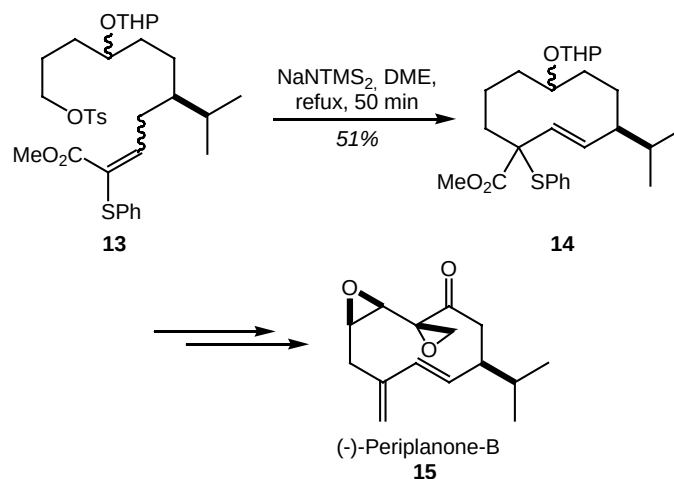


Figure 2-2

Un autre exemple de substitution nucléophile a été utilisé par Mori¹¹ pour la synthèse d'une phéromone sexuelle de *Lutzomyia longipalpis*, une mouche d'Amérique du Sud. L'étape clé de la synthèse du (S)-9-Méthylgermacrene-B **18** est la cyclisation en milieu basique du composé **16** (Figure 2-3).

Plus récemment, le groupe de Yamada a employé une substitution pour la formation du cycle à 11 carbones présent dans la structure de la clauenone.¹² Le rendement est recalculé en fonction de la quantité de produit de départ récupéré en fin de réaction (43% de macrocycle, 25% de **19**) (Figure 2-4).

¹¹ Satoshi, S.; Mori, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 955.

¹² Miyaoka, H.; Isaji, Y.; Mitome, H.; Yamada, Y. *Tetrahedron* **2003**, 59, 61.

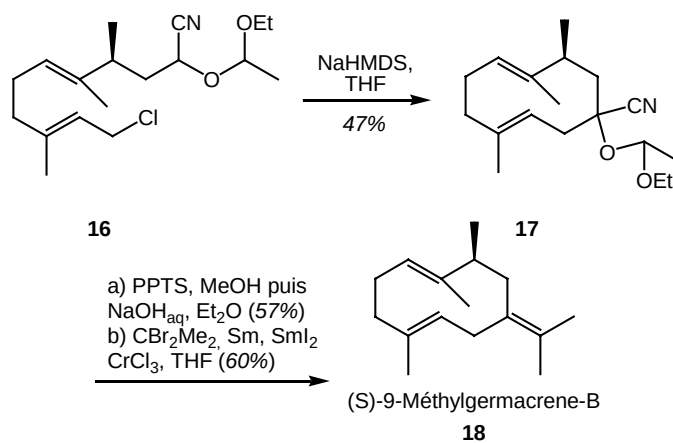


Figure 2-3

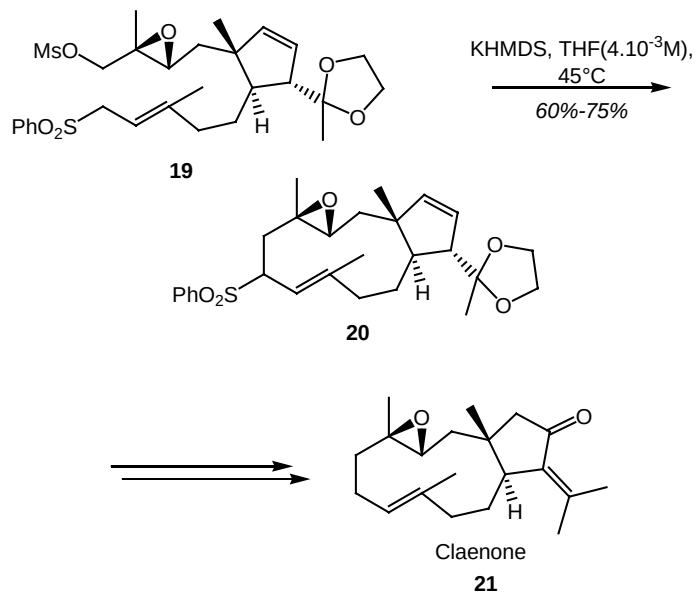


Figure 2-4

2.1.2 Addition nucléophile sur carbone sp^2

Nous avons montré au paragraphe précédent un exemple de synthèse de lactone par substitution nucléophile. Une alternative consiste en l'addition d'un alcool sur une fonction ester. Corey et Nicolaou ont émis l'hypothèse que l'activation simultanée de l'ester et de l'alcool devrait permettre d'obtenir les lactones à nombre élevé de chaînons plus facilement (Figure 2-5).¹³

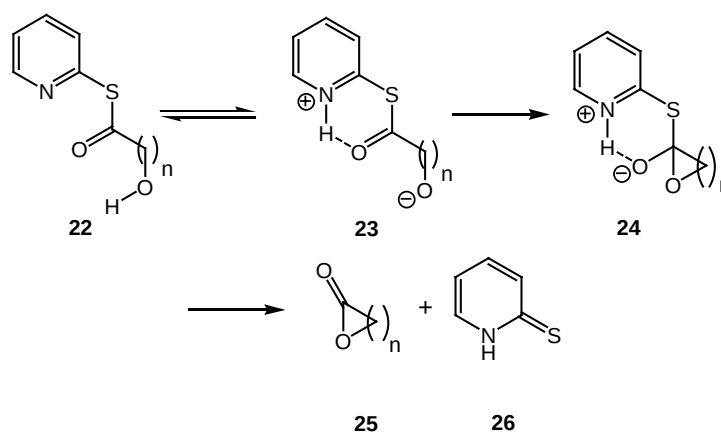


Figure 2-5

Le transfert de proton intramoléculaire dans **22** est beaucoup plus favorable que pour un ester simple. La molécule dipolaire formée **23** permet de faciliter la cyclisation par attraction électrostatique. La polymérisation est évitée grâce à l'application du principe de haute dilution. L'hydroxyester de 2-pyridinethiol est additionné lentement dans du xylène à reflux. Les rendements en différentes lactones sont présentés dans le Tableau 2-2.

¹³ Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5614.

Taille de cycle	Lactone 25	Dimère
7 ^{a,b}	71 %	7 %
9 ^c	8 %	41 %
12 ^d	47 %	30 %
13 ^b	66 %	7 %
14 ^b	68 %	6 %
16 ^b	80 %	5 %

a) réaction effectuée dans le benzène ; b) addition en 10h ;
c) addition en 30h ; d) addition en 20h

Tableau 2-2

Une autre méthode de formation de lactones a été utilisée par le groupe de Kozmin lors de la synthèse de la Leucascandrolide A.¹⁴ Cette molécule possède des propriétés anticancéreuses et antifongiques intéressantes. Le cycle à 14 chaînons est formé par lactolisation spontanée de l'intermédiaire hydroxy-aldéhyde **28** (Figure 2-6). De manière étonnante, l'épimère en C-17 **27b**, soumis aux mêmes conditions de clivage oxydatif, mène à la formation de 94% d'hydroxy aldéhyde. Dans ce cas, la macrolactonisation n'est pas spontanée.

La Leucascandrolide A est ensuite obtenue par oxydation du lactol **29** en présence de PCC, suivie de la déprotection de la fonction benzyle avec 85 % de rendement.

¹⁴ Wang, Y.; Janjic, J.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13670.

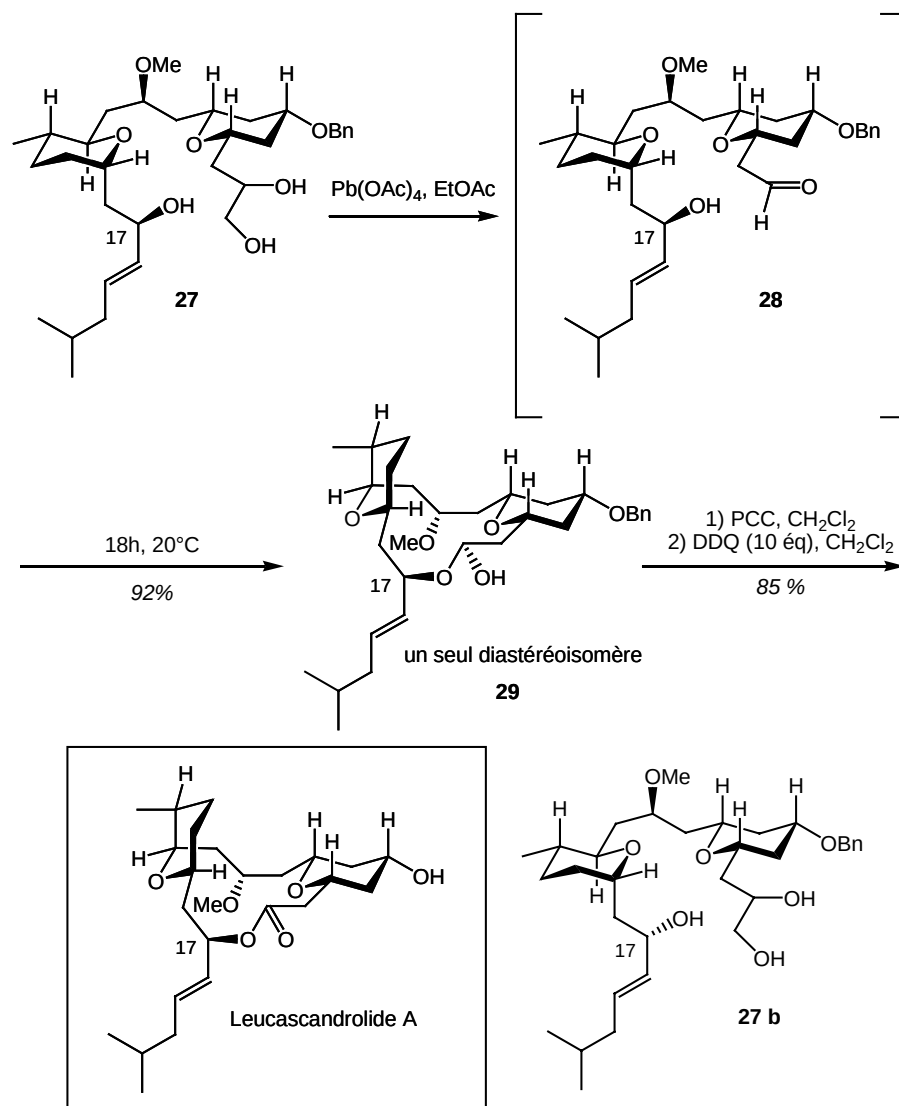


Figure 2-6

L'addition d'un nucléophile carboné sur un centre sp^2 permet la formation d'un nouveau lien C-C. Dans l'exemple suivant¹⁵, l'anion formé en α de la sulfone s'additionne sur la fonction aldéhyde conduisant au cycle à 8 chaînons **31** désiré (Figure 2-7).

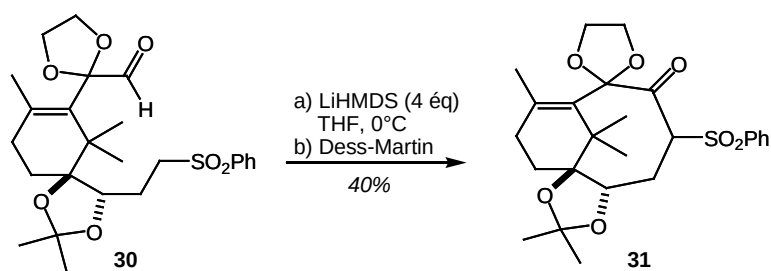


Figure 2-7

Récemment, Matsuda a proposé l'utilisation d'un couplage de type Barbier pour la synthèse de cycles à 8 ou 9 chaînons.¹⁶ En présence de 2,5 équivalent de SmI_2 , les cycles de taille moyenne sont obtenus avec de très bons rendements (Figure 2-8).

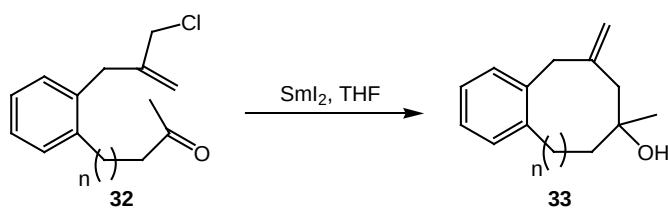


Figure 2-8

¹⁵ Hanna, I.; Prangé, T.; Zeghdoudi, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7013.

¹⁶ Tamiya, H.; Goto, K.; Matsuda, F. *Org. Lett.* **2004**, 6, 545.

n	R	33
1	<i>n</i> -Pr	92%
1	<i>i</i> -Pr	97%
2	<i>n</i> -Pr	93%
2	<i>i</i> -Pr	97%

Tableau 2-3

Il est intéressant de remarquer que les rendements sont excellents malgré les conditions relativement concentrées utilisées. Cette cyclisation implique l'addition rapide d'une solution 0.1 M de SmI₂ dans le THF, à une solution 2.0 M de produit de départ dans le THF. La réaction est terminée en quelques heures, à température ambiante.

2.1.3 Catalyse par un acide de Lewis

Les trois exemples présentés dans ce paragraphe sont en fait des cas particuliers d'addition nucléophile sur carbone sp². Ils impliquent la formation *in situ* d'ions thioniums ou oxoniums qui subissent l'addition nucléophile. Dans le premier cas¹⁷, l'éther cyclique à 8 chaînons est formé avec 92% de rendement tandis que dans les même conditions, l'homologue à 9 chaînons n'est obtenu qu'avec 30% (Figure 2-9).

¹⁷ Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E.; Veale, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5321.

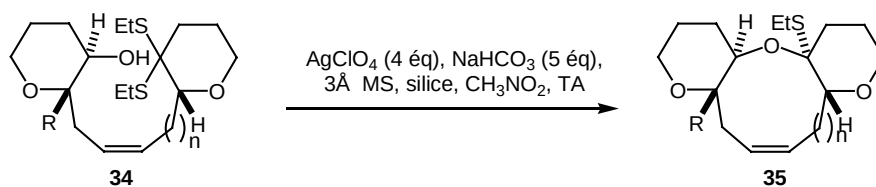


Figure 2-9

n	R	Rendement
0	Me	92%
1	H	30%

Tableau 2-4

La condensation entre un éther d'énol silylé et un acétal peut également être utilisée pour la formation des cycles de taille moyenne. Dès 1983, Kocienski¹⁸ propose d'utiliser le chlorure de titane comme acide de Lewis pour la synthèse de cycles à 8 chaînons. L'effet template du catalyseur (Figure 2-10) permet d'éviter les réactions sous haute dilution.

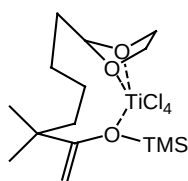


Figure 2-10

Deux exemples sont présentés dans la Figure 2-11.

¹⁸ Cockerill, G. S.; Kocienski, P. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 705.

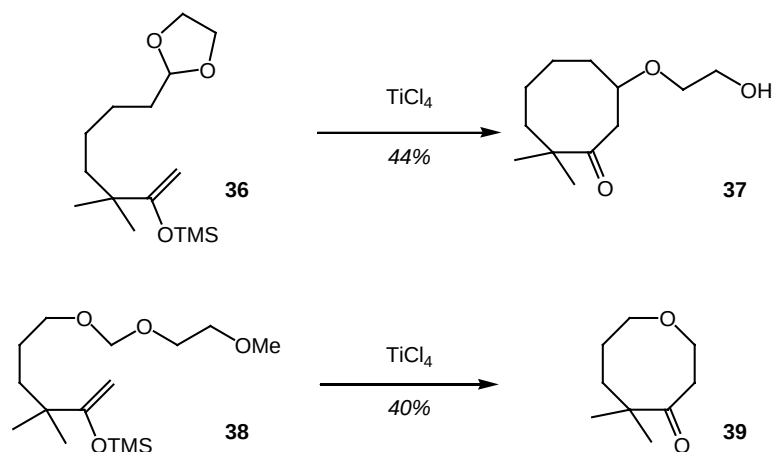


Figure 2-11

Une série de condensations intramoléculaires de Mukaiyama utilisant un autre catalyseur à base de titane (IV) (Figure 2-12) a été étudié par Kuwajima.¹⁹ L'effet template de cet acide de Lewis est semblable à celui du chlorure de titane.

