

CHAPITRE 5 : ETUDES DE REACTIONS

D'ALLYLMETALLATION ASYMETRIQUES

NON CATALYTIQUES .

Ce chapitre est consacré aux résultats obtenus lors de l'étape d'allylmétallation en présence d'un inducteur de chiralité. Cette réaction est une des deux étapes clés de notre stratégie. C'est en effet à ce niveau que la stéréochimie absolue de deux centres stéréogéniques est fixée.

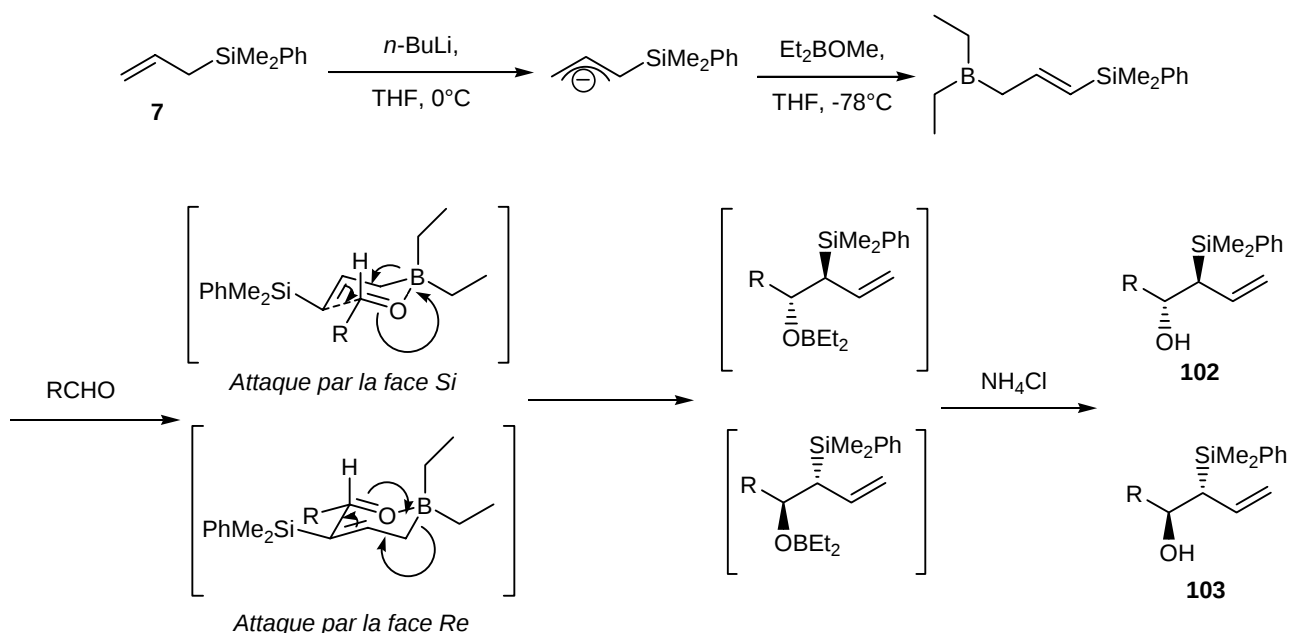
Dans ce chapitre, nous décrirons premièrement les résultats obtenus en série racémique, c'est-à-dire en présence d'un inducteur achiral, puis en série asymétrique où deux inducteurs chiraux seront testés.

5.1. Allylmétallation en série racémique.

Nous avons d'abord procédé à l'étape d'allylmétallation en série racémique, de façon à mettre les conditions réactionnelles et analytiques (HPLC) au point.

5.1.1. Mécanisme.

L'allylsilane **7** est déprotoné par le *n*-butyllithium à 0°C. L'acide de Lewis est ensuite additionné à l'anion à -78°C, de façon à former un dérivé allylmétal. Ce dernier réagit avec l'aldéhyde de façon diastéréosélective *via* un état de transition cyclique de forme chaise dans lequel le groupement R de l'aldéhyde est positionné en équatorial pour éviter un maximum d'interactions 1,3-diaxiales avec les substituants du bore (Schéma 121).

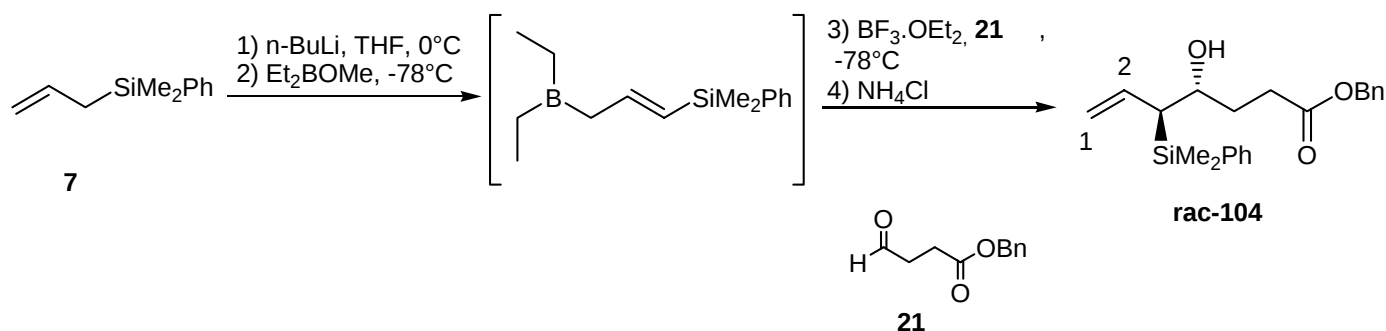


On obtient, dans le cas où R est achiral, les deux énantiomères *anti*, **102** et **103** de l'alcool homoallylique.

