

CHAPITRE 3 :

Fonctionnalisation en position α de cétones α,β -insaturées

Chapitre 3 : Fonctionnalisation en position α de cétones α,β -insaturées

3.1 Généralités

Plusieurs auteurs ont décrit une approche impliquant l'addition [1-4] d'un nucléophile sur une fonction carbonyle α,β -insaturée, suivie de la réaction de l'énolate ainsi généré avec un électrophile. La fonction oléfinique est dans ces cas reformée par l'élimination subséquente du nucléophile introduit. Cette séquence générale de réactions possède un grand nombre de variantes.

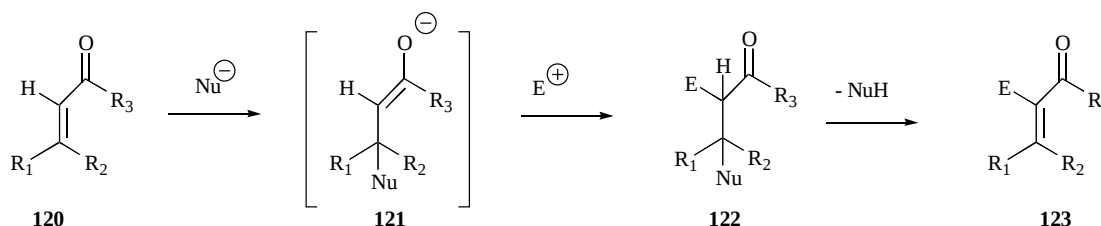
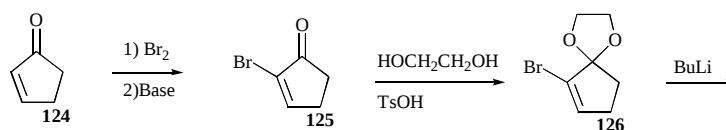


schéma 34

Nous illustrerons dans ce chapitre quelques-unes des variantes de ce type de synthèse :

- 1) Les réactions de type Baylis-Hillman qui permettent grâce à un système de catalyse nucléophile l'obtention en une seule étape de l'énone α -substituée de type **123**.
- 2) Les réactions qui s'effectuent en deux temps, pour lequel l'intermédiaire **122** est isolé.
- 3) Les réactions de type Nozaki qui mène en une étape au composé **123** grâce à un système de catalyse nucléophile associée à l'activation du carbonyle α,β -insaturé par un acide de Lewis.

Ces diverses réactions passant par la formation intermédiaire d'un énolate de type **121**, ont supplantés d'autres méthodes relativement longues mais qui peuvent également être utilisées pour accomplir une substitution en position α sur une énone. Par exemple, le groupe de Smith¹ a employé une séquence de six étapes afin de fonctionnaliser en position α la cyclopenténone **124**. Cette méthodologie consiste en une bromation de **124**, suivie d'une déshydrobromation et d'une protection de la fonction cétone de **125**, menant à la formation de l' α -bromocétal intermédiaire **126**. Celui-ci peut subir une transmétalement, suivie de l'addition d'un électrophile E^+ et conduire au cétal **128**. Enfin, l'hydrolyse de l'énone masquée **128** ainsi fonctionnalisée fournit la cyclopenténone α -substituée **129**.



¹ M. Guaciario, P. Wovkulich, A. Smith ; *Tetrahedron Lett.*, 4661, (19), 1978.



schéma 35

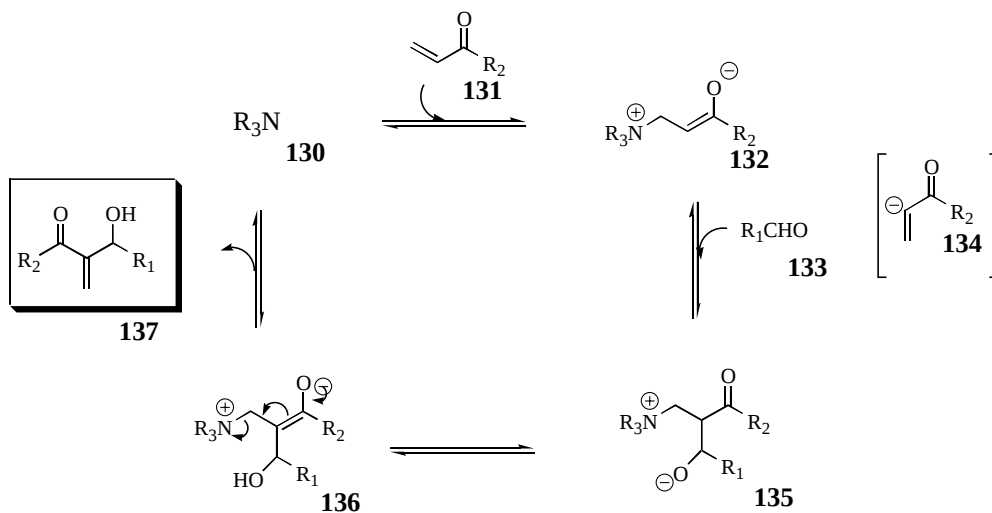
Bien qu'une grande variété d'électrophiles puisse être utilisée dans cette approche, elle reste cependant limitée par son grand nombre d'étapes et ses rendements moyens.

3.2 La réaction de type Baylis-Hillman

3.2.1.Méthode initiale

La condensation de Baylis-Hillman², décrite en 1972, permet la préparation de β -hydroxy énonés ou acrylates tels que **137**, par un processus de connexion formellement équivalent à l'addition de l'anion vinylique **134** à l'aldéhyde **133**.

La grande élégance de la réaction de Baylis-Hillman est de permettre la formation formelle de carbanions vinyliques tout en évitant la difficulté pratique associée à la polymérisation anionique facile des énones et des acrylates. Le mécanisme proposé pour cette réaction est décrit au schéma 36.



R₃N = DABCO, quinuclidine (QCD), 3-hydroxy-quinuclidine (3-HQ).
R₂ = alkyl, aryl, OR, N(R)₂
R₁ = aryl, alkyl.

schéma 36

²A. Baylis, M. Hillman, ; *German Patent* 2155113, **1972**. *Chem. Abstr.* 77, 37174q, **1972**.

