

## Table des matières :

### CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

|                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1. Le concept de « strain assisted synthesis »                                                                                          | 1  |
| 1.2. Accès aux cyclobutanones énantiomériquement pures                                                                                    | 4  |
| 1.2.1. Cycloadditions [2+2] intermoléculaires                                                                                             | 4  |
| 1.2.1.1. Cycloadditions [2+2] intermoléculaires des cétènes aux oléfines et aux diènes                                                    | 4  |
| 1.2.1.1.1. Cycloadditions [2+2] intermoléculaires des sels de cétène-iminium aux oléfines et diènes conjugués                             | 8  |
| 1.2.2. Cycloadditions [2+2] intramoléculaires                                                                                             | 13 |
| 1.2.2.1. Cycloadditions [2+2] intramoléculaires des cétènes aux oléfines                                                                  | 13 |
| 1.2.2.2. Cycloadditions [2+2] intramoléculaires de dérivés de cétène-iminium aux oléfines                                                 | 14 |
| 1.2.2.3. Cycloadditions [2+2] intramoléculaires asymétriques                                                                              | 15 |
| 1.3. Accès aux cyclobutanones bicycliques énantiomériquement pures : introduction de la stéréochimie <i>via</i> deux sources de chiralité | 16 |
| 1.4. Nouveau concept : une seule source de chiralité                                                                                      | 18 |
| 1.5. Objectif                                                                                                                             | 21 |

### CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DES REACTIFS

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1. Synthèse des allylsilanes.                                                                        | 23 |
| 2.1.1. Synthèse des allylsilanes non substitués.                                                       | 23 |
| 2.1.1.1. Synthèse de l'allylsilane 7                                                                   | 23 |
| 2.1.1.2. Synthèse de l'allyltriisopropylsilane.                                                        | 23 |
| 2.1.2. Synthèse d'allylsilanes et -stannanes substitués en position 1 par un groupement trialkylsilyl. | 24 |
| 2.1.3. Synthèse de l'allylsilane trisubstitué 12.                                                      | 26 |
| 2.2. Synthèse des aldéhydes.                                                                           | 26 |
| 2.2.1. Synthèse des aldéhydes de type 14.                                                              | 27 |
| 2.2.1.1. Synthèse des esters.                                                                          | 27 |
| 2.2.1.2. Ozonolyse.                                                                                    | 27 |
| 2.2.2. Synthèse des aldéhydes de type 15.                                                              | 29 |
| 2.2.2.1. Oxydation de Baeyer-Villiger.                                                                 | 29 |
| 2.2.2.2. Méthylation des lactones.                                                                     | 30 |
| 2.2.2.3. Synthèse des alcool-amides.                                                                   | 31 |
| 2.2.2.4. Oxydation.                                                                                    | 32 |
| 2.2.3. Synthèse des aldéhydes de type 16.                                                              | 33 |
| 2.2.3.1. Synthèse de 37.                                                                               | 33 |
| 2.2.3.1.1. Synthèse de 16 : première méthode.                                                          | 34 |
| 2.2.3.1.2. Synthèse de 16 : seconde méthode.                                                           | 36 |
| 2.2.4. Synthèse des aldéhydes de type 17.                                                              | 36 |
| 2.3. Récapitulatif.                                                                                    | 37 |