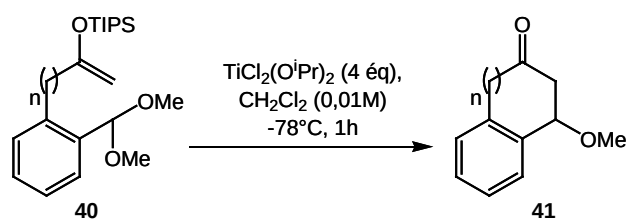


Figure 2-12

¹⁹ Kataoka, Y.; Nakamura, Y.; Morihira, K.; Arai, H.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6979.

n	Rendement
2	70%
3	80%
4	34%

Tableau 2-5

2.1.4 Utilisation de la chimie organométallique

Les métaux de transition sont devenus des outils indispensables en chimie de synthèse. Ils permettent, par exemple, de faciliter la construction de cycles de taille moyenne et de macrocycles.²⁰ Après coordination au centre métallique, les deux extrémités d'une chaîne linéaire sont plus proches l'une de l'autre, et leur cyclisation en devient donc plus aisée.

✓ *Metathèse*

La fermeture de cycle par métathèse a été largement étudiée ces dernières années.^{21,22,23,24} La formation du cycloalcène désiré se fait par fermeture d'un α,ω -diène en présence d'un métallocarbène. Récemment,

²⁰ Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2963.

²¹ Grubbs, R. G.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413.

²² Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2073.

²³ Gurjar, M. K.; Nagaprasad, R.; Ramana, C. V.; Karmakar, S.; Mohapatra, D. K. *ARKIVOC* **2005**, (iii), 237

²⁴ Fujiwara, K.; Goto, A.; Sato, D.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3465.

Krafft a utilisé un catalyseur à base de ruthénium²⁵ pour la synthèse de cycles à 8 chaînons (Figure 2-13).

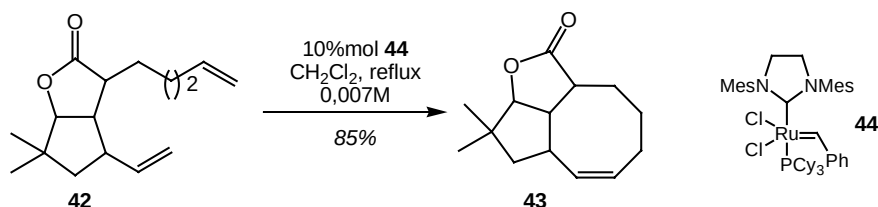


Figure 2-13

La métathèse entre une triple et une double liaison mène à la formation d'un diène.²⁶ Mori a utilisé cette réaction pour la synthèse de cycles à 8 chaînons (Figure 2-14).²⁷ Malheureusement, dans les mêmes conditions, le cycle à 9 chaînons n'a été obtenu qu'avec un rendement de 5%.

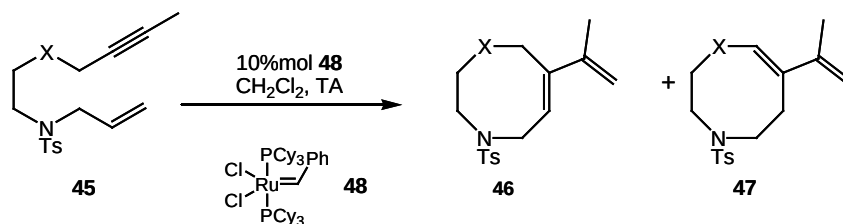


Figure 2-14

X	Rendement	46 : 47
NTs	95%	1 : 0
O	99%	2 : 1

Tableau 2-6

²⁵ Krafft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Kerrigan, S. A.; Abboud, K. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 839.

²⁶ Pour une revue sur le sujet : Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1317.

²⁷ Mori, M.; Kitamura, T.; Sato, Y. *Synthesis* **2001**, 4, 654.

✓ La réaction de Mizoroki-Heck

Il n'y a que peu d'exemples d'utilisation de la réaction de Mizoroki-Heck dans la préparation de cycles de taille moyenne ou de macrocycles.²⁸ Negishi a montré que la réaction des ω -haloallènes en présence de palladium permet d'obtenir des cycles de taille normale, moyenne ou large.²⁹ Utilisant 5 mol% de $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, des cycles de 5 à 20 chaînons peuvent être formés avec des rendements supérieurs ou égaux à 40%. Quelques exemples sont présentés dans la Figure 2-15. La présence d'un sel d'ammonium augmente considérablement l'efficacité de cette transformation.³⁰

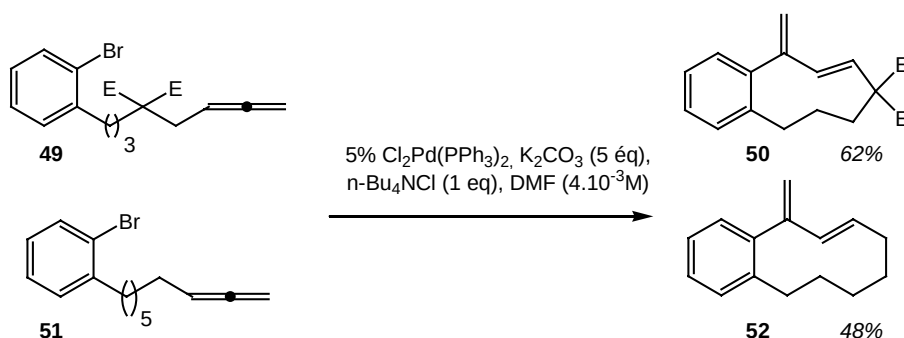


Figure 2-15

Le mécanisme de ce couplage intramoléculaire n'est pas totalement élucidé. Supposant la formation d'une espèce π -allylpalladium, Negishi et

²⁸ (a) Tietze, L. F.; Sommer, K. M.; Schneider, G.; Tapolcsanyi, P.; Woelfling, J.; Mueller, P.; Noltemeyer, M.; Terlau, H. *Synlett* **2003**, 1494. (b) Dyker, G.; Kadzimirsz, D.; Henkel, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7905.

²⁹ Ma, S.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6345.

³⁰ Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113.

son équipe ont tenté de piéger cet intermédiaire. Deux exemples sont présentés dans la Figure 2-16.

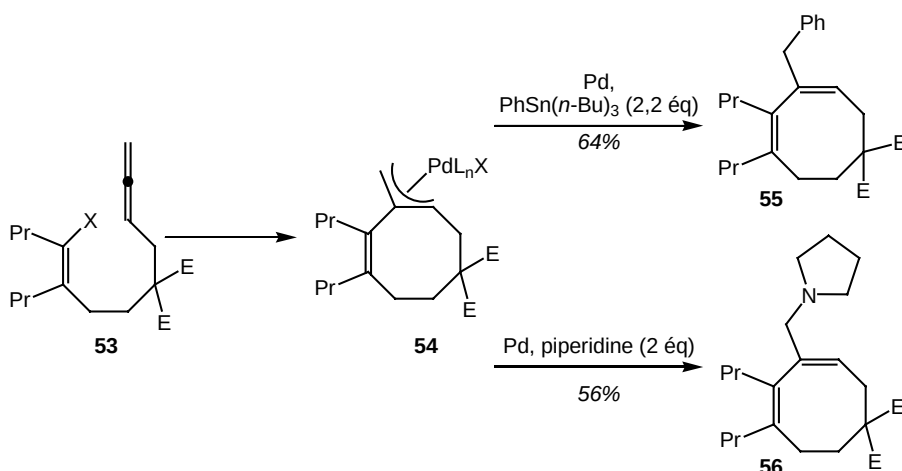


Figure 2-16

Ces résultats permettent de conforter leur hypothèse. Ils augmentent aussi le champs d'application de ce type de couplages en synthèse.

✓ La réaction de Pauson-Khand

La réaction de Pauson-Khand est une méthode efficace de construction de cyclopenténones.³¹ Le premier exemple d'utilisation de cette transformation pour la synthèse de cycles de taille moyenne date de 1997.³² Cazes y décrit la synthèse de cycles à 7 chaînons à partir de 1,2-dien-8-yne, mais les rendement sont encore très faibles.

³¹(a) Pauson, P. L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855. (b) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263. (c) Blanco-Urgoiti, J.; Anorbe, L.; Perez-Serrano, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32.

³² Ahmar, M.; Locatelli, C.; Colombier, D.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5281.

Quelques années plus tard, Krafft propose d'ajouter des noyaux aromatiques pour diminuer le degré de liberté du système, et ainsi, préorganiser l'alcène et l'alcyne pour la cyclisation.³³ Un exemple de formation de cycles à 11 chaînons est présenté dans la Figure 2-17. Le produit de départ est d'abord isolé comme complexe de dicobalt-hexacarbonyle avant de subir la réaction de cyclisation.

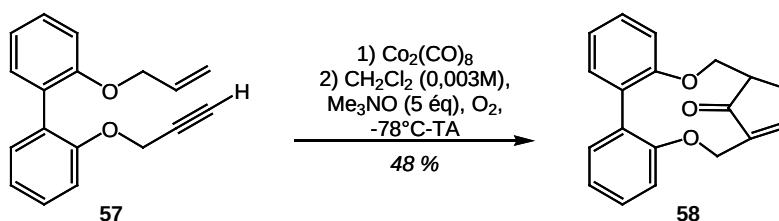


Figure 2-17

Un autre exemple de cyclisation utilisant la réaction de Pauson-Khand a été publié la même année par Lovely.³⁴

✓ Cyclisation reductrice de composés dicarbonylés

Le groupe de McMurry a proposé, en 1994, de synthétiser la Périplanone C en utilisant, comme étape clef, un couplage pinacolique intramoléculaire.³⁵ Cette phéromone a été préparée en 17 étapes, à partir du

³³ Krafft, M. E.; Fu, Z.; Bonaga, L. V. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1427.

³⁴ Lovely, C. J.; Seshadri, H.; Wayland, B. R.; Cordes, A. W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2607.

³⁵ McMurry, J. E.; Siemers, N. O. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4505.

(S)-(-)-menthène, avec un rendement global de 4 %. La formation du cycle de taille moyenne est présentée dans la Figure 2-18.

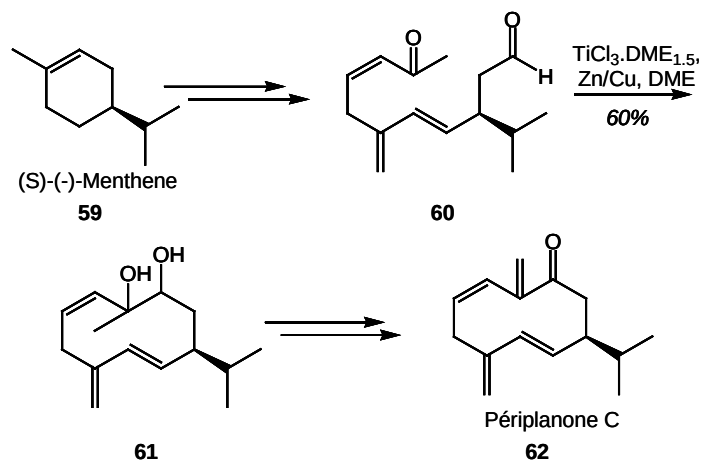


Figure 2-18

Les 3-ene-1,5-diynes cycliques sont étudiés pour leurs réactions de rapide cycloaromatisation. Cette particularité leur confère une activité biologique intéressante.³⁶ Il est possible de les synthétiser par couplage pinacolique.³⁷ Dans l'exemple décrit à la Figure 2-19, le catalyseur à base de Vanadium de Pedersen³⁸ est utilisé. Le cycle à 10 chaînons est formé avec un bon rendement ainsi qu'une bonne diastéréosélectivité.

³⁶ Myers, A. G.; Dragovich, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5859.

³⁷ Banfi, L.; Guanti, G.; Basso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 939.

³⁸ Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 28.

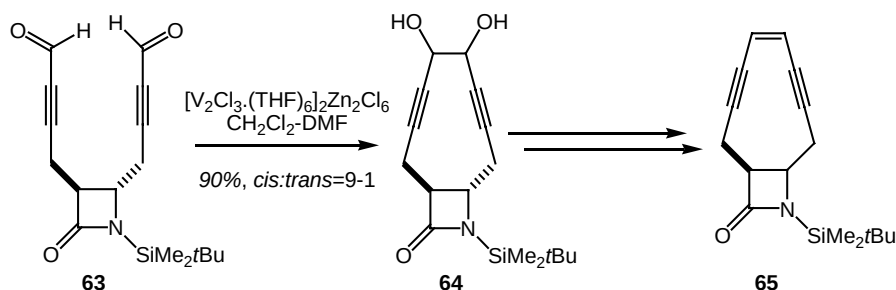


Figure 2-19

2.1.5 Cyclisations radicalaires

Les réactions radicalaires sont un outil très important pour la synthèse de nombreux composés cycliques. Les dernières avancées dans ce domaine ont permis le développement de méthodes efficaces pour l'assemblage de cycles de taille moyenne.³⁹ Quelques cyclisations illustratives sont présentées dans ce paragraphe.

✓ Cyclisation de radicaux aryles

Les radicaux aryles sont très souvent employés pour la synthèse de composés cycliques fusionnés à un noyau aromatique.

Ghatak, par exemple, utilise la cyclisation 9-*endo*-trig des radicaux aryles pour la construction de systèmes polycycliques.⁴⁰ Le cycle de taille moyenne **67** est obtenu avec un bon rendement (Figure 2-20).

³⁹ Yet, L. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9349.

⁴⁰ Ghosh, K.; Chatak, U. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4897.

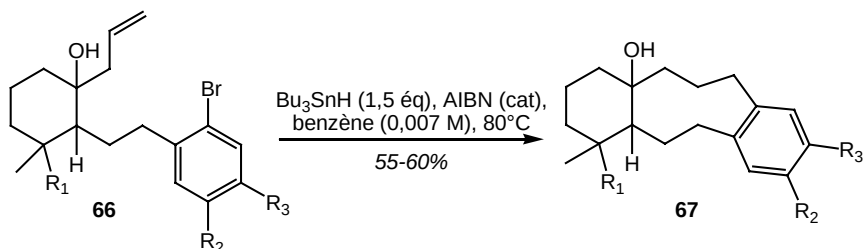


Figure 2-20

✓ Addition de Michael intramoléculaire⁴¹

Les acyles sélénieux permettent la formation de radicaux acyles. Boger⁴² a montré que les radicaux issus des molécules **68** et **70** cyclisaient en 7-*exo*-trig pour former les benzocycloheptanones **69** et **71** respectivement (Figure 2-21).

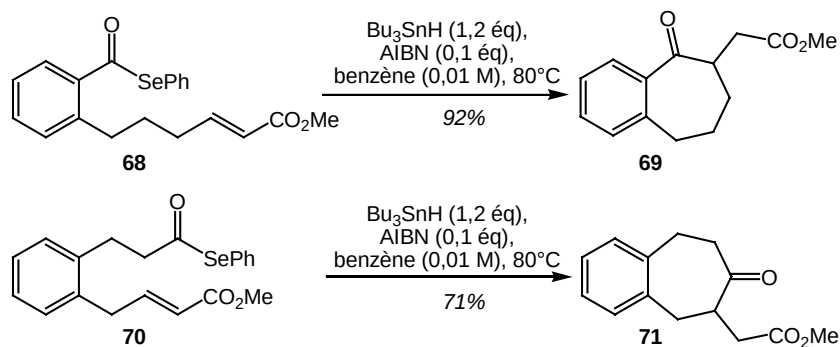


Figure 2-21

⁴¹ Pour un autre exemple, voir aussi : Porter, N. A.; Chang, V. H.-T.; Magnin, D. R.; Wright, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3554.