Cette condensation à trois composants³ (**130**, **131** et **133**) est catalysée par certaines amines tertiaires nucléophiles et plus particulièrement le DABCO, la quinuclidine, ou encore la 3-hydroxyquinuclidine. Dans le mécanisme⁴ de cette réaction, l'addition initiale de type Michaël de l'amine **130** sur le carbonyle α,β -insaturé **131** génère, de manière réversible, le zwitterion **132**. Ensuite, la réaction aldol entre l'intermédiaire **132** et l'aldéhyde **133** forme l'alcoolate **135** qui subit un transfert de proton conduisant à l'énolate **136**. Enfin, la fragmentation de **136** produit l'adduit désiré **137**, une β' -hydroxy cétone α,β -insaturée. L'amine tertiaire **130** est alors régénérée et réintègre un nouveau cycle catalytique. Cette condensation est également applicable aux substrats de type acrylonitriles. Le schéma 37 relate quelques exemples⁵ de cette réaction.

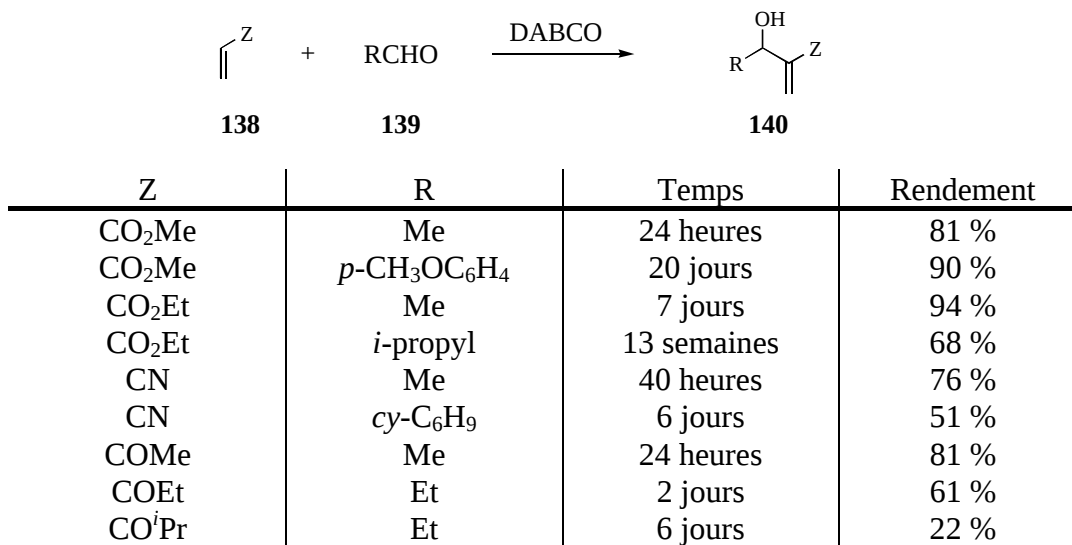
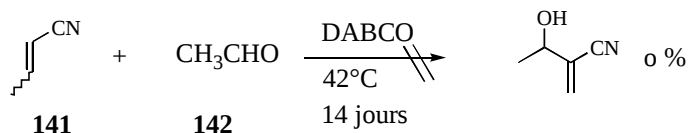


schéma 37

3.2.2 Limitations de la Baylis-Hillman

Comme l'illustrent les schémas 37 et 38, les inconvénients majeurs de la réaction de Baylis-Hillman résident dans les vitesses de réaction parfois très lentes - requérant parfois plusieurs jours ou plusieurs semaines - et, dans une grande variabilité réactionnelle liée à une sensibilité importante du substrat utilisé. De plus, les accepteurs de Michaël β -substitués⁶ ne permettent pas la formation d'un adduit de type Baylis-Hillman dans ces conditions réactionnelles.



³ S.E. Drewes, G.H. Roos ; *Tetrahedron*, 4653, (44), **1988**.

D. Basavaiah, V. Gowriswari ; *Tetrahedron Lett.*, 2031, (27), **1986**.

D. Basavaiah, V. Gowriswari ; *Synthetic Commun.*, 587, (17), **1987**.

I. E. Markov, P. Giles, N. Hindley ; *Tetrahedron*, 1015, (53), **1997** et références incluses.

⁴ D. Basavaiah, P.D. Rao, R.S. Hyma ; *Tetrahedron*, 8001, (52), **1996**.

⁵ D. Basavaiah, T.K. Bharathi, V.V.L. Gowriswari ; *Synth. Commun.*, 1983, (17), **1987**.

H. Amri, J. Villieras ; *Tetrahedron Lett.*, 4307, (27), **1986**.

H.M.R. Hoffmann, J. Rabe ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 795, (22), **1983**.

D. Basavaiah, V.V.L. Gowriswari ; *Synth. Commun.*, 587, (17), **1987**.

⁶ E. Ciganek ; *Organic Reaction*, 201, (51), **1997**.

V.K. Aggarwal, A. Mereu ; *Chem. Commun.*, 2311, **1999**.

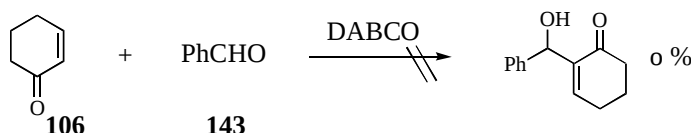


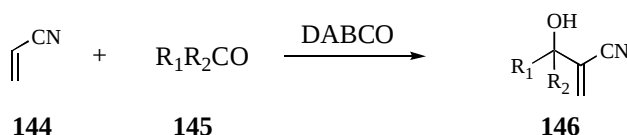
schéma 38

3.2.3 Quelques variantes de la réaction de Baylis-Hillman

Un nombre important de modifications des paramètres réactionnels⁷ a permis d'améliorer, pour une série de substrats, la vitesse de réaction, le rendement et le champ d'application de la réaction de Baylis-Hillman. Nous illustrons certains de ces paramètres dans les exemples suivant.