5.1.2. Résultats.

5.1.2.1. Synthèse de *rac*-**104**.

Après déprotonation de l'allylsilane **7** au *n*-butyllithium, l'anion lithié est transmétallé en présence de diéthylméthoxyborane pour conduire à un dérivé de type allylborane- γ -silylé. Ce dernier réagit avec l'aldéhyde **21** pour donner, après hydrolyse, l'alcool homoallylique racémique **104** avec un rendement de 55% (Schéma 122).



rac-104 est caractérisé en RMN du proton notamment par un doublet de doublet de doublet correspondant au proton 2, deux doublets de doublets correspondant aux protons 1 et un multiplet à 3,75 ppm correspondant au proton au pied de l'alcool. En

RMN du carbone, on trouve les pics caractérisant le groupement carbonyle de la fonction ester à 174 ppm, le carbone 2 à 128 ppm, le carbone 1 à 116 ppm et le carbone au pied du groupement hydroxyle à 71 ppm. L'analyse de masse ne permet pas de voir le pic moléculaire, mais bien certains fragments caractéristiques à 175 Th (allyldiméthylphénylsilane); 135 Th (diméthylphénylsilane) et 91 Th (benzyle). L'infrarouge montre la raie correspondant à l'alcool à 3466 cm^{-1} . L'HPLC chirale montre bien la présence de seulement deux énantiomères: Colonne OD-H, 98 hexane – *i*PrOH 2, 30°C, 1ml/min, 220 nm, t_{r1} =14,65 min (50%) ; t_{r2} =16,50 min (50%).

La détermination de la configuration relative des deux centres asymétriques de l'isomère majoritaire a été extrapolée sur la base des résultats obtenus par J-M. Adam au départ de l'aldéhyde-amide non-méthylé **106** (Schéma 123).²¹

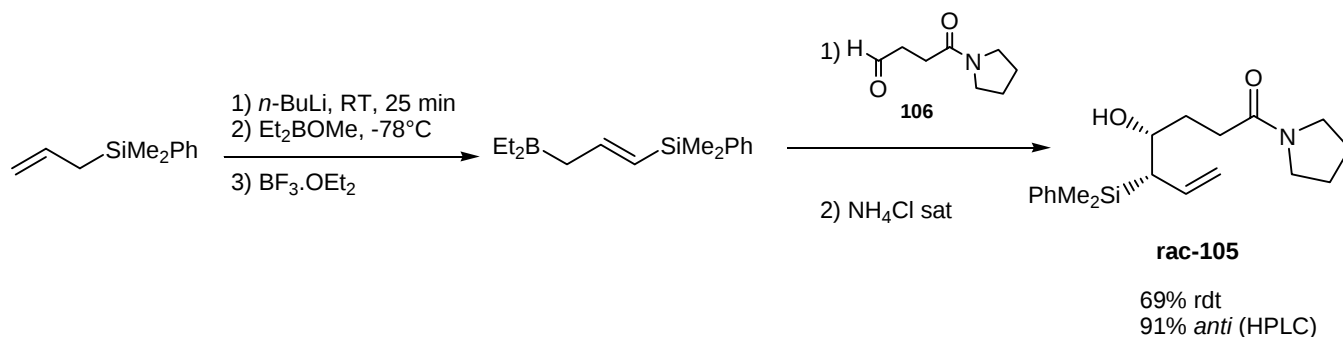


Schéma 123

Il est à remarquer que l'allylmétallation au départ d'un allyléther dans les mêmes conditions conduit à l'alcool homoallylique *syn*.²¹ Cette sélectivité résulte de la formation d'un chélate entre le bore et l'atome d'oxygène (Schéma 124).¹¹³

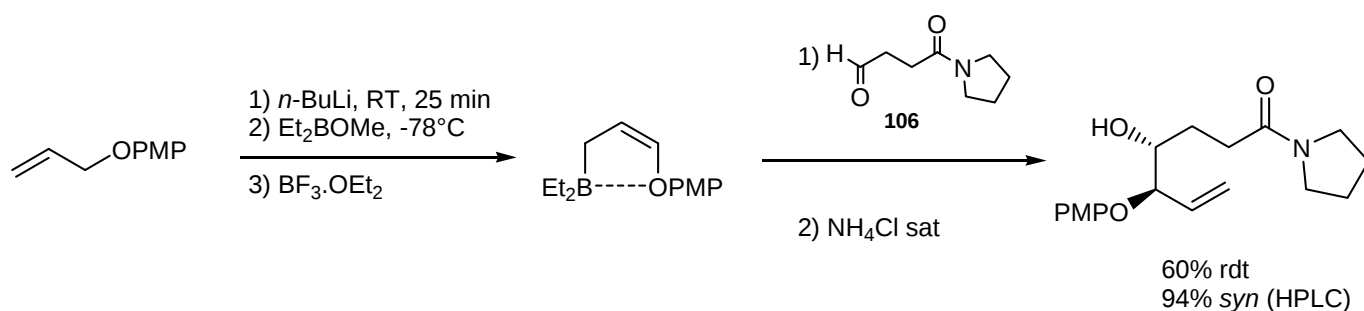


Schéma 124

5.1.2.2. Synthèse de **rac-107**.

L'allylméttallation de **22** dans les conditions décrites précédemment donne l'alcool homoallylique **rac-107** correspondant avec un rendement de 50% (Schéma 125).

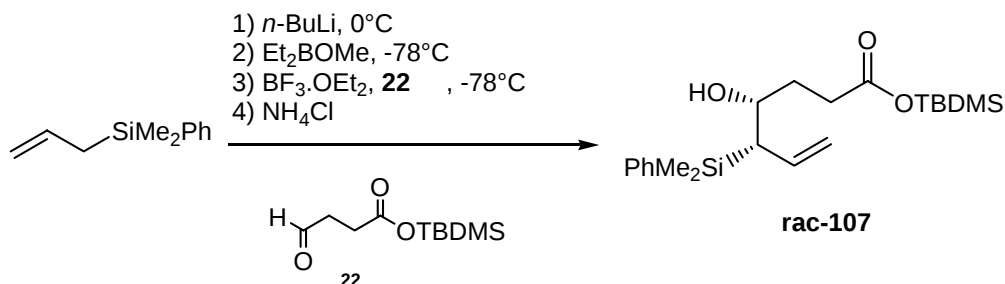


Schéma 125

rac-107 présente des caractéristiques analytiques similaires à **rac-104**. En RMN du proton, notons la présence d'un singulet à 1,42 ppm, comptant pour 9 protons et caractéristique du groupement *tert*-butyle lié au silicium.