⁴² Boger, D. L.; J., M. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1429.

Un autre exemple intéressant est présenté dans la Figure 2-22. Le système tricyclique est formé par le biais de deux additions de Michaël successives.⁴³ Après une première cyclisation de type 12-endo-trig, l'intermédiaire **73** forme le composé désiré par cyclisation 8-endo-trig avec 25% de rendement.

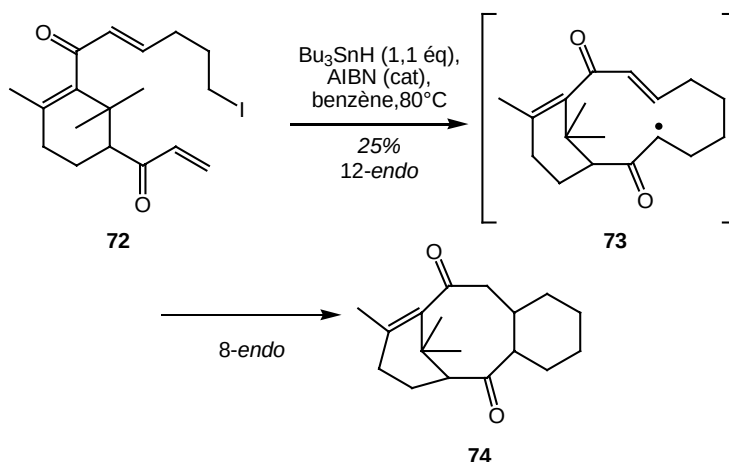


Figure 2-22

✓ Cyclisations de radicaux α -acyles

Les radicaux α -acyles ont été utilisé principalement pour la synthèse de lactones à 8 chaînons. Le bromoacétate **75**⁴⁴, par exemple, subit une cyclisation 8-endo-trig sous conditions de haute dilution, en présence d'AIBN et de Bu_3SnH . La lactone formée **76** est un précurseur dans la synthèse de la (-)-clavukerine A et de la (-)-11-hydroxyguaïène (Figure 2-23).

⁴³ Hitchcock, S. A.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4843.

⁴⁴ Lee, E.; Yoon, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5929.

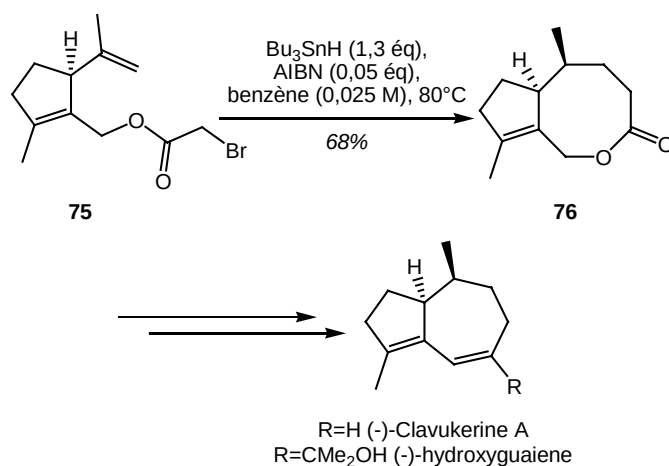


Figure 2-23

Récemment, une méthode de synthèse de lactames à 8 chaîons se basant sur la même approche a été publiée.⁴⁵

✓ *Cyclisations radicalaires promues par des métaux*

Le diiodure de samarium, en présence d'HMPA, a été utilisé pour promouvoir des cyclisations 8-endo-trig. Différents cyclooctanes ont ainsi été synthétisés en présence de ce métal et ce, avec de très bons rendements (Figure 2-24).⁴⁶

⁴⁵ Lang, S.; Corr, M.; Muir, N.; Khan, T. A.; Schoenebeck, F.; Murphy, J. A.; Payne, A. H.; Williams, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4027.

⁴⁶ Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3186.

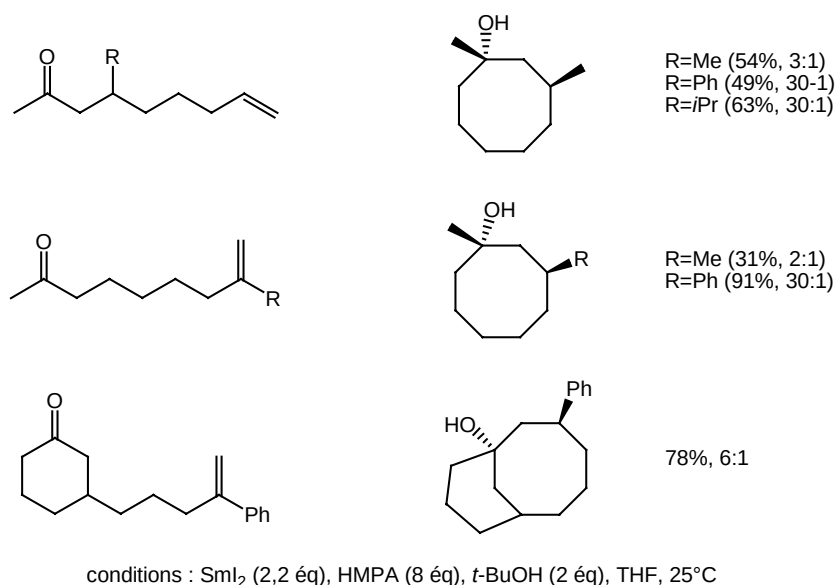


Figure 2-24

Le diiodure de samarium réagit avec les fonctions cétones pour former des radicaux cétyles. Ces radicaux subissent une cyclisation 8-*endo*-trig suivie d'une recombinaison avec SmI_2 , pour former l'organométallique **80**. Celui-ci est finalement protonné par addition de *tert*-butanol et **81** est obtenu (Figure 2-25).

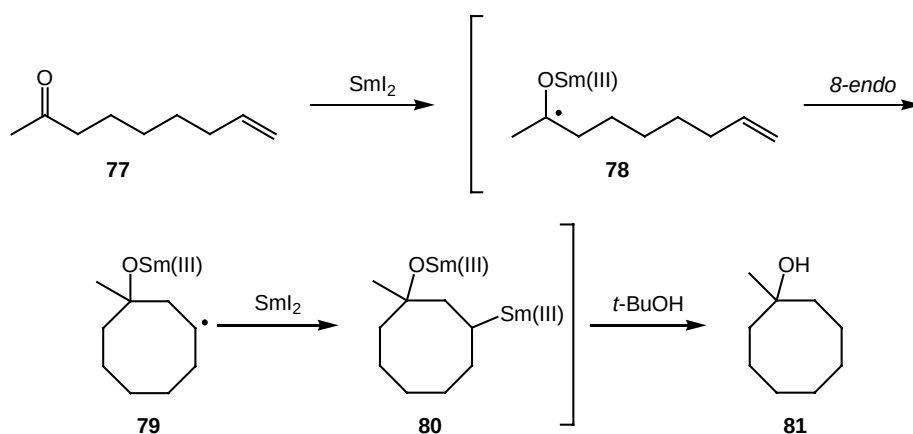


Figure 2-25

L'oxydation des β -cétoesters en présence de Mn(OAc)_3 et Cu(OAc)_2 mène à la formation d'un radical au pied des deux fonctions carbonyles. Snider a utilisé ce genre d'initiation radicalaire pour la synthèse de cycloheptanes et de cyclooctanes.⁴⁷ La Figure 2-26 montre un exemple d'application.

⁴⁷ Snider, B. B.; Merritt, J. E. *Tetrahedron* **1991**, 47, 8663.

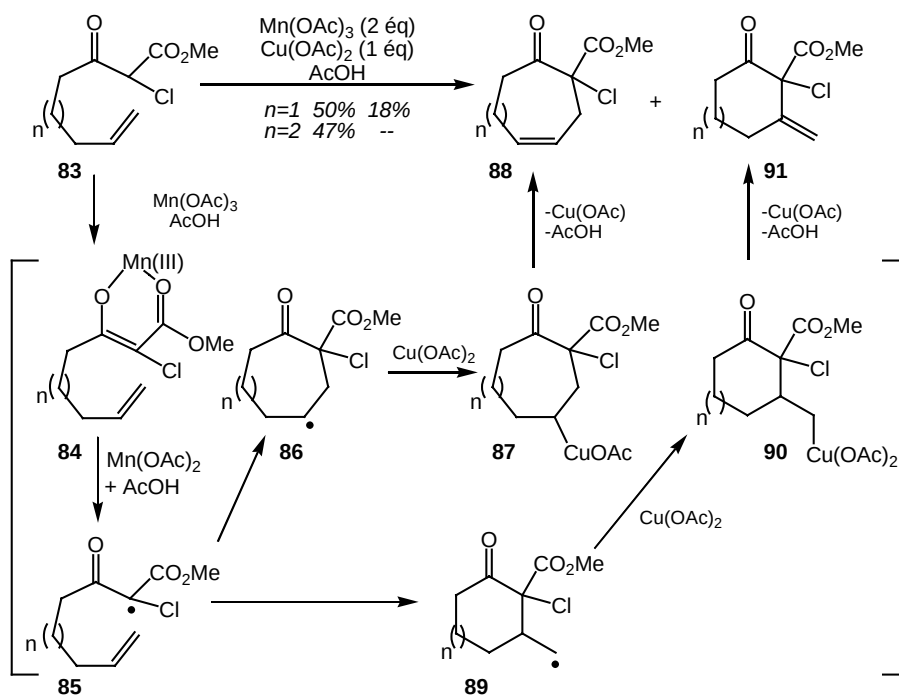


Figure 2-26

Le mercure est également un métal utilisé dans la formation de radicaux. L'addition de $t\text{-BuHgI/KI}$ sur l'acrylate **92** fournit l'intermédiaire **93**. La photolyse de celui-ci en présence de diphenyl disulfure mène à la lactone **96** avec des rendements variant entre 35 et 65% (Tableau 2-7).⁴⁸

⁴⁸ Russell, G. A.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2557.

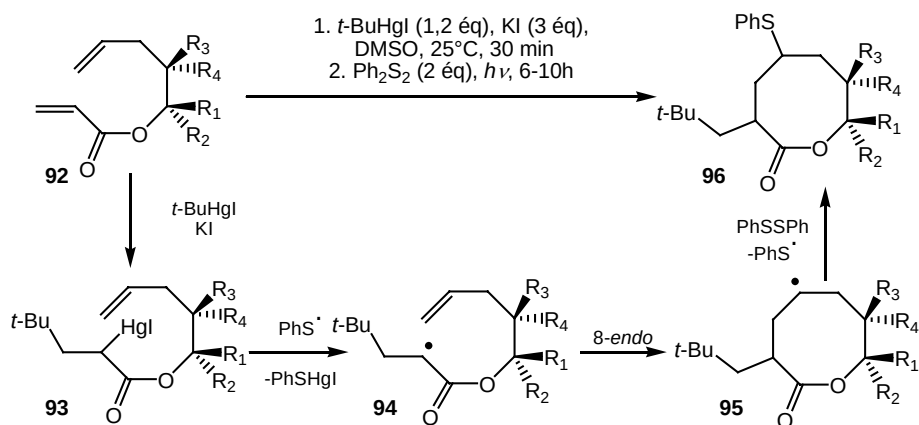


Figure 2-27

Entrée	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	96
1	H	H	H	H	35 %
2	H	Me	H	H	65 %
3	H	H	Me	H	45 %
4	H	H	H	Me	63 %

Tableau 2-7

De nombreux autres exemples de formation de cycles de taille moyenne par cyclisation de chaînes linéaires pourraient être ajoutés à cette liste. Toutefois, ces réactions demandent souvent des conditions très particulières pour l'obtention des produits désirés avec de bons rendements (dilution élevée, catalyseurs particuliers, etc). Les chimistes ont donc développé d'autres stratégies pour la synthèse de ces systèmes. Dans le paragraphe suivant, nous présenterons quelques exemples de formation de cycles de taille moyenne par fragmentation.

2.2 Synthèse de cycles de taille moyenne par fragmentation

Cette stratégie d'expansion de cycle repose sur la rupture sélective de la liaison centrale d'un bicyclic aisément accessible (Figure 2-28).

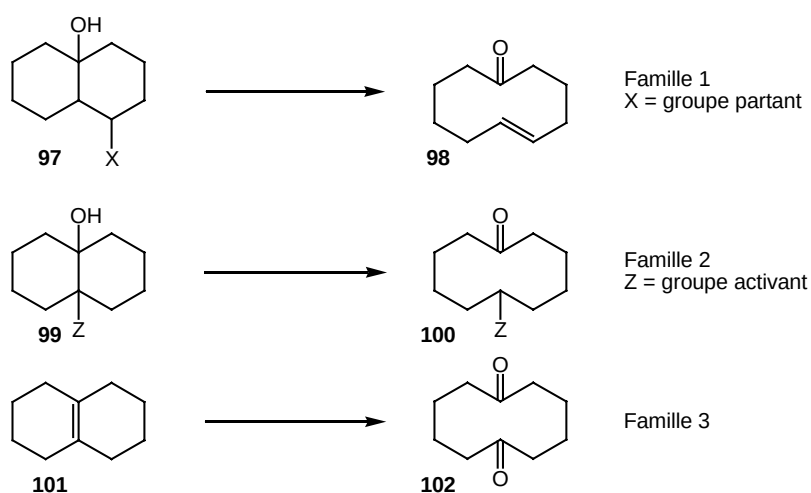


Figure 2-28

On peut classer les réactions de fragmentation en trois grandes familles. La première, qui comprend par exemple la fragmentation de Grob-Warton, se base sur l'élimination d'un groupe partant. Elle requiert une stéréochimie particulière de la molécule de départ. Nous l'expliquerons en détail plus tard. La seconde famille nécessite la présence d'un groupe activant. Enfin, dans la dernière catégorie, la liaison centrale du système bicyclique est rompue lors d'une réaction d'oxydation.

2.2.1 Fragmentation hétérolytique avec groupe partant

Selon la définition de Grob⁴⁹, les réactions de fragmentation sont des processus dans lesquels le réactif de départ est scindé en trois morceaux (Figure 2-29).

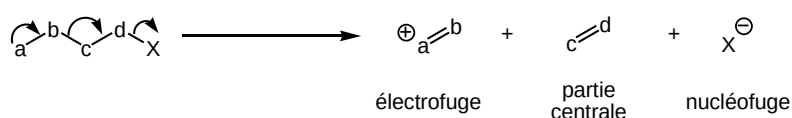


Figure 2-29

Dans les cas qui nous intéressent, l'électrofuge et la partie centrale restent dans la molécule finale (Figure 2-30).

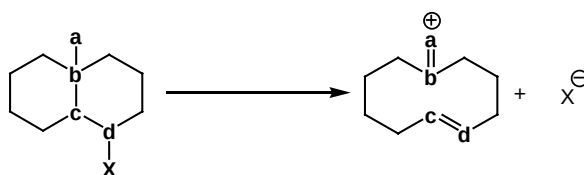


Figure 2-30

Le mécanisme de cette réaction de fragmentation est concerté. Il implique la participation des cinq atomes concernés. Elle n'est permise que si le réactif de départ peut adopter une conformation dans laquelle la liaison (**d-X**) et la paire électronique libre de **a** sont en position antipériplanaire par rapport à la liaison qui se rompt (**b-c**). (Figure 2-31)

⁴⁹ (a) Grob, C. A.; Scheiss, P. W. *Angew. Chem. Int. ed.* **1969**, 6, 1-15. (b) Grob, C. A. *Angew. Chem. Int. ed.* **1969**, 8, 535-546.