1) Les effets de pression :

L'influence que peut exercer la pression sur ce type de réactions représente un exemple intéressant des performances possibles de la réaction de Baylis-Hillman en fonction des facteurs de conditions réactionnelles. En 1986, Isaacs et Hill⁸ démontrent que l'utilisation d'une pression de 2-5 Kbar permet, non seulement une accélération générale des réactions de Baylis-Hillman effectuées à pression atmosphérique (entrée 1 et 2 schéma 39) mais également l'introduction de cétones en tant qu'électrophile de type **145** (entrée 3 schéma 39).



Entrée	R ₁ / R ₂	Pression	Temps	Rendement
1	Me / H	atmosphérique	40 heures	76 %
2	Me / H	2 à 5 KBAR	5 minutes	90 %
3	Me / Me	5 KBAR	17 heures	70 %

schéma 39

La réaction de Baylis-Hillman classique ne donne aucun résultat à partir d'énone β -substituées. Cependant, grâce à l'utilisation de pressions élevées⁹, elle a pu être efficacement réalisée sur deux dérivés crotoniques : le crotonate de méthyle et le crotononitrile, comme le montre le schéma 40.

⁷ Pour une revue de la littérature, voir : P. Langer ; Angew. Chem. Int. Ed., 3049, (39), **2000**.. Ciganek ; Organic Reaction, 201, (51), **1997**. D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma ; *Tetrahedron*, 8001, (52), **1996**.

⁸ J. Hill, N. Isaacs ; *Tetrahedron Lett.*, 5007, (27), **1986**.

⁹ E. Van Rozendaal, B. Voss, H. Scheeren, *Tetrahedron*, 6931, (49), **1993**.
D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma ; *Tetrahedron*, 8004, (52), **1996**

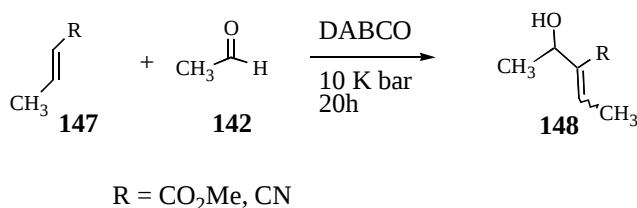
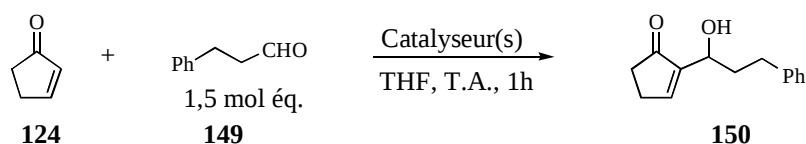


schéma 40

2) L'utilisation de triphénylphosphine et/ou l'addition d'un cocatalyseur :

Des études récentes, menées par le groupe de Ikegami¹⁰ concernant l'utilisation de phosphines en tant que catalyseur, conjointement à l'addition d'un alcool dans le milieu réactionnel, ont permis le couplage de la cyclopenténone et de l'aldéhyde **149** (schéma 41). Les rendements de cette variante de la réaction de Baylis-Hillman changent fortement en fonction des réactifs. Ainsi, bien que cette réaction soit applicable à la cyclohexénone, elle nécessite un à plusieurs jours et les rendements obtenus sont en général assez moyens.



Entrée	Catalyseur	Co-catalyseur	Rendement
1	DABCO	-	0 %
2	Bu ₃ P	-	23 %
3	Bu ₃ P	Phénol (20 mol %)	100 %
4	Bu ₃ P	(±)-1,1'-bi-2-naphtol (10 mol %)	100 %

schéma 41

Ces exemples mettent en valeur l'utilisation des phosphines par rapport au DABCO et illustrent l'amélioration supplémentaire apportée par l'ajout d'un co-catalyseur.

Il est à noter que le co-catalyseur¹¹ (méthanol, autre alcool ou acide de Brønsted) joue le rôle d'un acide de Brønsted, provoquant l'activation des groupements énolate et aldéhyde, ce qui a pour conséquence une accélération de la vitesse réactionnelle par rapport aux réactions catalysées par des phosphines ou des amines seules. Le mécanisme de cette réaction peut être envisagé comme décrit dans le schéma 42.

¹⁰ Y. Yamada, S. Ikegami ; *Tetrahedron Lett.*, 2165, (41), **2000**.

¹¹ Y. M. A. Yamada, S. Ikegami ; *Tetrahedron Lett.*, 2165, (41), **2000**.

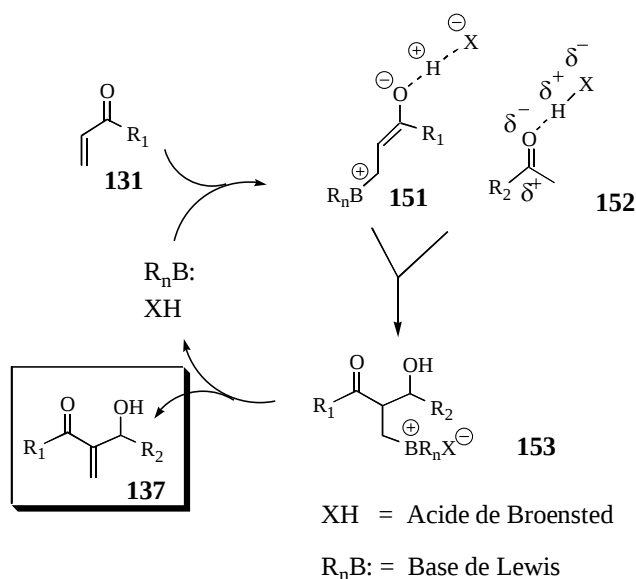
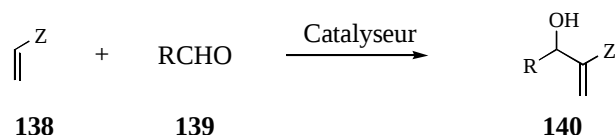


schéma 42

3) L'utilisation de D.B.U. :

En 1999, Aggarwal¹² et Mereu révèlent que le D.B.U., utilisé comme catalyseur dans la réaction de Baylis-Hillman, permet l'obtention d'adduits jusque là difficilement accessibles par la méthode classique. D'après leurs résultats, le D.B.U. permet d'augmenter considérablement la vitesse de réaction entre un composé carbonyle et divers acrylates (entrée 1 à 4, schéma 43). Il permet également l'obtention d'adduits au départ de certains accepteurs de Michael β -substitués, ce qui n'est pas le cas de la méthode originale (entrée 5 et 6, schéma 43).