5.1.2.3. Allylméttallation de **34**, **35** et **36**.

Nous avons ensuite étudié la réaction d'allylméttallation en version racémique de trois aldéhydes racémiques de longueur de chaîne différente : **34**, **35** et **36**. Comme ces aldéhydes possèdent tous un centre d'asymétrie, le nombre de diastéréoisomères doit être multiplié par deux par rapport au cas décrit dans le schéma 121. Nous obtenons donc un mélange de quatre alcools homoallyliques diastéréoisomères **108**, **109**, **110**, et **111** (Schéma 126). Les rendements sont moyens à bons.

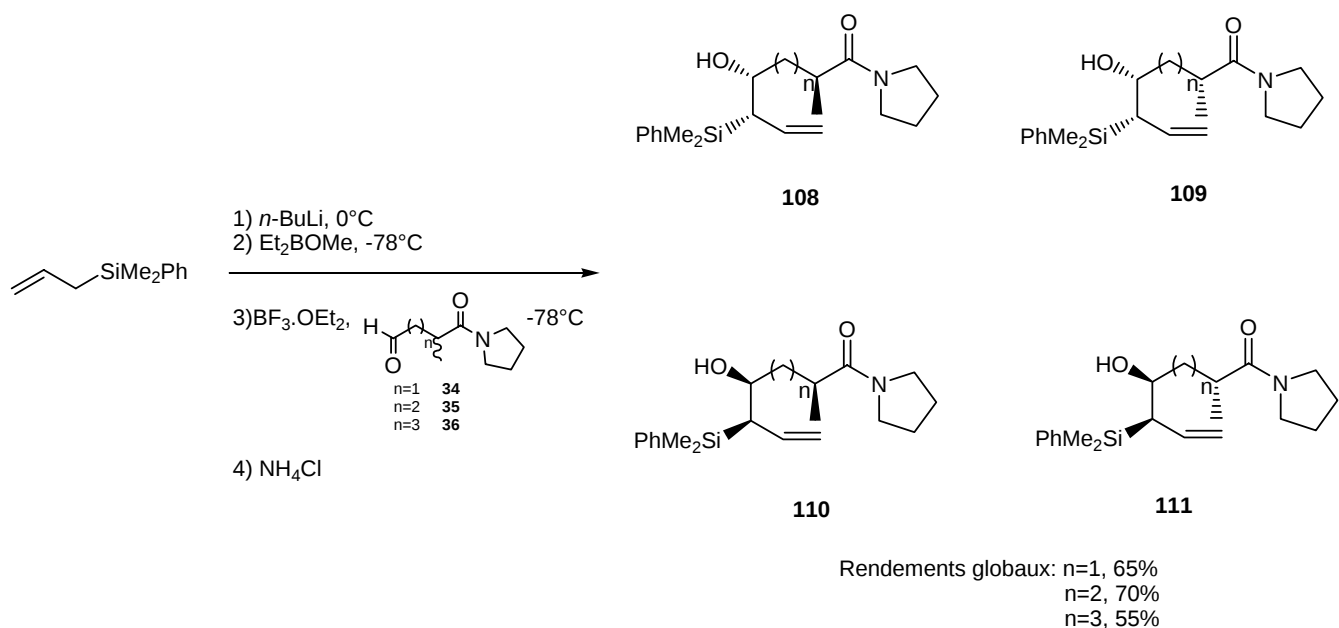


Schéma 126

Afin de vérifier si, comme prédit par le mécanisme du schéma 121, nous obtenons bien majoritairement les isomères *anti*, nous avons procédé à la mesure des constantes de couplage sur le produit d'élimination obtenu par réaction de **rac-112** en présence de NaH (Schéma 127). La constante de couplage mesurée entre les protons H_a et H_b vaut 10,98 Hz, caractéristique d'une oléfine *Z*. L'élimination de Peterson étant une réaction *cis*-stéréospécifique en milieu basique, nous pouvons en conclure que les groupements $-\text{OH}$ et $-\text{SiMe}_2\text{Ph}$ étaient positionnés en *anti* l'un par rapport à l'autre dans **rac-112**.

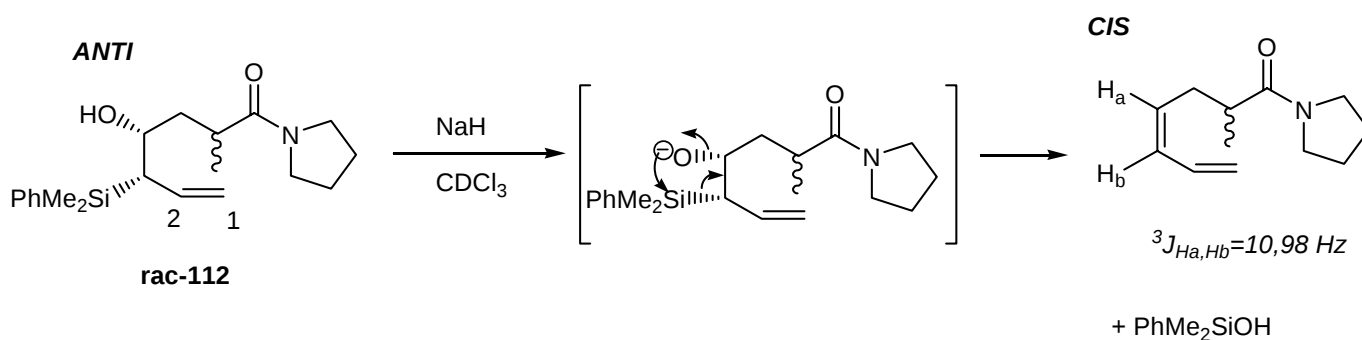
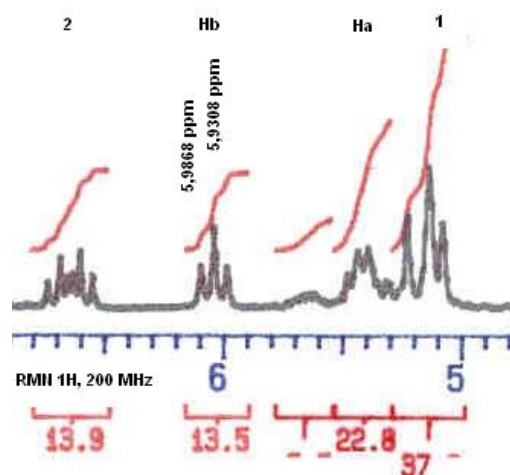