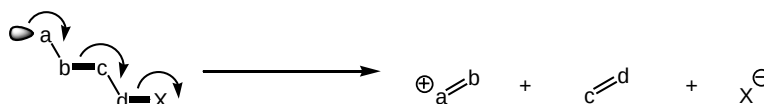


Figure 2-31

Quand cet agencement ne peut pas être respecté, la réaction de fragmentation n'a pas lieu. Wharton a montré l'importance de la stéréochimie en étudiant la fragmentation de différentes décalines.⁵⁰ Le bicyclic **103** ne possède pas la bonne stéréochimie (**b-c**, **d-X**) et la fragmentation ne se produit pas. Par contre, les trois autres décalines (**104-106**) ont la stéréochimie adéquate pour placer en position antipériplanaire le tosylate, la liaison rompue et une paire libre de l'oxygène. En présence de *t*-butanolate de potassium, les cycles de taille moyenne sont formés avec plus de 90% de rendement. (Figure 2-32)

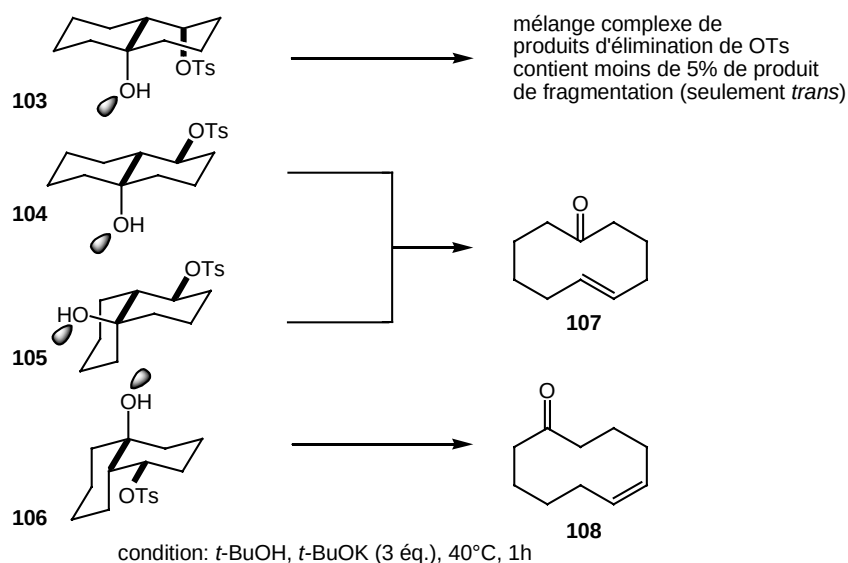


Figure 2-32

⁵⁰ Wharton, P. S.; Hiegel, G. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3254.

Un autre exemple de l'importance de la géométrie de la molécule est présenté dans la Figure 2-33.⁵¹

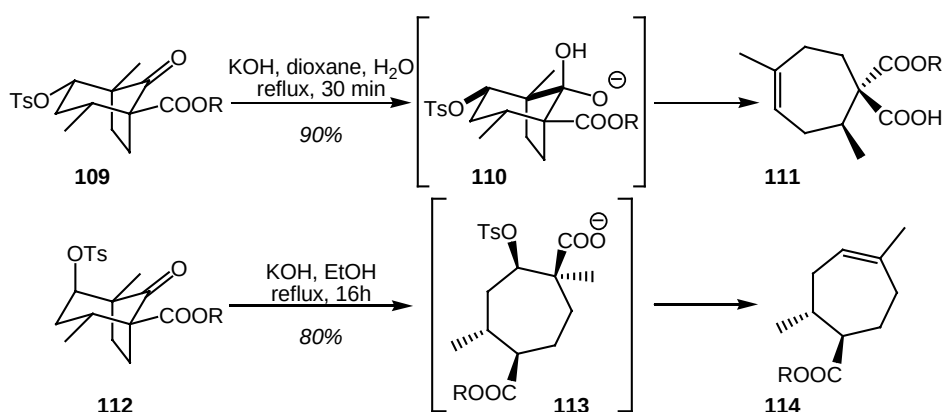


Figure 2-33

On remarque que le tosylate équatorial (**109**) subit la fragmentation assez rapidement. L'impossibilité de placer le tosylate axial (**112**) en bonne position permet d'expliquer sa relative inertie. Dans ce cas, le produit résultant d'une élimination décarboxylante est formé.

Une variante de cette fragmentation a été proposée par Marshall en 1966.⁵² La réaction de la décaline **115** avec du diborane fournit l'intermédiaire **116**. Le cycle de taille moyenne est ensuite obtenu avec un rendement de 77 % (Figure 2-34).

⁵¹ Brown, H. L.; Buchanan, G. L.; O'Donnell, J. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 1740.

⁵² Marshall, J. A.; Bundy, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4291.

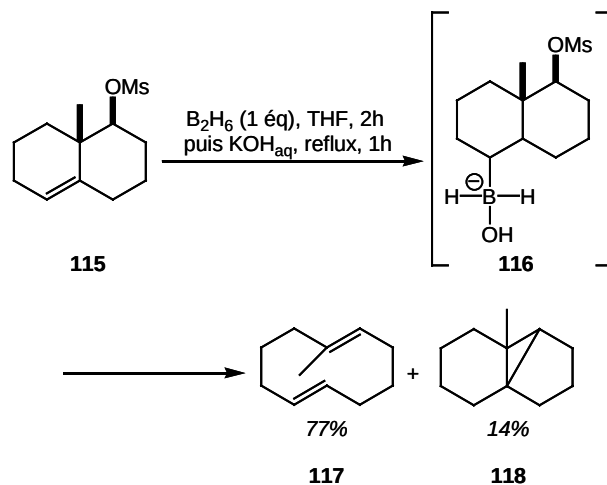


Figure 2-34

En 1972, Wharton démontre l'utilité de cette variante par la synthèse du *dl*-hedycaryol.⁵³ Après hydroboration du tosylate **119** et traitement à la potasse, le cycle de taille moyenne **120** est isolé avec 60% de rendement (Figure 2-35).

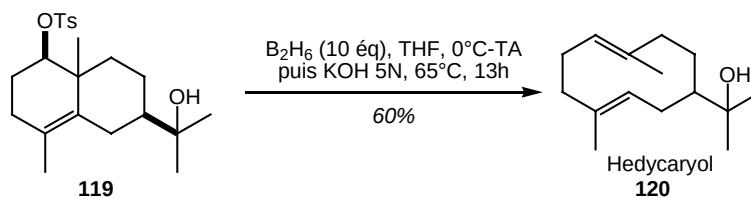


Figure 2-35

Un des désavantages de ce type de fragmentation est l'utilisation de milieux fortement basiques. En 1980, Tietze propose d'employer un éther

⁵³ Wharton, P. S.; Sundin, C. E.; Johnson, D. W.; Klueender, H. C. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 34.

silylé et d'induire la fragmentation par addition d'ions fluorures.⁵⁴ Dans le cas présenté à la Figure 2-36, la présence d'une base provoquerait l'équilibration du carbone en α du carbonyle et la formation du composé de jonction *trans*, le plus stable thermodynamiquement.

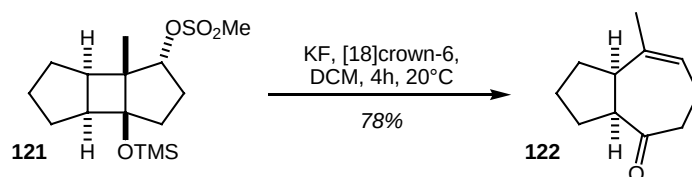


Figure 2-36

La même méthodologie a été appliquée quelques années plus tard par le groupe de Siek Pak (Figure 2-37).⁵⁵ Les hydroazulénones sont synthétisées à partir de bicyclo[3.3.0]octanones en deux étapes clés. La première est une cycloaddition [2+2] du dichlorocétène sur l'éther d'énol **123** et la deuxième est une fragmentation. Il est intéressant de remarquer que la fragmentation de l'alcool tertiaire **127** a lieu lors de sa mésylation. Cette fragmentation est probablement initiée par des ions chlorures. La rétroaldolisation du β -cétoether silylé **126** est induite par Bu₄NF et fournit le cycle à 7 chaînons avec un excellent rendement.

⁵⁴ Tietze, L. F.; Reichert, U. *Angew. Chem. Int. ed.* **1980**, 19, 830.

⁵⁵ Siek Pak, C.; Kim, S. K.; Lee, H. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6011.

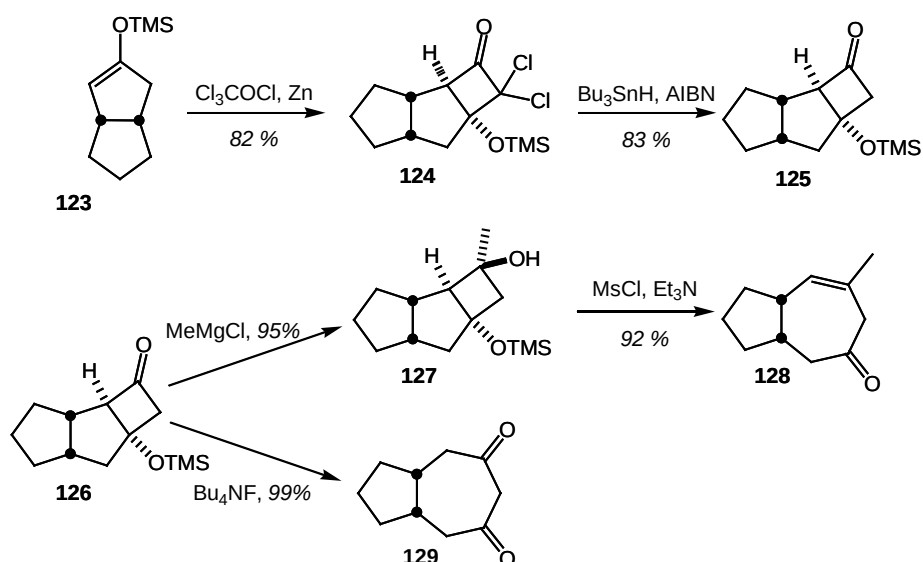


Figure 2-37

D'autres produits de fragmentation ont été synthétisés en utilisant cette approche. Les rendements indiqués sont ceux de l'étape de fragmentation (Figure 2-38).

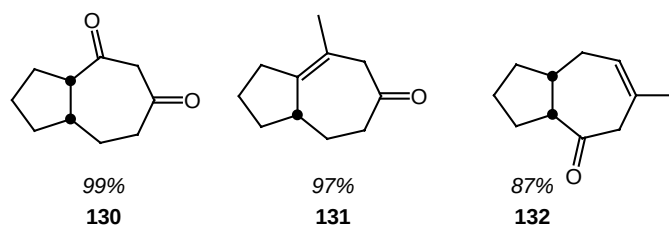


Figure 2-38

CP-263,114 a été isolé par Pfizer⁵⁶ en 1997. Son utilité dans la régulation du taux de cholestérol ainsi que sa structure particulière ont amené le groupe de Nagaoka à développer une approche qui pourrait mener à sa synthèse⁵⁷ avec comme intermédiaire clé le bicyclic [4.3.1] **133**.

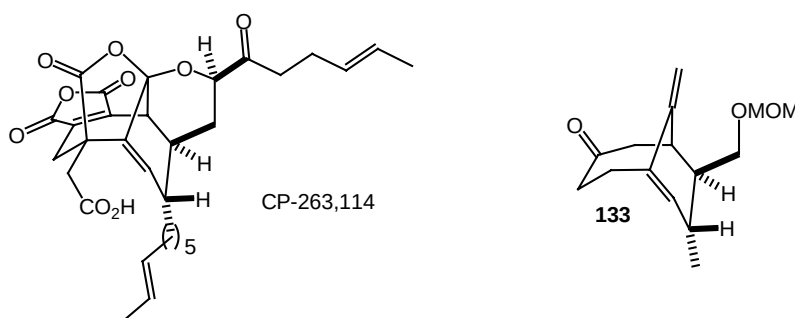


Figure 2-39

Celui-ci peut être synthétisé en utilisant une réaction de fragmentation de Grob. Le cycle à 9 chaînons est formé avec 92% de rendement. (Figure 2-40)

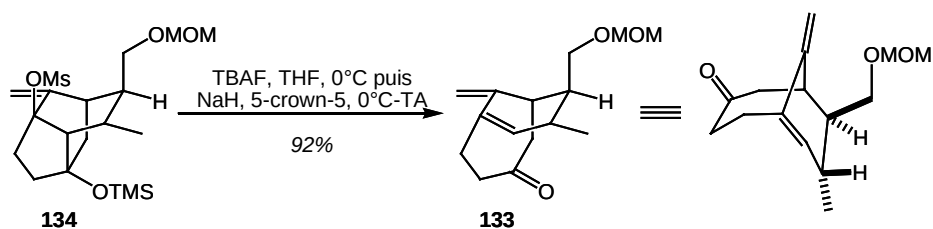


Figure 2-40

⁵⁶ Dabrah, T. T.; Kaneko, T.; Massefski, W.; Whipple, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594.

⁵⁷ Yoshimitsu, T.; Yanagiya, M.; Nagaoka, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5215.

Un des désavantages des réactions de fragmentation est la construction parfois difficile des produits de départ. En 1999, Zard a proposé de synthétiser des systèmes bicycliques par addition-cyclisation radicalaire. Le cycle de taille moyenne **138** est ensuite obtenu par fragmentation de Grob-Wharton (Figure 2-41).⁵⁸

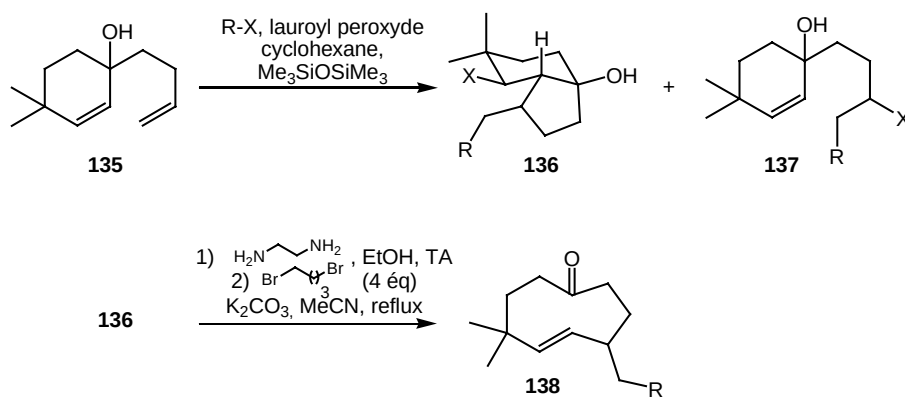


Figure 2-41

Entrée	R	X	136 : 137	138
1	CH ₂ CO ₂ Et	SCSOEt	53 % : 16 %	49 %
2	CH ₂ CN	SCSOEt	45 % : 31 %	41 %
3	CH ₂ COCMe ₃	SCSOEt	43 % : 38 %	50 %
4 ^a	CCl ₃	Br	70 % : 4 %	64 %

a: conditions de fragmentation : K₂CO₃ / MeCN / reflux

Tableau 2-8

⁵⁸ Boivin, J.; Pothier, J.; Ramos, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9239.

En 2001, Molander décrit une méthode de synthèse de cycles de taille moyenne basée sur une séquence consécutive : cyclisation en présence de SmI_2 , suivie directement d'une fragmentation de Grob.⁵⁹ Cette approche lui a permis de préparer un grand nombre de cycles de taille moyenne (Tableau 2-9).