Entrée	$\text{CH}_2\text{CH-Z}$	R	Catalyseur	Temps	Rendement
1	$\text{CH}_2\text{CH-CO}_2\text{Me}$	<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	DABCO	20 jours	90 %
2	$\text{CH}_2\text{CH-CO}_2\text{Me}$	<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	DBU	48 heures	62 %
3	$\text{CH}_2\text{CH-CO}_2^t\text{Bu}$	Ph	DABCO	28 jours	65 %
4	$\text{CH}_2\text{CH-CO}_2^t\text{Bu}$	Ph	DBU	72 heures	74 %
5	Cyclohexénone	Ph	DABCO	-	0 %
6	Cyclohexénone	Ph	DBU	0,5 heures	60 %

schéma 43

4) L'utilisation de solvants polaires :

Tout récemment, en 2002, le groupe de Aggarval¹³ présente une nouvelle version de la réaction de Baylis-Hillman effectuée dans des solvants polaires tels que l'eau. La grande

¹² V.K. Aggarval, A. Mereu ; *Chem. Commun.*, 2311, **1999**.

¹³ V.K. Aggarval, D.K. Dean, A. Mereu, R. Williams ; *J. Org. Chem.*, 510, (67), **2002**.

polarité du solvant lui permet de stabiliser l'intermédiaire zwitterionique par solvation, ce qui permet d'améliorer certaines réactions initialement peu ou pas accessibles par la méthode de Baylis-Hillman (entrée 1, schéma 44 à comparer aux entrées 3 et 4, schéma 43). L'accélération des réactions de Baylis-Hillman effectuées dans l'eau donne également accès à certains adduits dérivés de la cyclohexénone (entrée 2, schéma 44 à comparer aux entrées 5 et 6, schéma 43).

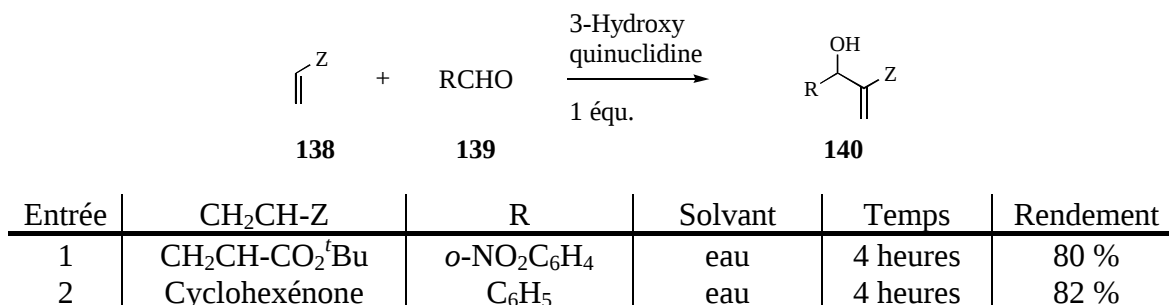


schéma 44

Toutes ces variantes élargissent le champ d'application de la condensation de Baylis-Hillman.

3.2.4 Exemple d'application : Contribution de notre laboratoire à la synthèse de la chaîne latérale de la Clérocidine

La réaction de Baylis-Hillman permet l'obtention, en une seule étape, d'une chaîne carbonée possédant trois fonctionnalités différentes positionnées sur trois carbones adjacents. Quelques transformations ultérieures conduisent à une vaste variété de systèmes fonctionnalisés.

La synthèse de la chaîne latérale de la Clérocidine décrite par notre laboratoire représente un des exemples d'exploitation de la fonctionnalité particulière des adduits de Baylis-Hillman. Initialement, l'hydroxy-énone **83** est préparée par réaction de l'aldéhyde **81** avec la méthylvinylcétone **82**, catalysée à température ambiante par la 3-hydroxyquinuclidine. Cette amine s'est avérée plus efficace que le DABCO, diminuant le temps de réaction de sept jours à dix-sept heures.

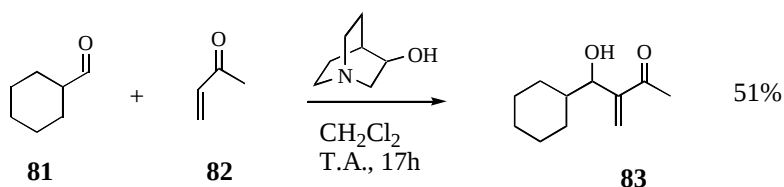


schéma 45

L'atome de titane étant coordonné à l'hydroxyperoxyde, il se produit un transfert stéréospécifique de l'atome d'oxygène sur la double liaison, menant à la formation de

l'époxyde *syn* **84**¹⁴. L'époxidation de Sharpless de ce type de composés est d'autant plus intéressante qu'elle conduit au *syn*-hydroxy-époxyde présent dans la chaîne latérale de la Clérocidine. Au contraire, l'oxydation de Weitz-Scheffer¹⁵ fournit majoritairement l'époxy-alcool de stéréochimie *anti*.

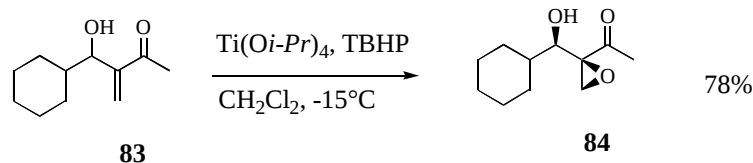


schéma 46

De plus, l'utilisation d'un catalyseur chiral ($\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ / (-)-DET / TBHP / -15°C)¹⁶ permet la résolution cinétique de **83** entraînant la formation de l'époxyde **84** optiquement actif (23 % ee) et de l'énone **83** possédant un excès énantiomérique de 16 %.