Schéma 127



Le mélange d'isomères **rac-112** est ensuite analysé par HPLC (Chiralpak AD – Hexane 97 – *i*PrOH 3 – 0,8 ml/min – 25°C – 220 nm) (Schéma 128).

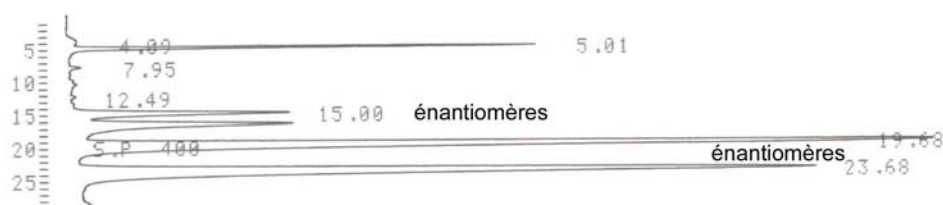


Schéma 128

On constate que l'on obtient deux paires de pics, correspondant aux deux couples d'énantiomères **108, 111** et **109, 110**. Aucun autre pic n'est présent, ce qui montre que la sélectivité *anti* est totale dans ce cas-ci.

On remarque également que les couples de pics n'ont pas la même superficie ; ceci est dû à une sélectivité 1,3 entre le substituant méthyle et le groupement OH. Afin de déterminer quel couple d'énantiomères est favorisé, il est nécessaire de procéder à la réaction en présence d'un acide de Lewis chiral.

5.2.2. Mécanisme.

Les allylboranes sont des allylmétaux de type I, tandis que les allyltitanates sont des allylmétaux de type III. Ils réagissent tous les deux avec les aldéhydes de façon diastéréosélective *via* un état de transition cyclique de forme chaise (Cf. § 3.1.4).

Barrett a montré que l'allylborane **113** conduisait au diol vicinal *anti* (3*S*, 4*R*) **114** avec une pureté énantiomérique élevée (Schéma 131).¹¹⁷ Les configurations absolues résultent d'une approche par la face *si* de l'aldéhyde (Cf. Schéma 121).

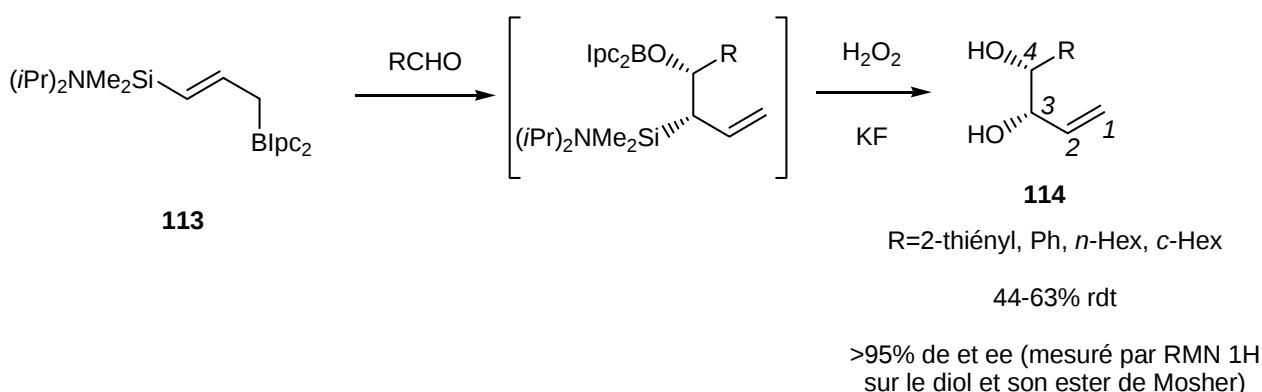


Schéma 131

Le dérivé du (*R,R*)-TADDOL attaque également par la face *si* de l'aldéhyde. L'efficacité de cet inducteur est remarquable. En effet, lors de l'addition du complexe **115** sur le benzaldéhyde ou le décanal, on ne détecte qu'un seul énantiomère de configuration absolue (3*S*, 4*R*) (Schéma 132).¹¹⁶

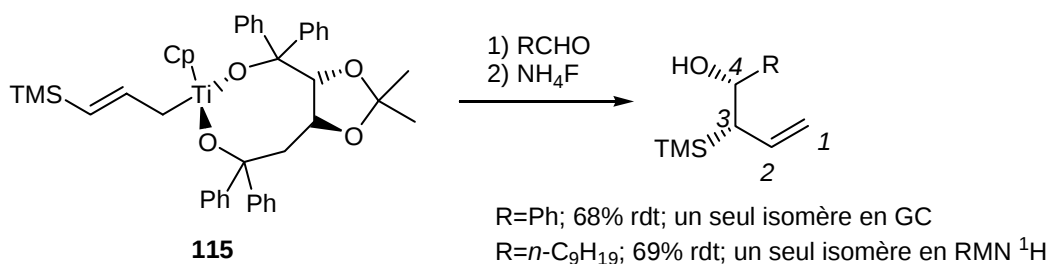


Schéma 132

5.2.3. Résultats.

5.2.3.1. Allylmétallation de **34**.

La réaction d'allylmétallation de l'aldéhyde racémique **34** en présence d'un inducteur chiral conduit à un mélange non racémique des quatre diastéréoisomères **108**, **111**, **109** et **110** (Schéma 133, Tableau 30, Schéma 134).