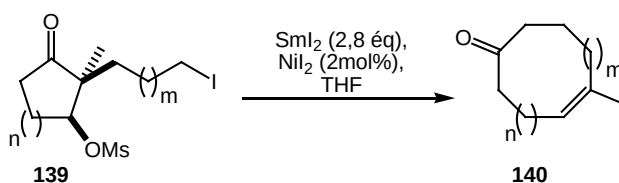


Figure 2-42

Entrée	n	m	140
1	1	1	69 %
2	1	2	42 %
3	2	1	86 %
4	2	2	51 %

Tableau 2-9

Le groupe de Saicic a mis au point une méthode de synthèse de cycles de taille moyenne par métathèse cyclisante suivie d'une fragmentation de Grob.⁶⁰ Cette stratégie permet la formation d'alcènes de configuration Z de manière sélective. Il a ainsi préparé des cycles à 9, 10 et 11 chaînons (Tableau 2-10).

⁵⁹ Molander, G. A.; Huérou, Y. L.; Brown, G. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4511.

⁶⁰ Ivkovic, A.; Matovic, R.; Saicic, R. N. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1221.

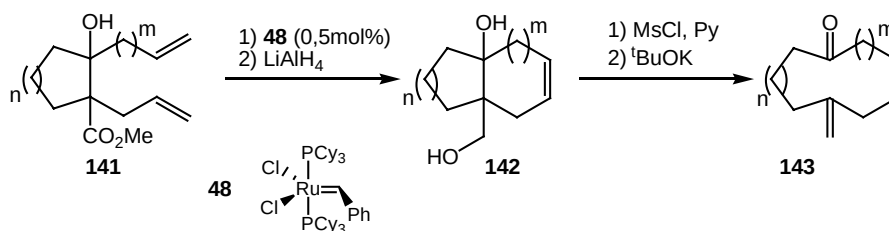


Figure 2-43

Entrée	m	n	141→142	142→143
1	1	1	86%	66%
2	1	2	88%	69%
3	2	2	60%	60%

Tableau 2-10

L'utilité synthétique de cette méthodologie a été illustrée par la synthèse racémique de la Périplanone C (Figure 2-44). En présence de KOH, le triène **146** est formé avec 74% de rendement par fragmentation du mésylate dérivé de **145**.

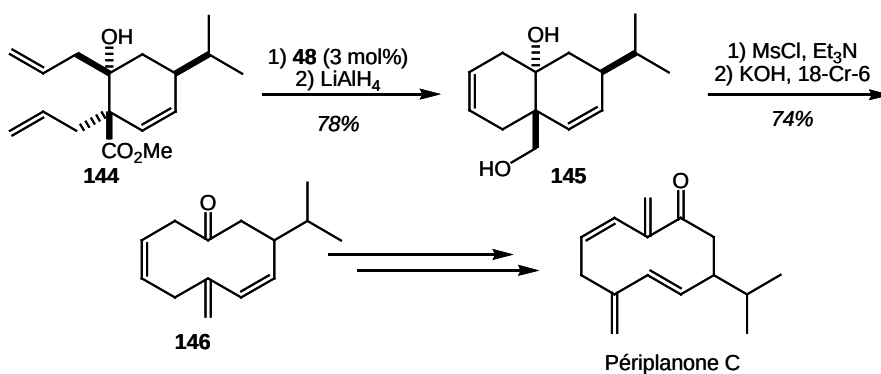


Figure 2-44

2.2.2 Fragmentation hétérolytique sans groupe partant

Cette deuxième famille de réactions ne peut pas, à proprement parler, être classée dans les réactions de fragmentation selon la définition de Grob. En effet, il n'y a pas de groupe nucléofuge. Toutefois, nous les classerons avec les réactions de fragmentation car le cycle de taille moyenne est formé à partir de deux cycles de plus petite taille par rupture de la liaison centrale.

Dès 1983, Reid décrit la réaction rétro-aldol de cyclobutanols.⁶¹ La cycloaddition [2+2] entre l'éther d'énol **147** et le cyclohexène fournit le tricycle **149** avec 61% de rendement. La stéréochimie de l'adduit **149** n'a pas été attribuée, mais le produit est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La formation du cycle à 7 chaînons s'effectue en présence d'hydrogénocarbonate de sodium. Quatre isomères du produit final sont isolés avec respectivement 63% et 22%. (Figure 2-45)

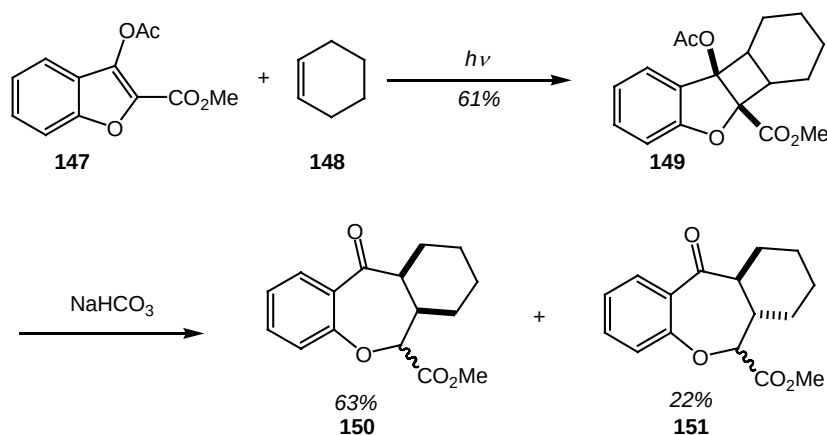


Figure 2-45

⁶¹ Hill, J. H. M.; Reid, S. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 501.

Un autre exemple de ce type de fragmentation a été employé en 1988 par le groupe de Sakai.^{62,63} Au départ des β -céto esters **152**, les produits d'expansion de cycle sont formés directement lorsque **152** est traité par du t -BuOK (1,2 éq) dans le DMSO. Il est intéressant de remarquer que lorsque le DMSO est remplacé par du THF, le produit de condensation aldol **154** est formé majoritairement.

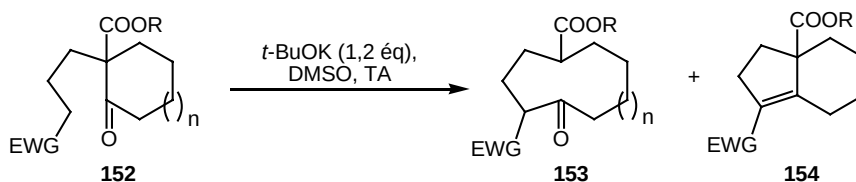


Figure 2-46

Entrée	R	EWG	n	153
1	Et	COCH ₃	0	62%
2	Me	COCH ₃	2	78%
3	Et	CO ₂ Et	1	49%
4	Me	CO ₂ Et	2	58%
5	Me	CN	2	57%

Tableau 2-11

Plus récemment, le groupe de Ruder a proposé une nouvelle voie d'accès vers des cycles de taille moyenne fortement fonctionnalisés.⁶⁴ Cette réaction d'expansion se base sur l'addition [1,4] de l'anion β -cétosphosphate **156** sur un alcyne activé tel que **157**. Après aldolisation

⁶² Xie, Z. F.; Suemune, H.; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 612.

⁶³ Xie, Z. F.; Sakai, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 821.

⁶⁴ Ruder, S. M.; Kulkarni, V. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3084.

intramoléculaire de **158**, formant l'alcoolate **159**, le cycle de taille moyenne désiré est généré par fragmentation hétérolytique (Figure 2-47).

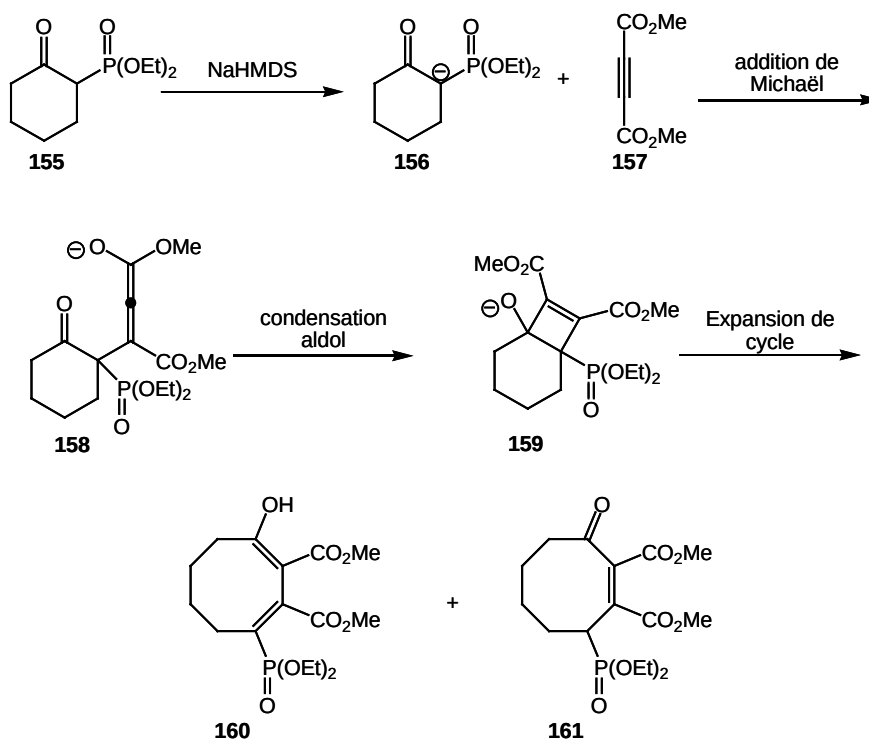


Figure 2-47

Après expansion, le produit obtenu peut se trouver sous deux formes distinctes, la forme énol **160** et la forme cétone **161**. Le rapport entre ces deux tautomères dépend de la structure du composé final. Quelques exemples sont présentés dans le Tableau 2-12.

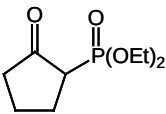
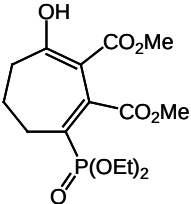
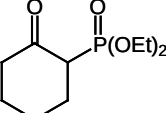
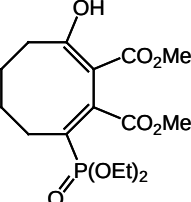
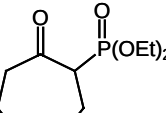
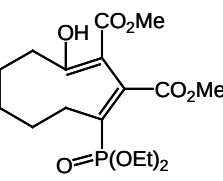
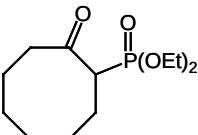
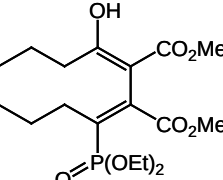
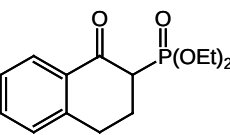
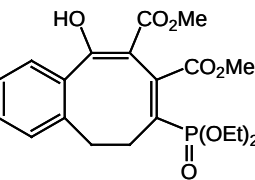
Entrée	Phosphonates	Produits d'expansion de cycle	160 (%)	Rendement
1			100	54%
2			100	52%
3			87	60%
4			86	57%
5			100	37%

Tableau 2-12

Un dernier exemple de ce type de fragmentation est présenté dans la Figure 2-48.⁶⁵ Après alkylation de l'anion du β -cetoester **171** par le dibromobutène, le composé **172** est formé. L'expansion de cycle subséquente s'effectue par une réaction de Barbier en milieu aqueux. Après isomérisation de la double liaison, le cycle de taille moyenne est obtenu avec des rendements oscillant entre 50 et 70%.

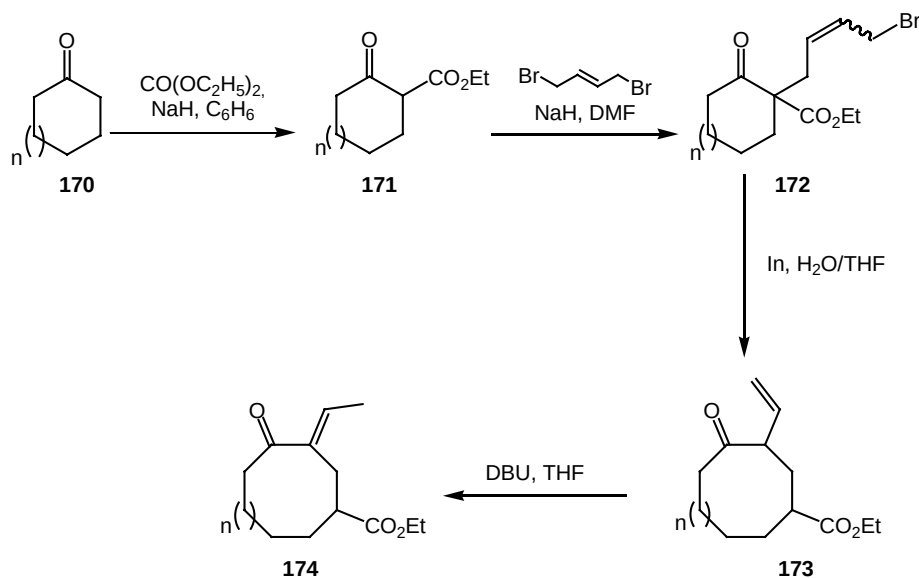


Figure 2-48

⁶⁵ Li, C.-J.; Chen, D.-L.; Lu, Y.-Q.; Haberman, J. X.; Mague, J. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2347.

Entrée	n	171	172	174
1	2	80 %	50 %	72 %
2	3	70 %	50 %	50 %
3	6	59 %	50 %	49 %

Tableau 2-13

Après ces exemples de fragmentations hétérolytiques, quelques synthèses de cycles de taille moyenne par fragmentation homolytique seront présentés dans le paragraphe suivant.

2.2.3 Fragmentation homolytique avec groupe partant

Il n'y a pas beaucoup d'exemples de fragmentations homolytiques avec groupe partant. Celles présentées dans la littérature font intervenir dans la plupart des cas des radicaux oxygénés. Les radicaux alcoyles sont accessibles à partir de quatre types de précurseurs.⁶⁶ Chaque famille de précurseur est présentée dans le Tableau 2-14. Les alcools peuvent être transformés en éthers, thermiquement ou photochimiquement peu stables, possédant un lien oxygène-azote^{67,68}, oxygène-halogène⁶⁹ oxygène-

⁶⁶ (a) Hartung, J. In *Radicals in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, Ed. Weinheim, 2001; Vol. 2, p 427-439. (b) Hartung, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 619. (c) Čeković, Z. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8073.

⁶⁷ Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2640.

⁶⁸ (a) Begley, M. J.; Flecher, R. J.; Murphy, J. A.; Sherburn, M. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1723. (b) Francisco, C. G.; Leon, E. I.; Moreno, P.; Suarez, E. *Tetrahedron :Asymetry* **1998**, 9, 2975. (c) Grossi, L.; Strazzari, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8076.

⁶⁹ (a) Greens, F. D.; Savitz, M. J.; Lau, H. H.; Smith, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2196. (b) Walling, C.; Clark, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4530.

oxygène⁷⁰ ou oxygène-soufre⁷¹. Les radicaux alcoyles sont formés par rupture homolytique de cette liaison (famille de type 1). Dans la famille de type 2, l'oxygène qui va devenir le radical est ajouté à la molécule par réaction de substitution nucléophile.⁷² Le radical est formé de la même manière que pour la première famille. Une troisième possibilité est la formation des radicaux oxygénés *in situ*, directement à partir de l'alcool. Dans ce cas, l'alcool est mis en présence d'un oxydant puissant, comme le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ⁷³, $\text{Ag}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ⁷⁴, $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ ⁷⁵ ou des composés hypervalents de l'iode⁷⁶. Enfin, un radical carboné contenant un oxygène peut se

⁷⁰ (a) McCullough, K. J.; Motomura, Y.; Masuyama, A.; Nojima, M. *Chem. Commun.* **1998**, 1173. (b) Masuyama, A.; Sugawara, T.; Nojima, M.; McCullough, K. J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 353.