3.2.5 Réactions de Baylis-Hillman asymétriques.

1) Utilisation de catalyseurs chiraux

En 1988, Drewes et Roos¹⁷, utilisant la quinidine comme amine tertiaire, obtiennent pour la première fois des adduits de Baylis-Hillman non racémiques. Toutefois, les excès énantiomériques sont faibles, ne dépassant pas 12 %, et les réactions nécessitent plusieurs jours.

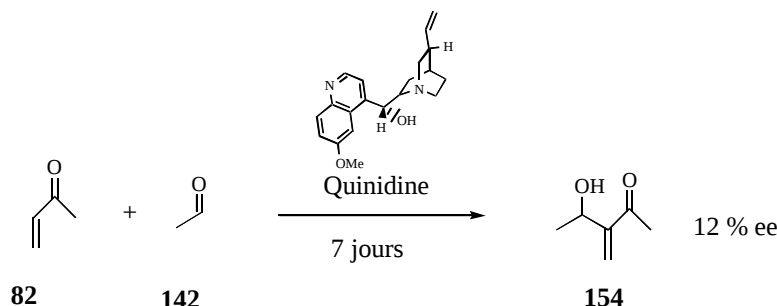


schéma 47

En 1995, le groupe de Hiram¹⁸ propose une version énantiosélective plus intéressante du couplage de Baylis-Hillman. Ils utilisent un dérivé chiral du DABCO qui nécessite une pression de 5 Kbar pour s'additionner sur la méthylvinylcétone **82**.

¹⁴ M. Bailey, I. E. Markó, D. Ollis ; *Tetrahedron Lett.*, 2687, (32), **1991**

M. Bailey, I. E. Markó, D. Ollis, P. Rasmussen ; *Tetrahedron Lett.*, 4509, (31), **1990**

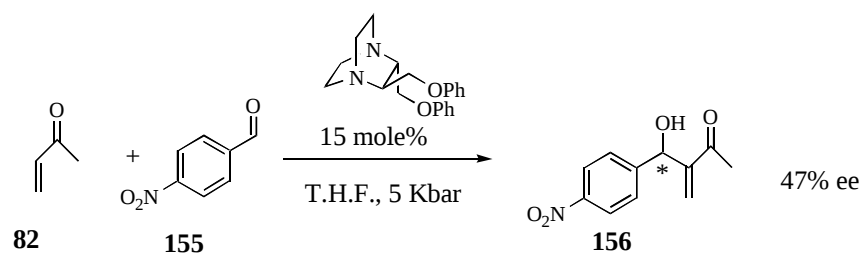
¹⁵ H_2O_2 / NaOH / MeOH / 0°C

¹⁶ I.E. Markó ; *Organometallic reagent in organic synthesis*, **1994**.

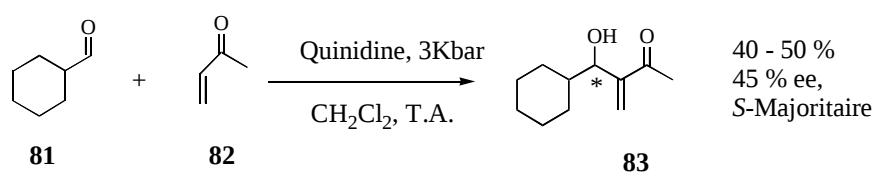
M. Bailey, I. Staton, P.R. Ashton, I.E. Markó, W.D. Ollis ; *Tetrahedron Asymmetry*, 495, (2), **1991**.

¹⁷ S.E. Drewes, G.H. Roos ; *Tetrahedron*, 4653, (44), **1988**.

¹⁸ T. Oishi, H. Oguri, M. Hiram ; *Tetrahedron Asymmetry*, 1241, (6), **1995**.

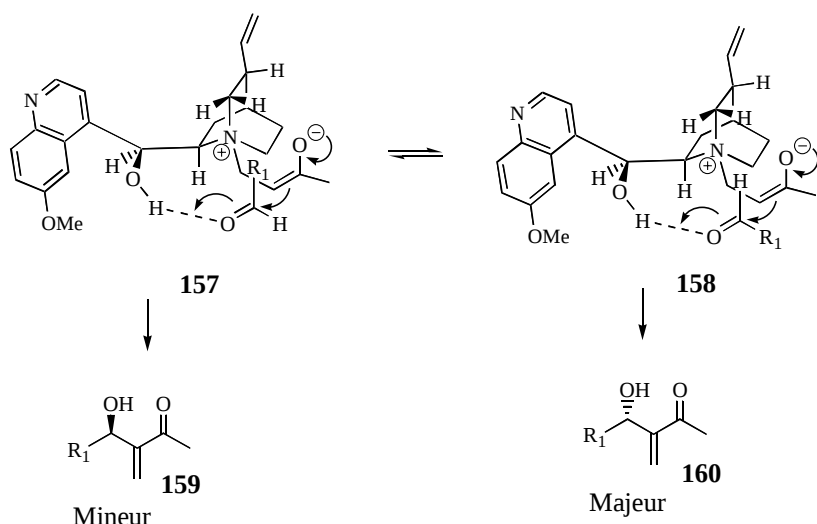


A la même époque, notre laboratoire¹⁹ étudie également l'effet de la pression sur les réactions de Baylis-Hillman et propose l'utilisation de conditions similaires appliquées à la synthèse modèle de la chaîne latérale de la Clérocidine. Notre groupe réalise la catalyse asymétrique de la réaction de Baylis-Hillman en utilisant comme catalyseur chiral, la quinidine. Les excès énantiomériques maximum pour cette réaction sont de 45 % *ee* et sont obtenus en appliquant une pression de 3 Kbar.