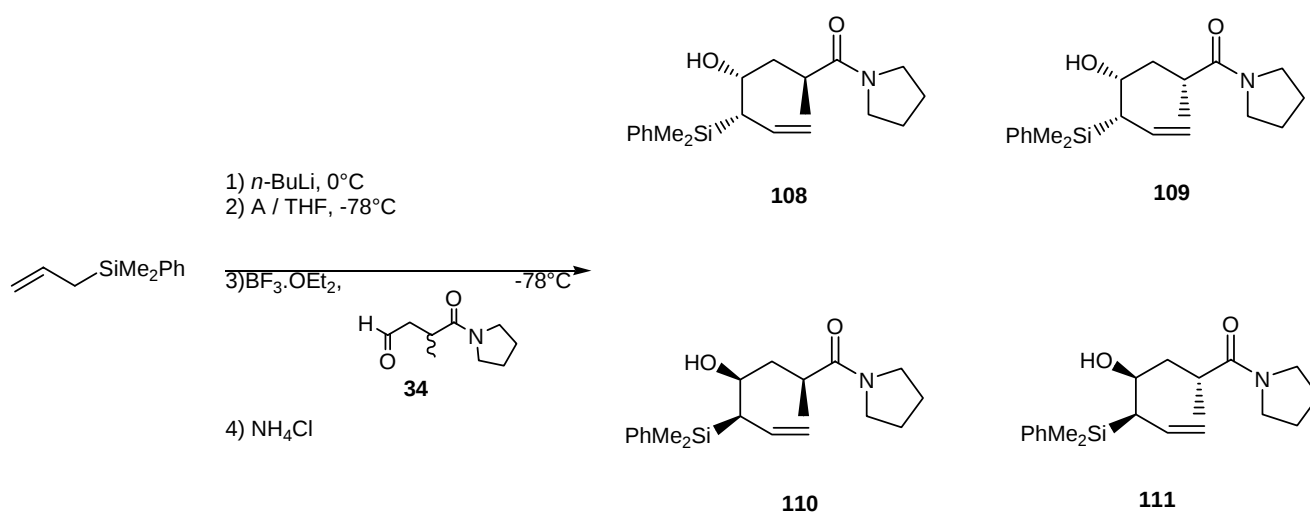


Schéma 133

Entrée	A	Rendement	Diastéréosélectivité*	Sélectivité faciale*	
			108 :109 :111 :110	109 :111	108 :110
1	Et ₂ BOMe	65%	42,2 :8 :46,6 :7,2		
2	(-)-β-méthoxydiisopino-camphéylborane	60%	45,8 :24,3 :24,2 :5,7	50 :50	89 :11
3	(R,R)-CICpTiTADDOL	50%	62,2 :35 :2,5 :0,3	93 :7	99,5 :0,5

* Déterminé par passage des différents échantillons bruts sur colonne HPLC (Colonne AD, 98 hexane-*i*PrOH 2, 25°C, 1ml/min, 220 nm).

Tableau 30

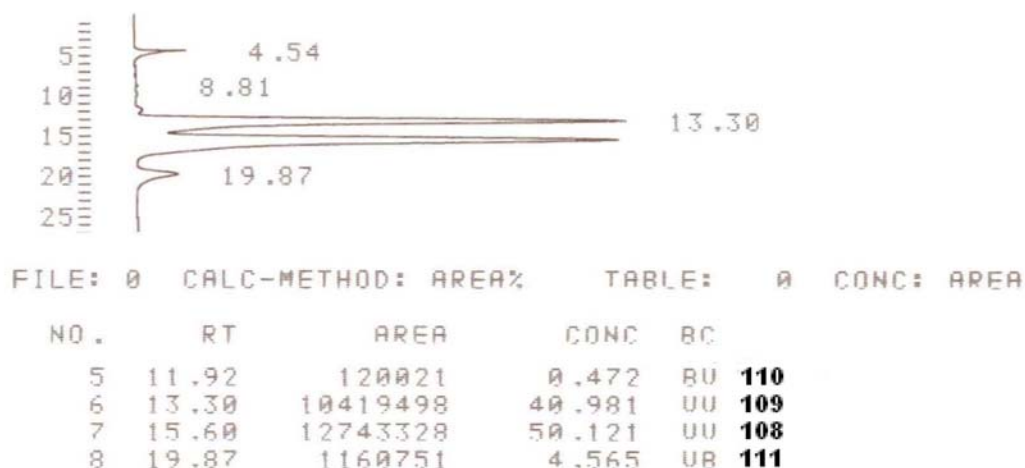


Schéma 134

Identification des différents isomères sur le chromatogramme HPLC :

108 et **111** sont énantiomères, de même que **109** et **110**.

De plus, il n'y a pas de contrôle de sélectivité du méthyle en α du carbonyle lors de l'étape d'allylmétallation. On peut donc en déduire que la superficie des pics (**108+110**) est égale à la superficie des pics (**109+ 111**).

D'autre part, le (-)- β -méthoxydiisopinocamphéylborane et le (R,R)-ClCpTiTADDOL favorisent l'attaque de l'allylmétal par la face *Si* de l'aldehyde^{59, 61}; la sélectivité faciale ira donc en faveur des isomères **108** et **109**.