⁷¹ (a) Beckwith, A. L. J.; Hay, B. P.; Williams, G. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1202. (b) Pasto, D. J.; Cottard, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4303. (c) Newcomb, M.; Daublain, P.; Horner, J. H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8669. (d) Petrović, G.; Saičić, R. N.; Čeković, Ž. *Tetrahedron* **2003**, 59, 187.

⁷² (a) Beckwith, A. L. J.; Hay, B. P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4330. (b) Hartung, J. *Synlett* **1996**, 1206. (c) Hartung, J.; Schwarz, M. *Synlett* **1997**, 848. (d) Hartung, J.; Schwarz, M.; Svoboda, I.; Fueß, H.; Duarte, M.-T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1275. (e) Hartung, J.; Gottwald, T.; Spehar, K. *Synlett* **2002**, 227.

⁷³ (a) Walling, C.; Kjellgren, J. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1488. (b) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1505. (c) Paredes, M. D.; Alonso, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3973.

⁷⁴ Clerici, A.; Minisci, F.; Ogawa, K.; Surzur, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1149.

⁷⁵ (a) Balasubramanian, V. R.; Cecil, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 501. (b) Nowakowski, M.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4331.

⁷⁶ (a) Senboku, H.; Takashima, M.; Suzuki, M.; Kobayashi, K.; Suginome, H. *Tetrahedron* **1996**, 52, 6125. (b) Francisco, C. G.; González, C. C.; Paz, N. R.; Suarez, E. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4171. (c) Boto, A.; Hernandez, D.; Hernandez, R.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5310. (d) Antunes, C. S. A.; Bietti, M.; Lanzalunga, O.; Salamone, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5281. (e) Ramesh, N. G.; Hassner, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1892. (f) Takasu, K.; Nagao, S.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1005.

réarranger pour fournir un radical oxygéné. Un des exemples les plus courants est l'ouverture radicalaire des époxydes.⁷⁷

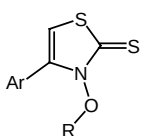
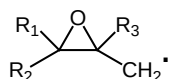
Famille	Précurseur	Exemples	Réf.
Type 1	$\text{ROH} \xrightarrow[\text{X-H}]{\text{X-Y}} \text{RO-Y} \xrightarrow{\Delta T \text{ ou } h\nu} \text{RO}^\bullet$	R-O-NO R-O-Cl R-O-SPh	67,68 69 71
Type 2	$\text{RX} \xrightarrow[\text{Y-O}^\ominus]{\text{X}^\ominus} \text{RO-Y} \xrightarrow{\Delta T \text{ ou } h\nu} \text{RO}^\bullet$		72
Type 3	$\text{ROH} \xrightarrow[\text{X-H}]{\text{X-Y}} \text{RO-Y} \xrightarrow{\Delta T \text{ ou } h\nu} \text{RO}^\bullet$	Pb(OAc) ₄ Ag ₂ S ₂ O ₈ CAN I ₂ /PhIO	73 74 75 76
Type 4	$\text{R}'' \text{---} \text{O} \rightarrow \text{R-O}^\bullet$		77

Tableau 2-14

Le choix du précurseur de radicaux dépendra du type de substrat utilisé. Nous présenterons ici quelques exemples de fragmentations menant à la formation de cycles de taille moyenne qui utilisent des précurseurs faisant partie des quatre familles présentées plus haut.

Le cycle à 10 chaînons **177** peut être formé à partir du système **175**.⁷⁸ L'addition intramoléculaire du radical alkyle dérivé de **175** sur la

⁷⁷ (a) Breen, A. P.; Murphy, J. A.; patterson, C. W.; Wooster, N. F. *Tetrahedron* **1993**, 49, 10643. (b) Ziegler, F. E.; Petersen, A. K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2707.

fonction cétone génère un radical alkoxy qui fragmente spontanément (type 4). L'oléfine cyclique est obtenue après élimination du radical SnBu_3 avec un rendement de 89%. (Figure 2-49)

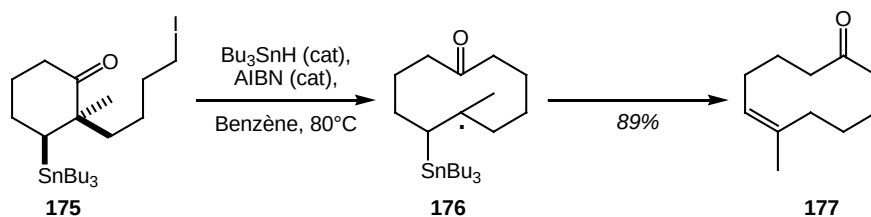


Figure 2-49

Dans le même ordre d'idée, la lactone cyclique **179** peut être synthétisée à partir du précurseur bicyclique **178**.⁷⁹ Le radical oxygéné est formé en présence de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (type 3). Il est intéressant de remarquer que, comme pour les fragmentations hétérolytiques, l'élimination du groupe partant est stéréosélective (Figure 2-50, Figure 2-51).

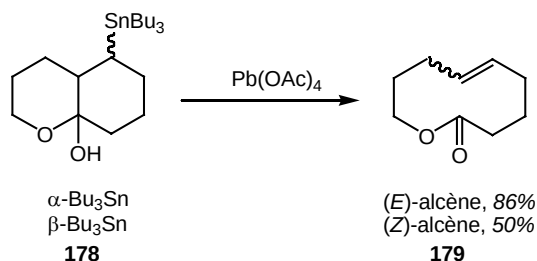


Figure 2-50

⁷⁸ (a) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Robertson, J. *Tetrahedron* **1989**, 45, 909. (b) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Singh, R. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3385.

⁷⁹ Posner, G. H.; Asirvatham, E.; Webb, K. S.; Jew, S.-S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5071.

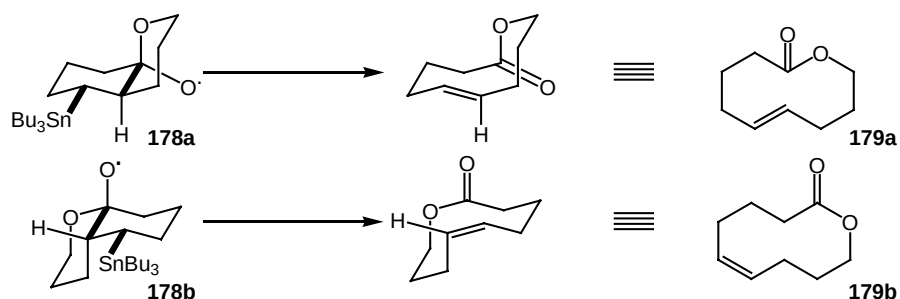


Figure 2-51

L'Alismol est un terpenoïde naturel isolé pour la première fois du rhizome *Alisma plantago-aquatica* var. *orientale*. C'est probablement le principe actif d'une substance employé en médecine traditionnelle orientale pour ces propriétés diurétiques et anti-inflammatoires. En 1999, Lange proposa de le synthétiser en utilisant une fragmentation radicalaire comme étape clé (Figure 2-52).⁸⁰

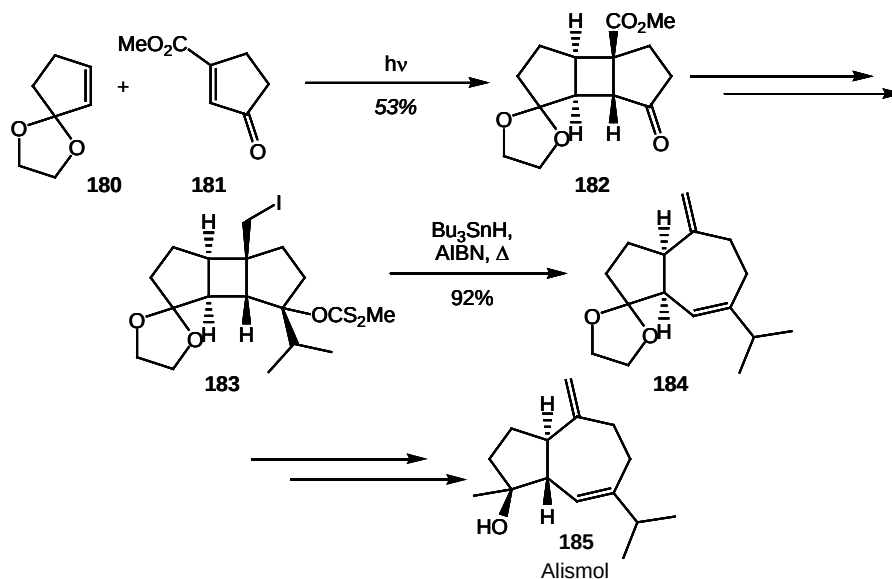


Figure 2-52

⁸⁰ Lange, G. L.; Gottardo, C.; Merica, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6738.

Le système tricyclique **182** est formé par photocycloaddition [2+2]. Il peut être ensuite facilement transformé en **183**. La fragmentation radicalaire s'effectue en présence de Bu₃SnH et conduit à l'intermédiaire **184** avec 92% de rendement.

2.2.4 Fragmentations homolytiques sans groupe partant

De manière analogue aux réactions avec groupe partant, ces fragmentations font intervenir, dans la plupart des cas, des radicaux oxygénés.⁸¹ En 1981, Macdonald a étudié la fragmentation thermique (77°C) de différents hypiodites générés *in situ* à partir de décalinols tels que **186** (précurseur radicalaire de type 3).⁸² Lors du traitement de **186** par HgO/I₂, le cycle de taille moyenne **188** n'a pas été isolé. Le produit formé majoritairement, **189**, est issu de la fragmentation d'une des deux autres liaisons C-C, a ou b (Figure 2-53).

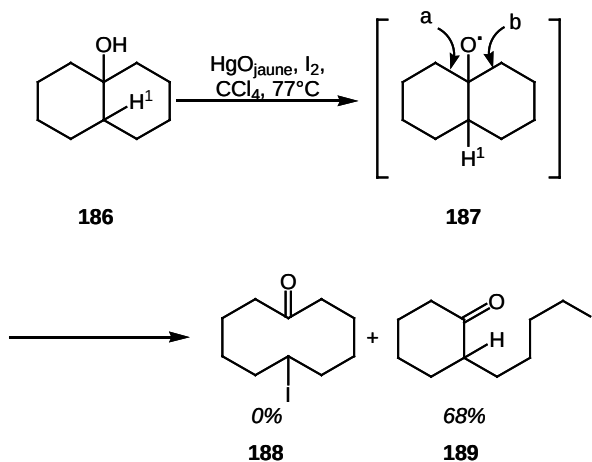


Figure 2-53

⁸¹ Wilsey, S.; Dowd, P.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8801.

⁸² Macdonald, T. L.; O'Dell, D. E. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1501.

La substitution de la jonction de cycle a un effet très important sur la direction de la réaction de fragmentation. Le remplacement de l'hydrogène H¹ (**187**, Figure 2-53) par un groupe méthyle (**190**, Figure 2-54) permet la formation du cycle de taille moyenne **192**, avec 94% de rendement, accompagné par 6% du deuxième produit de fragmentation **193** (rendement ¹H-RMN). (Figure 2-54)

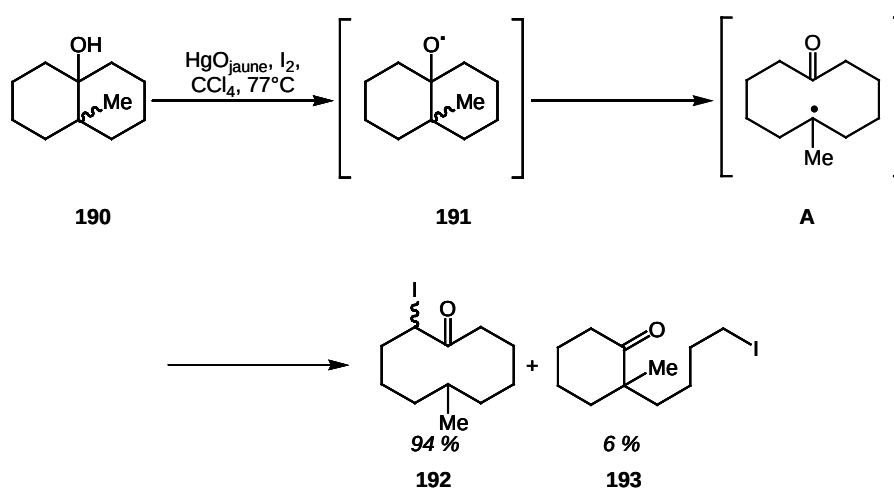


Figure 2-54

La position de l'iode sur le cycle formé est également révélatrice. Elle montre que le radical **A**, formé par fragmentation de **191**, subit une abstraction d'hydrogène transannulaire avant de réagir avec l'iode présent dans le milieu réactionnel. Suginome et son groupe ont également utilisé l'oxyde de mercure jaune en présence d'iode pour synthétiser des cycles de taille moyenne⁸³, y compris des lactones à 9-11 chaînons⁸⁴. Dans ces

⁸³ Suginome, H.; Takeda, T.; Itoh, M.; Nakayama, Y.; Kobayashi, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 49.

⁸⁴ Suginome, H.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3371.

derniers cas, la fragmentation des hypiodites intermédiaires est initiée par photochimie (100 W, high pressure mercury arc).

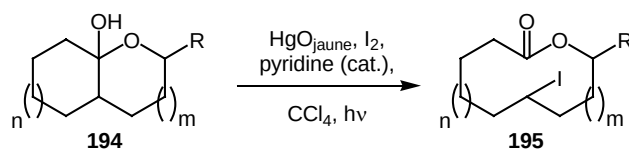


Figure 2-55

Entrée	n	m	R	195
1	1	0	Me	53 %
2	1	1	H	79 %
3	2	0	Ph	81 %
4	3	0	Ph	65 %
5	2	1	H	38 %

Tableau 2-15

Les mêmes conditions expérimentales leur ont permis de préparer également diverses cétones macrocycliques.⁸⁵

La fragmentation de systèmes bicycliques peut également être induite par ouverture radicalaire d'époxydes (type 4).⁸⁶ Ainsi, les cycles de taille moyenne **197** peuvent être obtenus au départ des précurseurs **196**.

⁸⁵ (a) Suginome, H.; Yamada, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3963. (b) Suginome, H.; Kondoh, T.; Gogonea, C.; Singh, V.; Goto, H.; Osawa, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 69.

⁸⁶ Rawal, V. H.; Zhong, H. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5197.

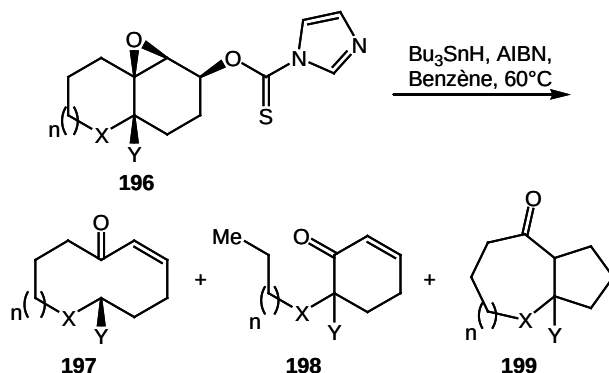


Figure 2-56

Entrée	n	X	Y	197	198	199
1 ⁸⁷	1	CH ₂	CO ₂ Et	69 %	-	-
2	1	CO	Me	60 %	-	-
3	1	CH ₂	Ph	46 %	-	-
4	2	CH ₂	CO ₂ Et	35 %	25 %	-
5	0	CH ₂	CO ₂ Et	-	-	44 %
6 ⁸⁸	0	CH ₂	CO ₂ Et	14 %	-	43 %

Tableau 2-16

Le radical formé après fragmentation est stabilisé par un groupement ester, cétone ou encore phényle. Les cycles à 10 et 11 chaînons sont formés avec des rendements moyens à bons. Par contre, le cycle à 9 n'est pas obtenu dans les conditions standards (entrée 5). Toutefois, l'addition rapide de AIBN et Bu_3SnH permet d'isoler 14% de cyclononénone **197** (entrée 6).⁸⁹ Plus récemment, Kawahara a utilisé cette approche dans la synthèse de

⁸⁷ Solution 0,02M, addition de AIBN et Bu_3SnH en 3h, temps de réaction : 10h

⁸⁸ Solution 0,02M, addition rapide de AIBN et Bu_3SnH , temps de réaction : 1h

⁸⁹ Pour d'autres exemples de fragmentations activées par un ester : (a) Beckwith, A. L. J.; O'Shea, D. M.; Westwood, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2565. (b) Dowd, P.; Choi, S.-C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 565.

divers squelettes d'hydroazulenones fonctionnalisés.⁹⁰ Quelques exemples sont décrits dans la Figure 2-57.