## CHAPITRE 3 : ALLYLMETALLATION ASYMETRIQUE CATALYTIQUE: revue de la littérature.

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1. L'allylmétallation des aldéhydes.                                | 39 |
| 3.1.1. Généralités.                                                   | 39 |
| 3.1.2. Structure des allylmétaux.                                     | 39 |
| 3.1.3. Régiosélectivité.                                              | 40 |
| 3.1.4. Diastéréosélectivité.                                          | 41 |
| 3.1.4.1. Les allylmétaux de type I. <sup>53</sup>                     | 42 |
| 3.1.4.2. Les allylmétaux de type II. <sup>52,53</sup>                 | 43 |
| 3.1.4.3. Les allylmétaux de type III. <sup>53</sup>                   | 44 |
| 3.1.5. Sélectivité faciale.                                           | 44 |
| 3.1.5.1. Utilisation d'un aldéhyde chiral.                            | 45 |
| 3.1.5.2. Utilisation d'un allylmétal chiral.                          | 45 |
| 3.1.5.3. Utilisation d'un auxiliaire chiral. <sup>53</sup>            | 46 |
| 3.1.5.3.1. Les dérivés borés de l'acide tartrique                     | 46 |
| 3.1.5.3.2. Les dérivés borés du pinène                                | 48 |
| 3.1.5.3.3. Les dérivés borés chiraux de l'éthylènediamine             | 49 |
| 3.1.5.3.4. Les dérivés chiraux du titane                              | 50 |
| 3.1.6. Enantiosélectivité.                                            | 51 |
| 3.1.6.1. Allylation catalysée par un acide de Lewis chiral.           | 51 |
| 3.1.6.1.1. L'acyloxyborane chiral (CAB) comme catalyseur              | 51 |
| 3.1.6.1.2. Les catalyseurs chiraux à base de binaphtol                | 53 |
| 3.1.6.1.2.1. Les catalyseurs de type Ti / BINOL                       | 53 |
| 3.1.6.1.2.2. Les catalyseurs de type Zr / BINOL                       | 54 |
| 3.1.6.1.3. Le catalyseur chiral BINAP-Ag(I)                           | 57 |
| 3.1.6.1.4. Les catalyseurs de type bisoxazoline / M                   | 58 |
| 3.1.6.1.5. Autres types de catalyseurs                                | 60 |
| 3.1.6.2. Catalyse par les bases de Lewis.                             | 61 |
| 3.1.6.3. Conclusion.                                                  | 63 |
| 3.2. Les allylsilanes et les 1,3-bis(trialkyl)silylpropènes.          | 63 |
| 3.2.1. Généralités.                                                   | 63 |
| 3.2.1.1. Les allylsilanes.                                            | 63 |
| 3.2.1.2. Les 1,3-bis(trialkyl)silylpropènes.                          | 64 |
| 3.2.2. Réactivité.                                                    | 64 |
| 3.2.2.1. Mécanisme.                                                   | 65 |
| 3.2.2.2. Acquis de la littérature.                                    | 65 |
| 3.2.2.2.1. Addition sur un chlorure d'acide                           | 65 |
| 3.2.2.2.2. Cycloaddition [2+2]: synthèse de $\beta$ -lactames silylés | 66 |
| 3.2.2.2.3. Ouverture d'époxydes                                       | 67 |
| 3.2.2.2.4. Réactions d'oxydation                                      | 68 |
| 3.2.2.2.5. Réactions de couplage                                      | 68 |
| 3.2.3. Conclusion.                                                    | 69 |

## CHAPITRE 4 : ETUDES DE REACTIONS D'ALLYLMETALLATION ASYMETRIQUES CATALYTIQUES: RESULTATS

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 4.1. Objectif et stratégie. | 70 |
|-----------------------------|----|

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2. Résultats.                                                                                                                   | 71 |
| 4.2.1. Les catalyseurs au titane.                                                                                                 | 71 |
| 4.2.1.1. Catalyse par le BINOL-TiF <sub>4</sub>                                                                                   | 71 |
| 4.2.1.2. Catalyse par le (S)-N-(3,5-di-tert-butylsalicylidène)-1,1-diphényl-2-benzyl-β-aminoéthanolato-(N,O,O')-difluorotitane 91 | 74 |
| 4.2.1.2.1. Littérature                                                                                                            | 74 |
| 4.2.1.2.2. Résultats                                                                                                              | 75 |
| 4.2.1.3. Catalyse par un dérivé du stilbènediamine-bis-sulfonamide                                                                | 76 |
| 4.2.2. Catalyse par un dérivé du palladium (II)                                                                                   | 76 |
| 4.2.2.1. Acquis de la littérature                                                                                                 | 76 |
| 4.2.2.2. Synthèse du catalyseur                                                                                                   | 78 |
| 4.2.2.3. Réactions d'addition                                                                                                     | 80 |
| 4.2.3. Catalyse par d'autres acides de Lewis.                                                                                     | 80 |
| 4.2.3.1. Catalyse par le (S)-BINAP.AgX                                                                                            | 80 |
| 4.2.3.2. Catalyse par un dérivé du vanadium(IV)                                                                                   | 81 |
| 4.2.3.3. Catalyse par une oxazaborolidine                                                                                         | 81 |
| 4.2.3.4. Le catalyseur de MacMillan                                                                                               | 83 |
| 4.2.3.5. Catalyse par le système CuCl/n-Bu <sub>4</sub> NPh <sub>3</sub> SiF <sub>2</sub> /(R)-BINAP.                             | 84 |
| 4.2.4. Activation des allylsilanes                                                                                                | 86 |
| 4.2.4.1. Activation par les fluorures                                                                                             | 86 |
| 4.2.4.2. Complexation de bis(allyl)silanes par l'anion fluorure.                                                                  | 88 |
| 4.2.5. Addition d'allylsilanes sur des acétals.                                                                                   | 90 |
| 4.2.5.1. Synthèse des produits de départ                                                                                          | 92 |
| 4.2.5.2. Essais d'allylmétallation                                                                                                | 92 |
| 4.2.5.3. Addition d'allylsilanes sur des aldéhydes en présence de triméthylorthoformiate.                                         | 96 |
| 4.3. Conclusion et réorientation du sujet.                                                                                        | 98 |