Enfin, les isomères **108** et **111** sont favorisés d'un point de vue stérique, car dans ces deux isomères, les substituants pointent sur des faces opposées de la molécule. En prenant toutes ces considérations en compte, et grâce aux traces HPLC des composés racémiques et asymétriques (Schémas 128 et 134), il est maintenant possible d'attribuer un pic à chaque isomère.

Discussion des résultats :

En comparant les sélectivités **108 :110** et **109 :111** (entrées 2 et 3, tableau 30), on constate que l'on a affaire à une « matched pair » et à une « mismatched pair ».

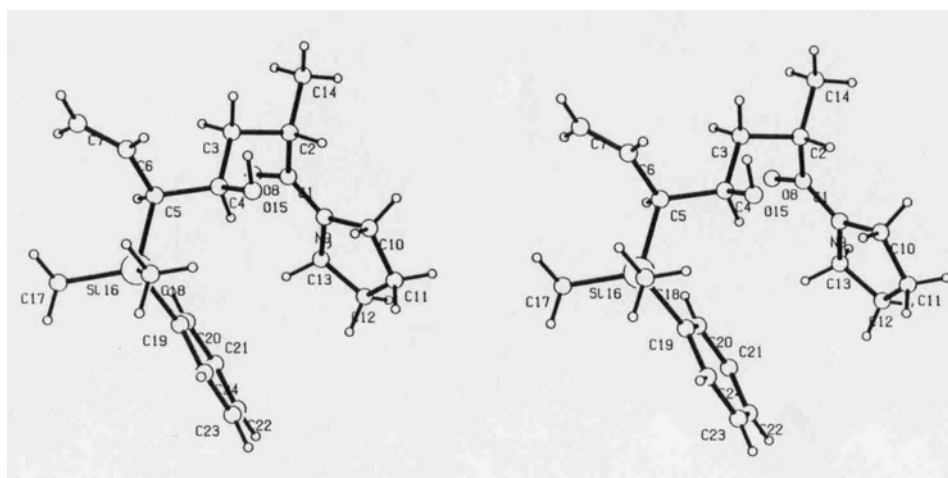
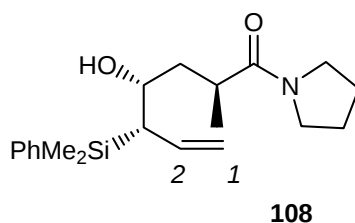
En effet, l'isomère **108** est favorisé à la fois par le contrôle dû à l'inducteur chiral et par le contrôle stérique, tandis que l'isomère **110** est à chaque fois défavorisé, ce qui permet d'avoir une meilleure sélectivité.

Lorsque l'on compare les isomères **109** et **111**, on constate que chaque isomère est favorisé par un effet mais défavorisé par l'autre ; la différence de sélectivité est dès lors nettement inférieure.

Ici encore, nous constatons que la sélectivité faciale due au (*R,R*)-ClCpTiTADDOL est nettement plus importante que celle due au (-)- β -méthoxydiisopinocamphéylborane.

Analyses :

Afin de vérifier notre hypothèse d'attribution des pics sur le spectre HPLC, **108** a été isolé par HPLC préparative (Chiralpak AD 20 μ - Hexane 98,5 - 1,5 *i*PrOH – 100 ml/min – 25°C – 220 nm), puis analysé par diffraction des rayons X (Schéma 135).

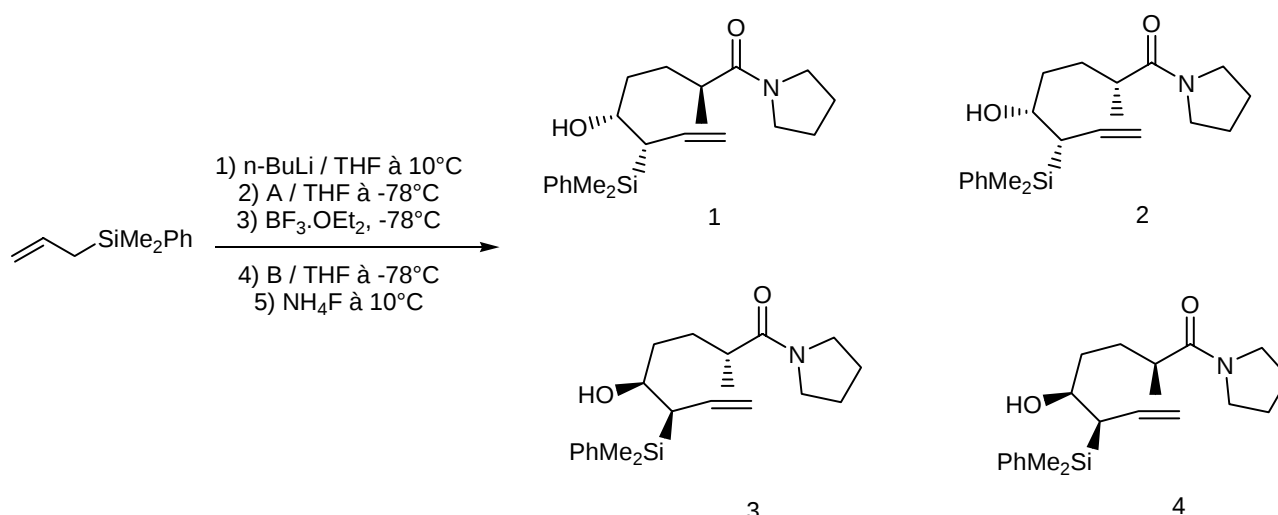


L'analyse de masse par ionisation chimique confirme la présence du produit grâce à l'ion moléculaire à 347 Th.

5.2.3.2. Allylmétallation de **35**.

La réaction d'allylmétallation au départ de **35** racémique a d'abord été réalisée en présence du dérivé achiral, puis en présence des deux inducteurs chiraux décrits pour l'homologue inférieur. Le mode opératoire est identique à celui décrit précédemment.