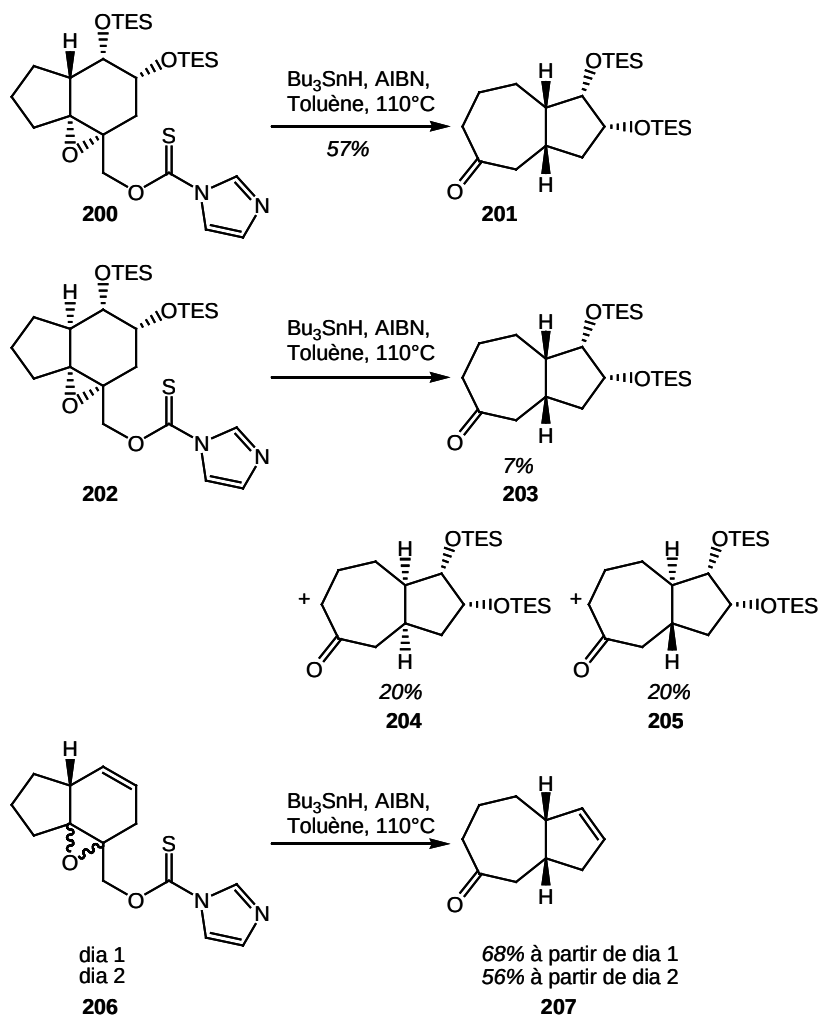


Figure 2-57

⁹⁰ (a) Nishida, A.; Miyoshi, I.; Ogasawara, Y.; Nagumo, S.; Kahawara, N.; Nishida, M.; Takayanagi, H. *Tetrahedron* **2000**, 56, 9241. (b) Goto, M.; Miyoshi, I.; Ishii, Y.; Kakimoto, Y.-I.; Nagumo, S.; Kawahara, N.; Nishida, N. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2339.

Les hydroazulénones sont formées avec des rendements variant entre 47 et 68%. Le mécanisme proposé pour cette transformation est présenté à la Figure 2-58. Après fragmentation du radical alcoxy **208**, l'intermédiaire à 9 chaînons **209** est obtenu. Son addition intramoléculaire sur l'oléfine mène à la formation de l'hydrindane intermédiaire **210**. Le squelette hydroazulenone est ensuite formé par addition du radical sur la cétone suivie d'une fragmentation.

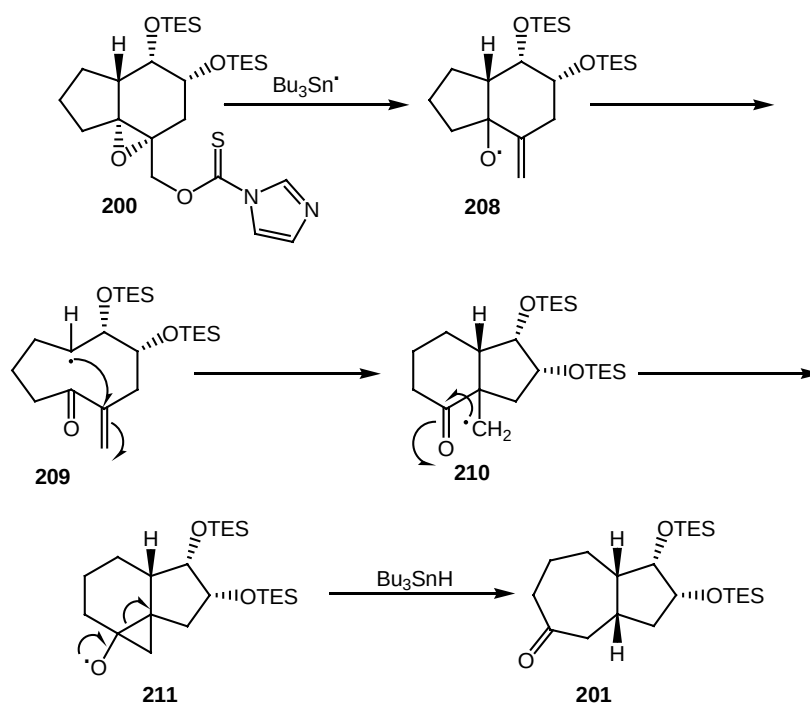


Figure 2-58

En 2002, le groupe de Cha propose une approche originale vers la synthèse de cycles carbonés à 8 chaînons.⁹¹ Les bicycles **215** sont formés en trois étapes à partir des esters α,β -insaturés **212**. Le cyclopropane **213** est préparé en utilisant la cyclopropanation de Kulinkovich. Après silylation de l'alcool, le composé spiranique **214** est obtenu par addition électrophile de 1,1-diméthoxy-3-bromopropane, en présence de TiCl_4 . Finalement, le cycle de taille moyenne est généré par cyclisation/fragmentation radicalaire. (Figure 2-59)

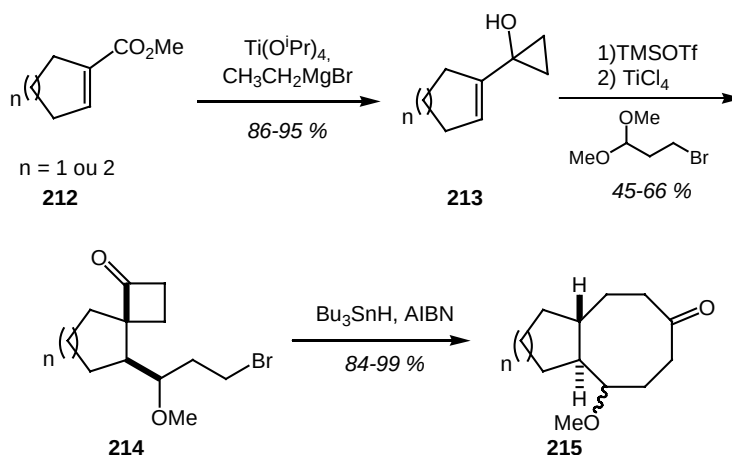


Figure 2-59

Un dernier exemple de fragmentation radicalaire que nous allons présenter fait intervenir des éthers de cyclopropyl triméthylsilyle.⁹² En présence de FeCl_3 , le petit cycle s'ouvre et le radical ainsi formé cyclise ensuite sur la double liaison $\text{C}=\text{C}$ pour former le composé bicyclique **219** (Figure 2-60).

⁹¹ Oh, H.-S.; Lee, H. I.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3707.

⁹² Booker-Milburn, K. I.; Thompson, D. F. *Tetrahedron* **1989**, 45, 349.

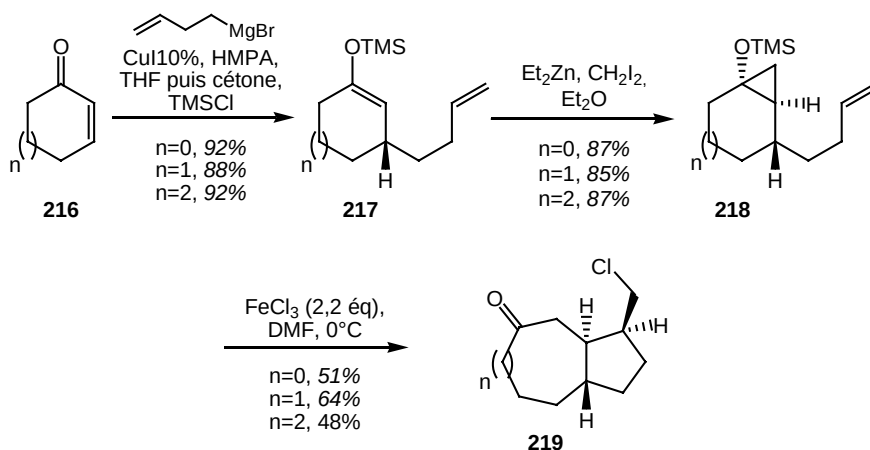


Figure 2-60

Cette méthode de fragmentation n'est cependant efficace que pour des systèmes contenant un cyclopropane.

2.2.5 Fragmentations en milieu oxydant

L'ozonolyse des liaisons doubles⁹³ et l'oxydation des éthers d'énol en présence de peracide⁹⁴ sont deux procédés d'expansion de cycle très répandus. Deux exemples sont présentés dans la Figure 2-61. Le rendement obtenu lors de l'ozonolyse du composé bicyclique n'est pas rapporté dans l'article de référence. La lactone macrocyclique **223** est obtenue avec un rendement de 51% en présence de 3 équivalents de peracide.

⁹³ Ohloff, G.; Becker, J.; Schulte-Elte, K. H. *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 705.

⁹⁴ Borowitz, I. J.; Williams, G. J.; Ghoes, L.; Beller, H.; Kurland, D.; Suci, N.; Bandurgo, V.; Rugby, R. D. G. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 581.

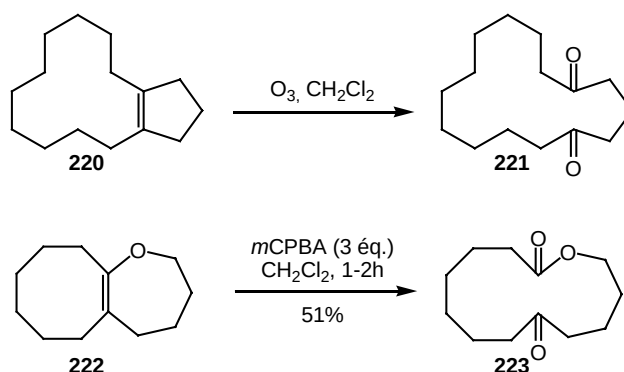


Figure 2-61

L'oxydation de diols-1,2 par le tétraacétate de plomb⁹⁵ est également fort utilisée pour l'obtention de cycles de tailles variées. Les composés dicétoniques résultants sont obtenus généralement avec de très bons rendements.⁹⁶ Un exemple de ce type de fragmentation est présenté à la Figure 2-62. La lactone **225** est formée avec un rendement quantitatif.

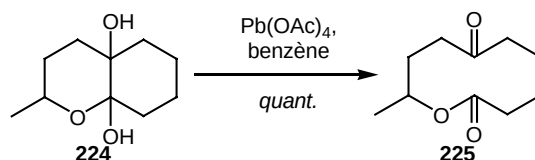


Figure 2-62

⁹⁵ Wolf, F. J.; Weijlard, J. *Organic Syntheses* **1963**, CV IV, 124.

⁹⁶ (a) Wakamatsu, T.; Akasaka, K.; Ban, Y. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2008. (b) Lee, T. V.; Roden, F. S.; Porter, J. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 2139. (c) Lee, T. V.; Porter, J. R.; Roden, F. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 139.

2.3 Réactions d'expansion et de contraction de cycles.

2.3.1 Expansion de cycles

Les réactions d'expansion de cycles constituent une grande famille de transformations permettant la synthèse des cycles de taille moyenne. Nous ne présenterons ici que quelques exemples illustrant leur efficacité. Le réarrangement des 1-vinylcycloalcanols permet de synthétiser des cycles de taille variable (Figure 2-63).⁹⁷

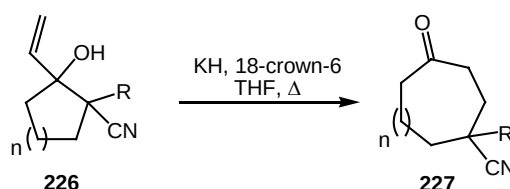


Figure 2-63

Entrée	n	R	227
1	1	CH ₂ Ph	65 %
2	2	CH ₂ CHCH ₂	54 %
3	2	CH ₂ Ph	72 %

Tableau 2-17

Une autre voie d'accès aux cycles de taille moyenne, basée sur un processus d'expansion, a été proposée en 2002 par le groupe de Marson.⁹⁸

⁹⁷ Shia, K.-S.; Jan, N.-W.; Zhu, J.-L.; Ly, T. W.; Liu, H.-J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6753-6756.

⁹⁸ Marson, C. M.; Khan, A.; Porter, R. A.; Cobb, A. J. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6637.

Les cycles de taille moyenne sont formés à partir des époxydes **228** correspondants avec des rendements variant entre 60 et 94% (Figure 2-64).

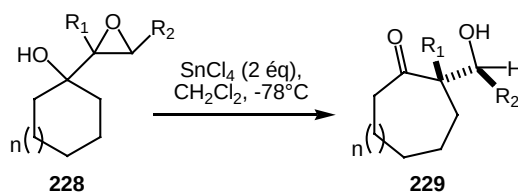


Figure 2-64

Entrée	n	R ₁	R ₂	229
1	1	Ph	CH ₃	94 %
2	2	Ph	CH ₃	64 %
3	2	CH ₃	CH ₃	60 %
4	3	CH ₃	CH ₃	64 %

Tableau 2-18

La réaction de migration est facilitée par effet chélate. La géométrie de l'époxyde détermine la stéréochimie du composé final (Figure 2-65).