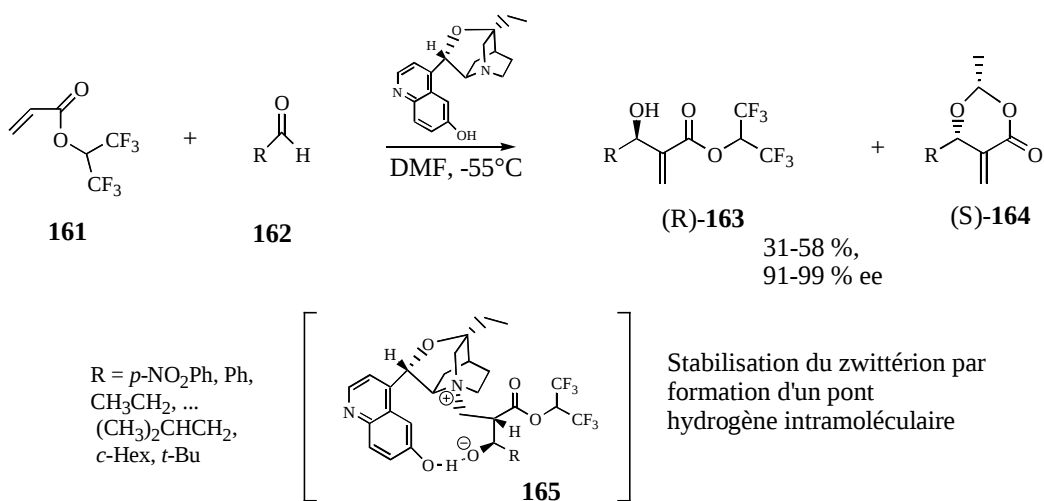
Le rôle de la fonction β -hydroxy, présente sur le catalyseur, dans l'énantiosélectivité de ce processus est mis en évidence, et, son influence positive sur les vitesses réactionnelles, à l'instar des réactions de Baylis-Hillman utilisant les cocatalyseurs de type alcool, est également explicité. Notre laboratoire propose alors un modèle qui suggère que le rôle du groupement hydroxyle est non seulement de bloquer la conformation d'un complexe ternaire **157** ou **158** par un lien hydrogène avec l'une des paires libres du groupement carbonyle de la fonction aldéhydique ; mais également de diminuer l'énergie de l'état de transition en stabilisant la charge négative naissante sur cet atome d'oxygène lors de la réaction aldol. La différence d'énergie entre **157** et **158** résulte d'interactions stériques entre le groupement R_1 de l'aldéhyde et les deux hydrogènes localisés sur le carbone en position α de l'azote du catalyseur, plus le groupement R_1 est volumineux, meilleure sera la sélectivité.

¹⁹ I. E. Mark ⇄, P. Giles, N. Hindley ; *Tetrahedron*, 1015, (53), **1997**.



Depuis lors, la recherche de catalyseurs chiraux applicables à la réaction de Baylis-Hillman asymétrique s'est largement développée. Nous mentionnons ci-dessous l'importance de cette évolution par le choix de deux exemples parmi les plus pertinents²⁰.

En 1999, le groupe de Hatakeyama²¹, obtient par une réaction de Baylis-Hillman asymétrique, utilisant comme catalyseur une amine tertiaire chirale possédant un noyau tricyclique, des excès énantiomériques de 91 à 99 %. Toutefois, les rendements en adduits de Baylis-Hillman sont modestes de 31 à 58 %. Afin d'atteindre ce niveau de sélectivité, un acrylate particulier, le 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-isopropylacrylate **161**, doit être utilisé.



Cette réaction possède cependant l'inconvénient de fournir comme produit secondaire la dioxanone **164**, de configuration absolue opposée, ce qui provoque une diminution importante du rendement.

²⁰ P. Langer ; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 3049, (39), 2000.

²¹ Y. Iwabuchi, M. Nakatami, N. Yokoyama, S. Hatakeyama ; *J. Am. Chem. Soc.*, 10219, (121), 1999.

En 2000, Ikegami et Yamada²² décrivent une variante de la réaction de Baylis-Hillman utilisant la tributylphosphine comme catalyseur et le binaphtolate de calcium optiquement pur comme acide de Lewis. L'utilisation de ce co-catalyseur chiral permet d'obtenir l'adduit **166** avec un excès énantiomérique de 56 % et ce pour un rendement de 62 %. Il est à remarquer que le binaphtol chiral ne donne curieusement pas de bons excès énantiomériques (<10%).

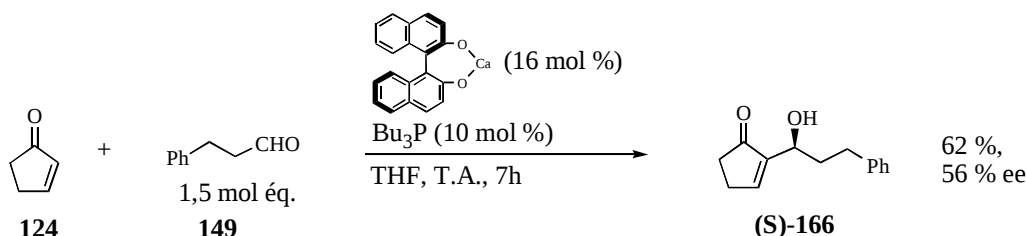


schéma 52

Comme l'énonce le point suivant, certaines études se sont également penchées sur l'utilisation d'un accepteur de Michael ou d'un aldéhyde chiral afin de permettre l'élaboration d'un autre type de réaction de Baylis-Hillman asymétrique.

2) Utilisation d'un accepteur de Michael chiral ou d'un électrophile chiral

Outre les réactions énantiosélectives obtenues par catalyse asymétrique, la réaction de Baylis-Hillman fait preuve de diastéréosélectivité lorsqu'elle est effectuée sur des accepteurs de Michael ou des électrophiles chiraux. Parmi les nombreuses approches proposées, nous avons relevé les deux exemples qui suivent.

En 1988, l'équipe de Drewes²³ montre que la diastéréosélectivité, obtenue dans la réaction de Baylis-Hillman effectuée sur des aldéhydes chiraux, fournit en général un mélange trois pour un des diastéréoisomères *anti* et *syn* respectivement.