Les sélectivités ont été mesurées par HPLC : colonne OD-H ; 99,2 hexane-éthanol 0,8 ; 1 ml/min, 25°C, 220 nm. L'attribution des pics a été faite sur base de la stratégie et des résultats obtenus pour l'homologue inférieur. Les résultats obtenus, ainsi que les sélectivités sont présentés dans le tableau 31.



Entrée	A	B	Rendement	Diastéréosélectivité*	Sélectivité faciale*
				1 : 2 : 3 : 4	2 : 3 1 : 4
1	Et ₂ BOMe	35	70%	32,4 : 17,8 : 31 : 18,8	
2	(-)-β-méthoxydiisopinocampérylbore	35	70%	42,6 : 25,5 : 19,3 : 12,6	57 : 43 77 : 23
3	(R,R)-ClCpTiTADDOL	35	70%	55 : 39,8 : 3,5 : 1,7	92 : 8 97 : 3

* Déterminé par passage des différents échantillons bruts sur colonne HPLC (Colonne OD-H, 99,2 hexane-EtOH 0,8 ; 25°C ; 1ml/min, 220 nm).

Tableau 31

En regardant le tableau 31, on constate à nouveau que le (R,R)-ClCpTiTADDOL donne de bien meilleures sélectivités que le (-)-β-méthoxydiisopinocampérylbore. Si l'on compare ce tableau au tableau 30, on observe une légère diminution de la

diastéréosélectivité ainsi que de la sélectivité faciale en fonction de l'allongement de la chaîne carbonée.

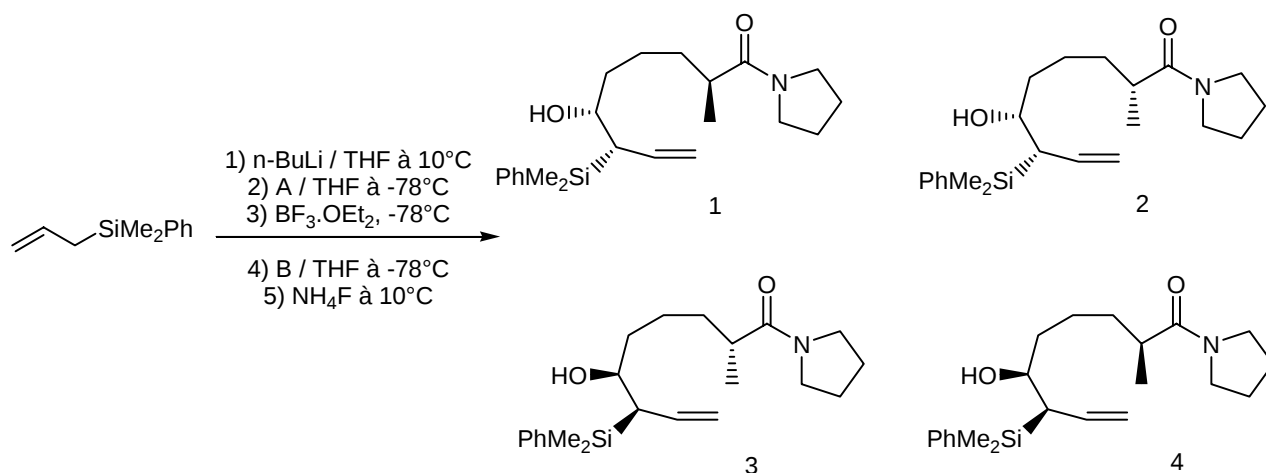
Les analyses RMN proton et carbone, ainsi que l'infra-rouge sont semblables à celles obtenues pour l'homologue inférieur. L'analyse de masse en ionisation chimique (positif) montre un fragment à 342 Th, caractéristique de la perte d'un groupement –OH. En ions négatifs, on observe le pic moléculaire à 358 Th.

5.2.3.3. Allylméallation de **36**.¹

La réaction d'allylméallation du composé racémique **36** conduit aux alcools homoallyliques diastéroisomères correspondants avec des sélectivités qui décroissent encore par rapport aux homologues inférieurs.

En effet, plus la longueur de la chaîne carbonée augmente, plus la gêne stérique entre le substituant méthyle et le groupement hydroxyle devient faible.

Les résultats obtenus sont présentés au tableau 32. Dans ce cas-ci, nous n'avons plus utilisé le dérivé chiral boré étant donné que le (R,R)-CICpTiTADDOL donne toujours de meilleurs résultats dans notre cas.



A	B	Rendement	Diastéréosélectivité*	Sélectivité faciale*
			1 : 2 : 3 : 4	2 : 3 1 : 4
Et ₂ BOMe	36	55%	23,2 : 21,7 : 27 : 28,1	
(R,R)-CICpTiTADDOL	36	55%	47,5 : 46,5 : 3 : 3	94 : 6 94 : 6

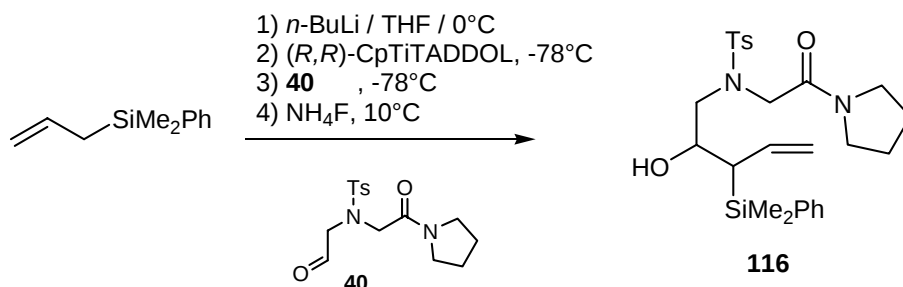
* Déterminé par passage des différents échantillons bruts sur colonne HPLC (Colonne AD, 97 hexane-*i*PrOH 3 ; 25°C ; 0,8ml/min ; 220 nm).