## CHAPITRE 5 : ETUDES DE REACTIONS D'ALLYLMETALLATION ASYMETRIQUES NON CATALYTIQUES

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| 5.1. Allylmétallation en série racémique.   | 99  |
| 5.1.1. Mécanisme.                           | 99  |
| 5.1.2. Résultats.                           | 100 |
| 5.1.2.1. Synthèse de rac-104.               | 100 |
| 5.1.2.2. Synthèse de rac-107.               | 102 |
| 5.1.2.3. Allylmétallation de 34, 35 et 36   | 102 |
| 5.2. Allylmétallation en série asymétrique. | 105 |
| 5.2.1. Synthèse du (R, R)-ClCpTiTADDOL      | 105 |
| 5.2.2. Mécanisme                            | 106 |
| 5.2.3. Résultats                            | 107 |
| 5.2.3.1. Allylmétallation de 34.            | 107 |
| 5.2.3.2. Allylmétallation de 35.            | 110 |
| 5.2.3.3. Allylmétallation de 36.            | 111 |
| 5.2.3.4. Allylmétallation de 40.            | 112 |
| 5.4. Conclusion.                            | 114 |

## CHAPITRE 6 : CYCLOADDITION [2+2]

|                                               |     |
|-----------------------------------------------|-----|
| 6.1. Introduction.                            | 115 |
| 6.2. Protection de la fonction alcool.        | 115 |
| 6.3. Résultats de la cycloaddition [2+2]      | 116 |
| 6.3.1. Cétènes                                | 116 |
| 6.3.1.1. Hydrolyse de l'ester benzylique      | 116 |
| 6.3.2. Sels de cétène-iminium.                | 118 |
| 6.3.2.1. n=1.                                 | 118 |
| 6.3.2.1.1. Cycloaddition en série racémique   | 118 |
| 6.3.2.1.2. Cycloaddition en série asymétrique | 121 |
| 6.3.2.2. 6/4.                                 | 123 |
| 6.3.2.3. n=3.                                 | 125 |

## CHAPITRE 7 : CATALYSE ORGANIQUE DE LA REACTION D'ADDITION DE MICHAËL SUR ENONES

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.1. Introduction                                                  | 127 |
| 7.2. Catalyse par la proline et les sels de proline.               | 127 |
| 7.2.1. Résultats de la littérature.                                | 127 |
| 7.2.2. Résultats du laboratoire                                    | 129 |
| 7.2.3. Résultats                                                   | 130 |
| 7.3. Catalyse par un dérivé de type imidazolidinone.               | 134 |
| 7.3.1. Résultats de la littérature                                 | 134 |
| 7.3.2. Résultats                                                   | 134 |
| 7.4. Addition de Michaël sur la 2-(carboxyéthyl)cyclopentèn-1-one. | 136 |
| 7.4.1. Résultats du laboratoire.                                   | 136 |
| 7.4.2. Résultats                                                   | 137 |
| 7.4.2.1. Synthèse des réactifs.                                    | 137 |
| 7.4.2.2. Réactions d'addition                                      | 138 |
| 7.4.3. Conclusion                                                  | 140 |

## CHAPITRE 8 : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

|                                                        |     |
|--------------------------------------------------------|-----|
| 8.1 Allylmétallation asymétrique / cycloaddition [2+2] | 141 |
| 8.1.1 Allylmétallation asymétrique                     | 141 |
| 8.1.1.1 Allylmétallation asymétrique non catalytique   | 141 |
| 8.1.1.1.1 Conclusions                                  | 141 |
| 8.1.1.1.2 Perspectives                                 | 142 |
| 8.1.1.2 Allylmétallation asymétrique catalytique       | 142 |
| 8.1.1.2.1 Conclusions                                  | 142 |
| 8.1.1.2.2 Perspectives                                 | 143 |
| 8.1.2 Cycloaddition [2+2]                              | 146 |
| 8.1.2.1 Conclusions                                    | 146 |
| 8.2. Addition de Michaël / cyclopentannélation         | 147 |
| 8.2.1 Addition de Michaël                              | 147 |
| 8.2.1.1 Conclusions                                    | 147 |
| 8.2.1.2 Perspectives                                   | 149 |

## PARTIE EXPERIMENTALE

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