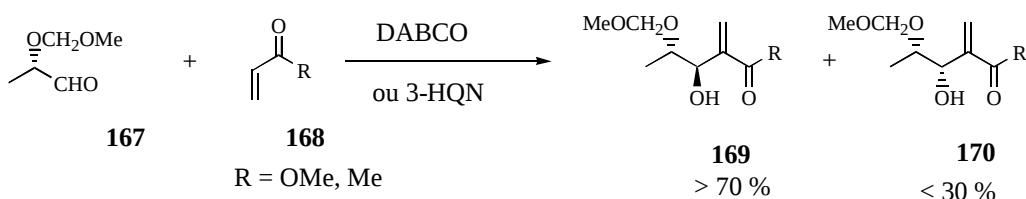


schéma 53

En 1991, Isaacs et al²⁴ effectuent la réaction de Baylis-Hillman sur des accepteurs de Michael chiraux et observent une diastéréosélectivité dont le rapport a pu être considérablement amélioré par l'utilisation de la haute pression.

²² Y. M. A. Yamada, S. Ikegami ; *Tetrahedron Lett.*, 2165, (41), **2000**.

²³ S.E. Drewes, T. Manickum, G.H.P. Roos ; *Synth. Commun.*, 1065, (18), **1988**.

²⁴ A. Gilbert, T.W. Heritage, N.S. Isaacs ; *Tetrahedron Asymmetry*, 969, (2), **1991**.

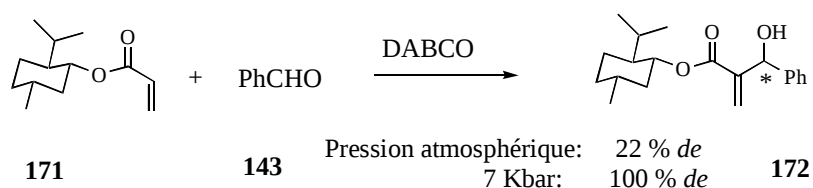


schéma 54

3.3 Fonctionnalisation en deux temps de la position α de dérivés carbonyles α,β -insaturés.

La procédure de Shono²⁵, couramment exploitée depuis 1979, se base sur l'utilisation d'un iodure de thio-magnésium tel que **174** pour réaliser divers couplages conduisant aux adduits de type **176**. Cette réaction consiste en une addition de type Michaël sur le substrat **173** du nucléophile mou soufré associé à un acide de Lewis dur qui permet de stabiliser l'énolate formé **175**. Cet intermédiaire n'est pas isolé mais réagit *in-situ* avec un électrophile dur comme un aldéhyde pour former l'alcool **176**. L'efficacité de cette méthode a été prouvée sur une grande variété de substrats, tant au niveau de l'accepteur de Michaël (acrylates, métacrylates, crotonates, méthylvinylcétone, 2-cyclohexénone) qu'au niveau de l'électrophile de type aldéhydique ou cétonique. Les rendements varient en général de 70 à 99 % en ce qui concerne la première étape, menant à l'intermédiaire **176**. Après oxydation du sulfure en sulfoxyde, l'élimination thermique de ce substituant régénère une fonction énone conduisant *in fine* à l'adduit substitué désiré **177**. Le schéma 55 décrit un exemple de cette approche.

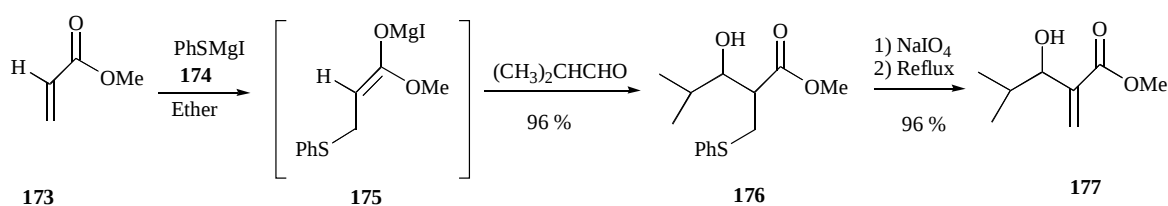


schéma 55

Bien que la nécessité d'oxyder le nucléophile introduit en position β du carbonyle, afin de provoquer son élimination, puisse constituer un inconvénient majeur de cette méthode de synthèse d'énones α -substituées ; la séquence réactionnelle de Shono possède le grand avantage d'être applicable de manière générale aux énonnes β -substituées.

²⁵ T. Shono, Y. Matsumura, S. Kashimura, K. Hatanaka ; *J. Am. Chem. Soc.*, 4752, **1979**

A la même époque, le groupe de Noyori²⁶ propose l'addition [1,4] d'un phénylsélénure sur des substrats de type énone, tel que **106**, catalysée par du triflate de triméthylsilyle. Ensuite, l'éther d'énol silylé **178** ainsi formé peut être condensé sur divers électrophiles *via* un couplage de type Mukaiyama. Le produit final **180** est enfin obtenu par élimination du groupement sélénié suite à une oxydation à l'eau oxygénée.

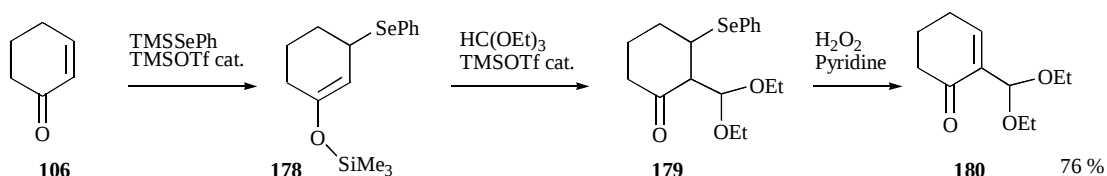


schéma 56

Un des avantages de cette réaction est de pouvoir être effectuée sans isoler les intermédiaires **178** et **179**. Cependant, cette méthodologie est limitée aux réactifs électrophiles de types acétals, cétales ou orthoesters.

Il existe encore bien d'autres voies de synthèses analogues à la condensation de Baylis-Hillman. Ainsi, Livinghouse²⁷ a décrit la réaction du phénylséléno-9-BBN avec diverses énonés pour former l'énolate de bore de type **181**, qui réagit par condensation aldol avec un aldéhyde, pour donner un adduit de type **182**. De nouveau, l'élimination de l'entité séléniée est provoquée par l'addition d'eau oxygénée.