Tableau 32

¹ Cette partie du travail a été réalisée par Xavier Huart, lors de son mémoire de graduat.

5.2.3.4. Allylmétallation de **40**.

La réaction d'allylmétallation de **40** au départ de l'allyldiméthylphénylsilane en présence de (*R,R*)-ClCpTiTADDOL comme inducteur chiral a ensuite été envisagée. Les différentes conditions utilisées sont reprises dans le tableau 33.



Entrée	n _{éq} (<i>R,R</i>)- ClCpTiTADDOL	Additif	Conditions	Rendement
1	1,3 éq	/	4h à -78°C	Récupération produits de départ
2	2,13 éq	/	4h à -78°C	Récupération produits de départ
3	2,13 éq	1,1 éq BF ₃ .OEt ₂	1h50 avant addition BF ₃ .OEt ₂ , puis 3h à -78°C	Récupération produits de départ
4	2,13 éq	2,2, éq BF ₃ .OEt ₂	1h avant addition BF ₃ .OEt ₂ , puis 4h à -78°C	Récupération produits de départ

Tableau 33

En regardant le tableau 33, on constate qu'aucune des conditions utilisées ne conduit au produit **116**.

Nous avons tenté de trouver une explication à ces résultats. Il pourrait s'agir d'un problème de complexation du titane entre les atomes d'oxygène de l'amide et de la sulfonamide (Schéma 136).

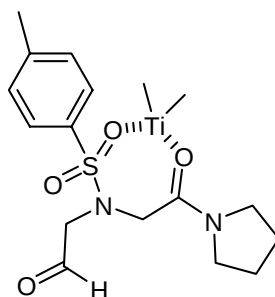


Schéma 136

Si tel était le cas, l'utilisation de deux équivalents de dérivé chiral devrait permettre la réaction ; ce n'est pas le cas ici (entrée 2, tableau 33).

Il pourrait également s'agir d'un problème d'encombrement stérique (Schéma 137). En effet, si l'on regarde l'état de transition, on remarque aisément qu'il existe de l'encombrement stérique entre le groupement silylé et le groupement tosyle. Cet encombrement freine probablement l'approche des deux réactifs.

Si cette hypothèse est correcte, l'utilisation de deux équivalents d'intermédiaire chiral ne devrait pas résoudre le problème ; c'est effectivement le cas ici.

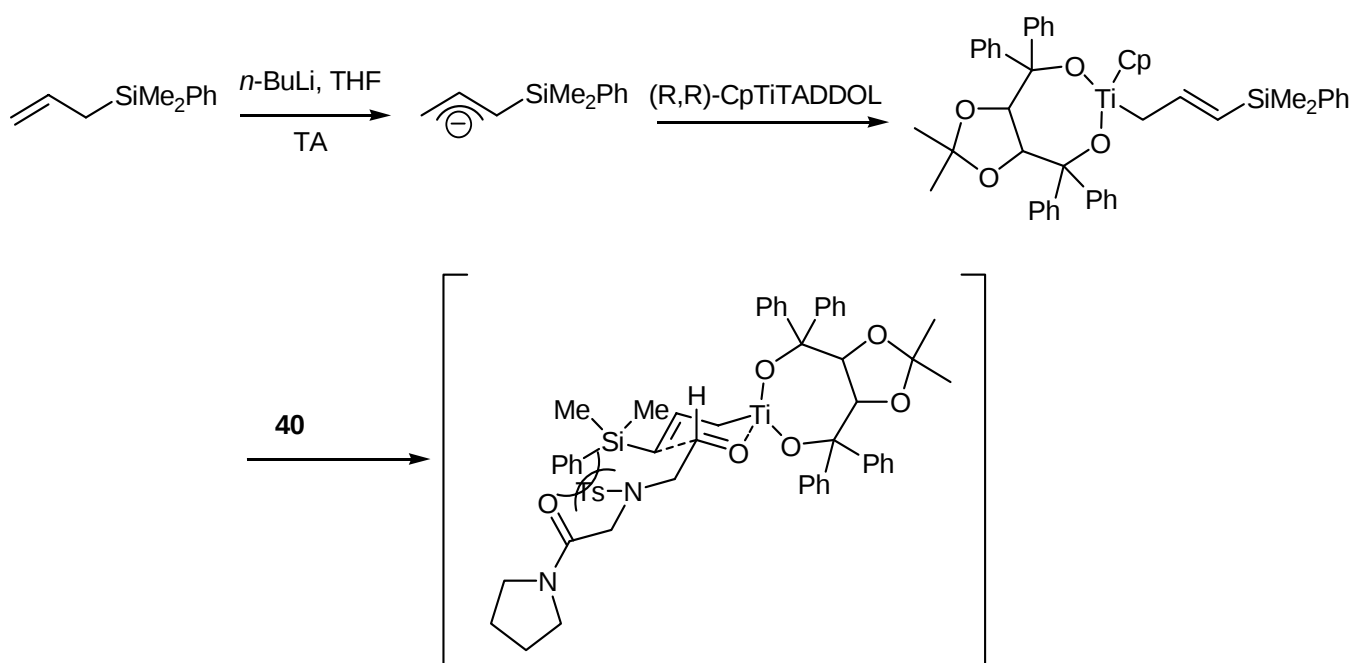


Schéma 137

5.4. Conclusion.

Nous avons procédé à l'étape d'allylmétallation d'aldéhydes de différentes natures. La réaction fournit des rendements moyens à bons.

Deux inducteurs chiraux ont été testés : le (*R,R*)-ClCpTiTADDOL et le (-)- β -méthoxydiisopinocamphéylborane. Les meilleures sélectivités sont obtenues avec le (*R,R*)-ClCpTiTADDOL, quelle que soit la nature de l'aldéhyde.

Nous avons également constaté que le rendement et la sélectivité de la réaction d'allylmétallation diminuent avec la longueur de la chaîne carbonée.