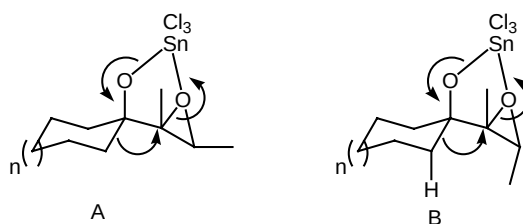


Figure 2-65

Un troisième exemple de réaction d'expansion de cycle est présenté à la Figure 2-66. La pyrolyse éclair du dérivé 1-cyclopropyl-cycloalk-3-enol

230 mène au produit d'expansion de cycle avec rétention de la géométrie de la double liaison C=C.⁹⁹

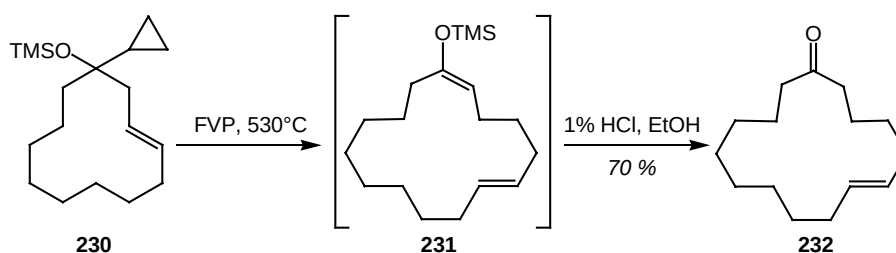


Figure 2-66

Le mécanisme proposé pour cette transformation est basé sur une rupture homolytique d'une liaison carbone-carbone de **233** (en pointillé) suivie par une ouverture rapide du cyclopropane et par une recombinaison du biradical **235** (Figure 2-67).

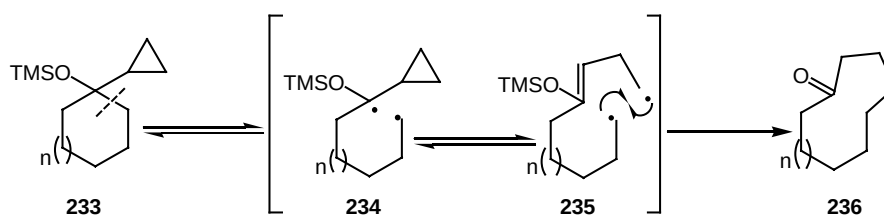


Figure 2-67cl

2.3.2 Contraction de cycles

Depuis quelques années, les synthèses de cycles de taille moyenne par contraction cyclique jouissent d'un regain d'intérêt. Dans ces cas, le cycle de taille moyenne est formé à partir d'un macrocycle par réaction transannulaire. Par exemple, le (-)-Apicularen A a été synthétisé en utilisant

⁹⁹ Ruedi, G.; Nagel, M.; Hansen, H.-J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2989.

une addition de Michael intramoléculaire comme étape clé (Figure 2-68).¹⁰⁰ L'Apicularen A a été isolée d'une myxobactérie en 1998 et présente une activité anti-cancéreuse sur plusieurs souches tumorales humaines.

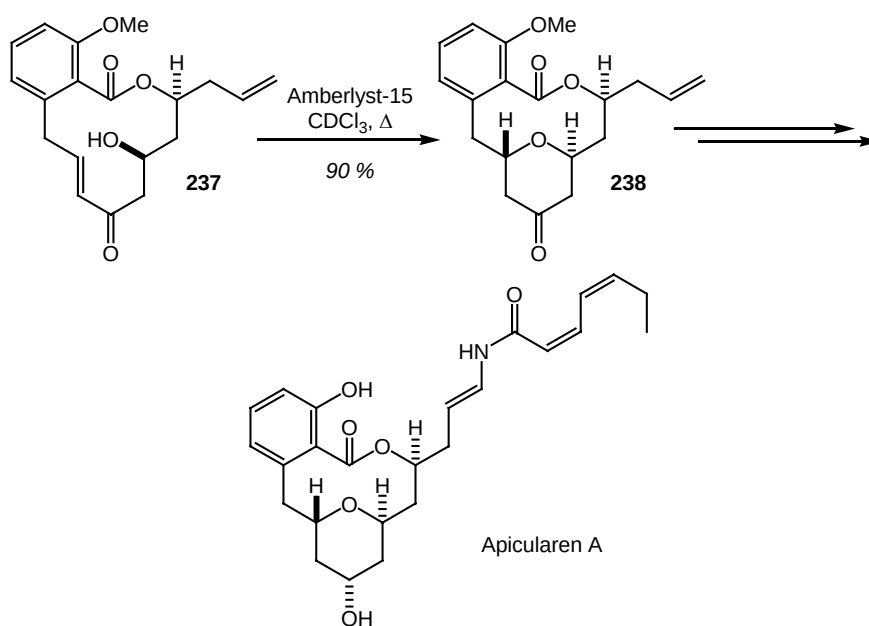


Figure 2-68

La cycloaddition de Diels-Alder a également été utilisée comme méthode de contraction de cycle.¹⁰¹ Le squelette carboné de la cochleamycine A a été formé à partir du macrocycle **239** par réaction [4+2] intramoléculaire (Figure 2-69). Cette molécule présente des activités antimicrobiennes contre diverses bactéries gram-positives et cytotoxiques contre une variété de cellules tumorales.

¹⁰⁰ Hilli, F.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1289.

¹⁰¹ Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2043.

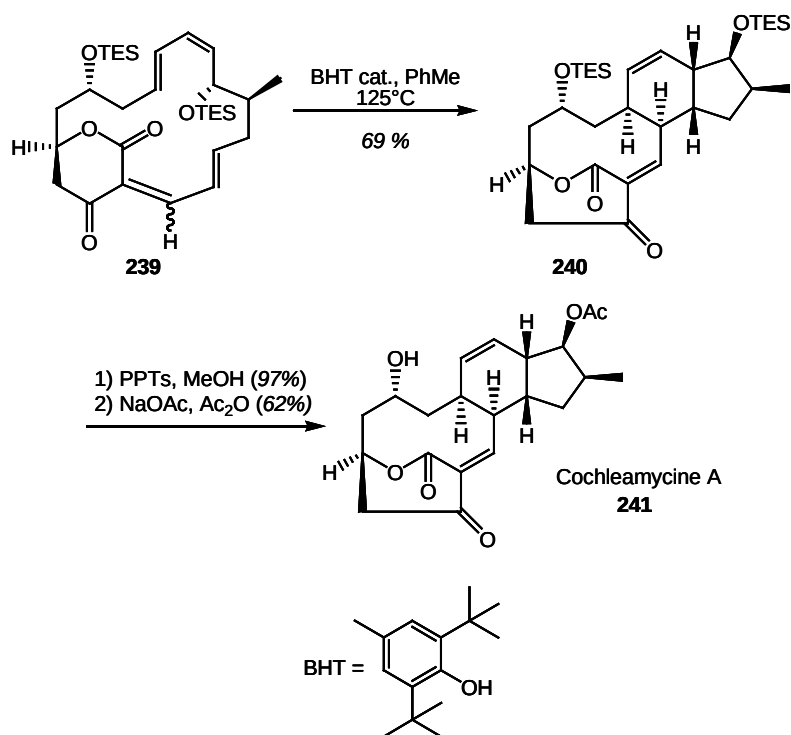


Figure 2-69

2.4 Les réactions de réarrangement

La dernière stratégie de synthèse de cycles de taille moyenne que nous allons développer est basée sur l'utilisation des réarrangements péricycliques. L'emploi des réarrangements Oxy-Cope pour la synthèse des cycles de taille moyenne s'est considérablement élargie grâce à la catalyse basique (oxy anionic Cope). Cette variante permet d'utiliser des conditions

expérimentales plus tolérantes vis-à-vis de molécules sensibles (Figure 2-70).¹⁰²

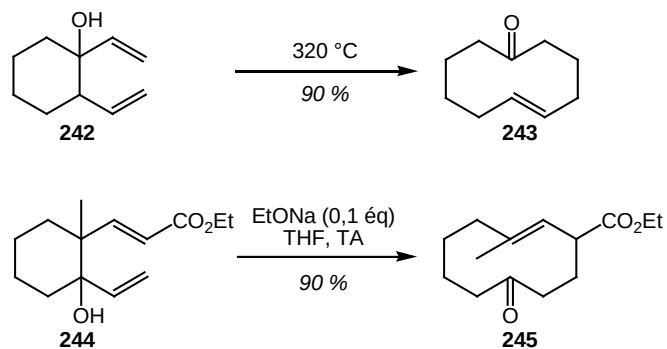


Figure 2-70

Le réarrangement oxy-Cope anionique a été utilisé par Paquette lors de sa synthèse du noyau de l'aleurodiscal.¹⁰³ Cette molécule possède des propriétés antibiotiques et antifongiques.

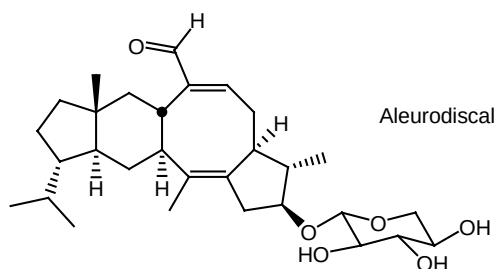


Figure 2-71

¹⁰² (a) Marvell, E. N.; Whalley, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 509. (b) Janardhanam, S.; Rajagopalan, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 2727. (c) Janardhanam, S.; Shanmugam, P.; Rajagopalan, K. *Synthetic com.* **1993**, 23, 311.

¹⁰³ Paquette, L. A.; Heidelbaugh, T. M. *Synthesis* **1998**, 495.

Chapitre 2 : Cycles de taille moyenne

Le cycle à 8 chaînons est formé à partir d'un système polycyclique tendu, ce qui rend la réaction de réarrangement totalement irréversible. (Figure 2-72)

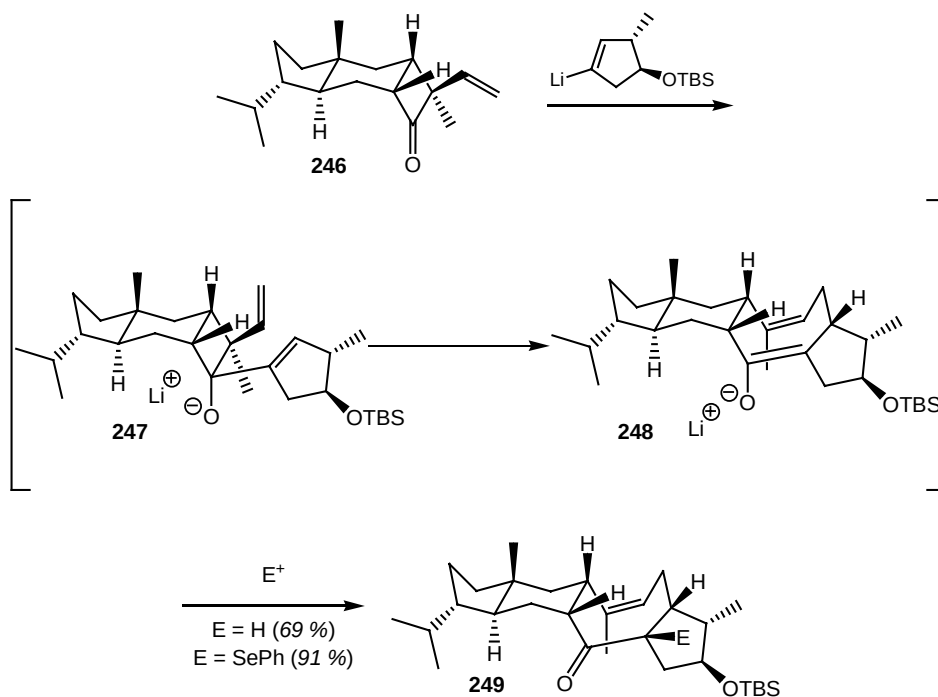


Figure 2-72

En 1999, Paquette a utilisé exactement la même approche pour la synthèse du noyau carboné de la Jatrophatrione.¹⁰⁴ Plus récemment, le groupe de Snapper a proposé une stratégie de synthèse des cycles de taille moyenne se basant sur la séquence métathèse/réarrangement oxy-Cope (Tableau 2-19).¹⁰⁵

¹⁰⁴ Paquette, L. A.; Nakatani, S.; Zydowsky, T. M.; Edmondson, S. D.; Sun, L.-Q.; Skertj, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3244.

¹⁰⁵ White, B. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14901.

	Produit de départ	A	Rdt	B	Rdt
1			95 %		72 % 3,2:1 cis:trans
2			83 %		64 %
3			82 %		82 %
4			82 %		82 %

Conditions : (a) 2 mol % **44**, benzène, 60°C, 1h (b) 1. TBAF 2. KHMDS, 18-crown-6

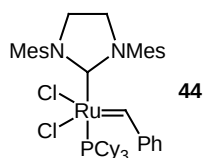


Tableau 2-19

Le traitement des cyclobutènes fonctionnalisés avec le catalyseur de 2^{ème} génération de Grubbs a permis la formation des diènes **A** désirés. Les cycles de taille moyenne sont formés, après déprotection de la fonction alcool et réaction sous conditions basiques, avec de très bons rendements.

Un réarrangement de type *homo-Cope* peut également être utilisé pour la formation de cycles de taille moyenne.¹⁰⁶ Comme illustré dans la Figure 2-73, cette transformation est sensible à la stéréochimie relative des différents substituents (comparez **250a** et **250b**). La géométrie des doubles liaisons est exclusivement *E* dans le produit isolé.

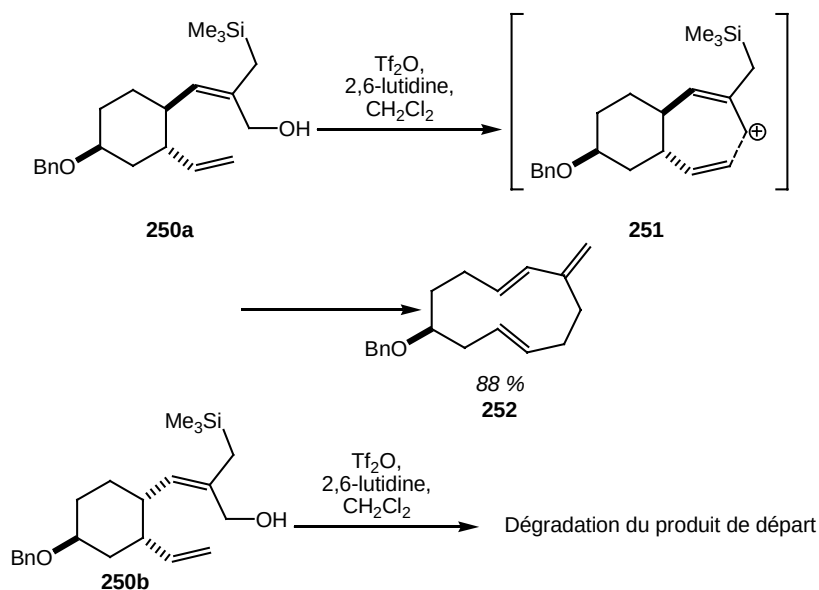


Figure 2-73

Une explication possible pour cette observation est présentée dans la Figure 2-74.

¹⁰⁶ Suzuki, H.; Kuroda, C. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3157.

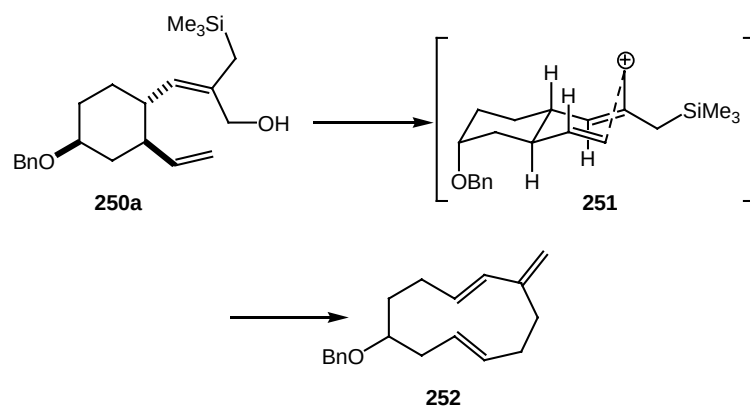


Figure 2-74

Il existe beaucoup d'autres transformations permettant la synthèse de cycles de taille moyenne. Dans ce chapitre, nous n'avons présenté qu'un survol rapide des différentes stratégies les plus couramment employées dans la littérature.