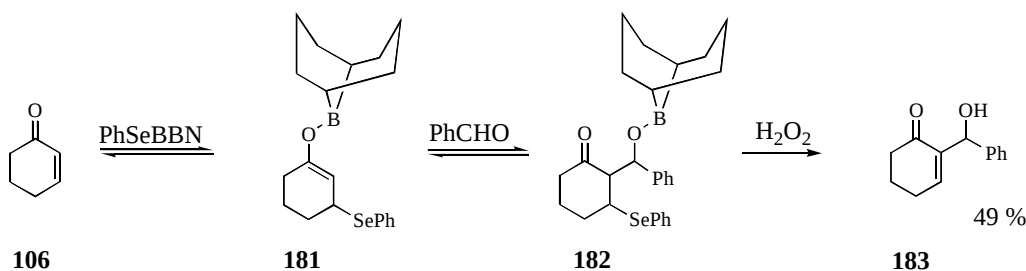


schéma 57

Barrett²⁸ a exploité cette chimie et propose, comme l'illustre le schéma 58, une version énantiosélective de la réaction de Livinghouse par couplage entre diverses cétones α,β -insaturées avec une série d'aldéhydes, en utilisant un catalyseur chiral centré sur le bore.

²⁶ M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori ; *Tetrahedron Lett.*, 1809, (22), **1981**.

²⁷ W. Leonard, T. Livinghouse ; *J. Org. Chem.*, 730, (50), **1985**.

²⁸ G.M. Barrett, A. Kamimura ; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1755, **1995**.



Quelques exemples de cette variante de la réaction de Baylis-Hillman, qui ne nécessitent pas l'ajout de DBU, sont repris dans le schéma 61.

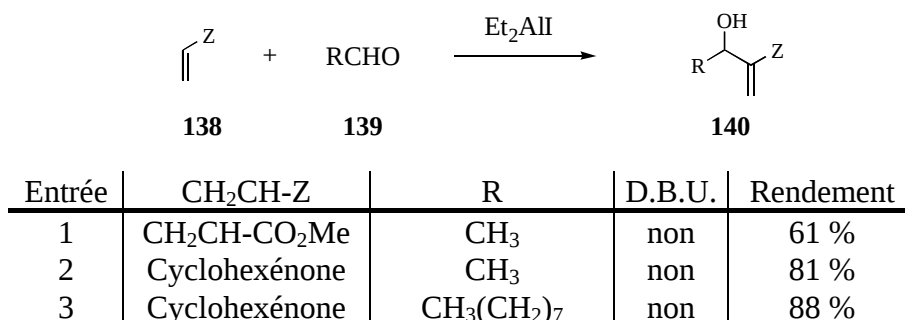


schéma 61

Il est à noter que les aldéhydes piègent avec succès les énolates d'aluminium, mais d'autres électrophiles tels que les cétones, le chlorure d'acétyle, le 2-phényl-1,3-dioxolane, et l'oxyde de cyclohexène ne réagissent pas dans ces conditions.

La littérature témoigne d'une exploitation de cette méthode. Par exemple, le groupe de Marson³⁰ a appliqué la réaction de Nozaki à la synthèse du composé **194**, qu'il a obtenu avec de bons rendements.

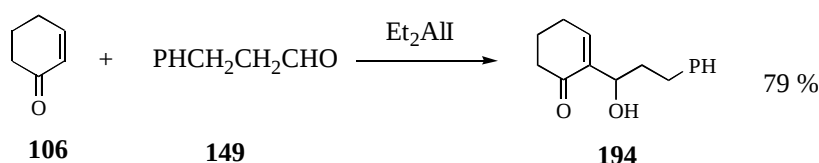
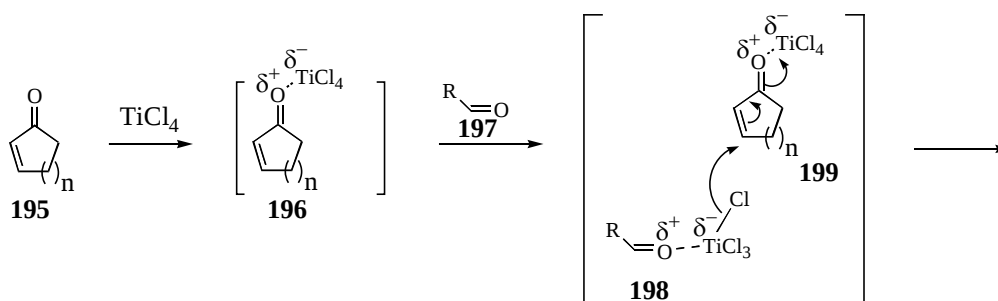


schéma 62

Les réactions de couplage de type Baylis-Hillman ont aussi été effectuées par des catalyseurs à base de métaux de transition, par exemple l'hydruide de rhodium (I)³¹, ou encore le tétrachlorure de titane³² comme illustré dans l'exemple ci-dessous. Dans ce cas, l'ion chlorure joue le rôle du nucléophile.



³⁰ C.M. Marson, D.W. Benzie, A.D. Hobson ; *Tetrahedron*, 5491, (47), **1991**.

³¹ S. Sato, I. Matsuda, Y. Izumi, *Chem. Lett.*, 1875, **1985**.

³² G. Li, H.-X. Wei, J. Gao, T. Caputo, *Tetrahedron Lett.*, 1, (41), **2000**.

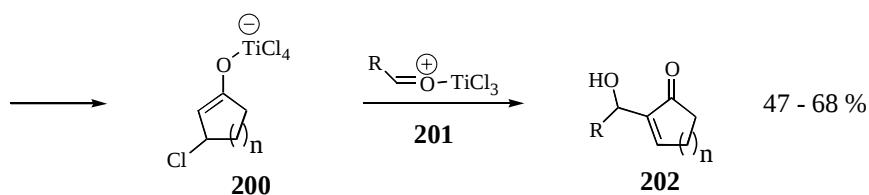


schéma 63

Plus récemment encore d'autres alternatives basées sur le même principe (acide de Lewis dur et nucléophile mou) ont été proposées. Le groupe de Kataoka³³ a décrit la synthèse en une étape des adduits de Baylis-Hillman grâce à une réaction entre des cétones α,β -insaturées (pouvant être β -substituées de type cyclohexénone) et des aldéhydes, médiée par du tribromure de bore en présence de diméthylsulfure.

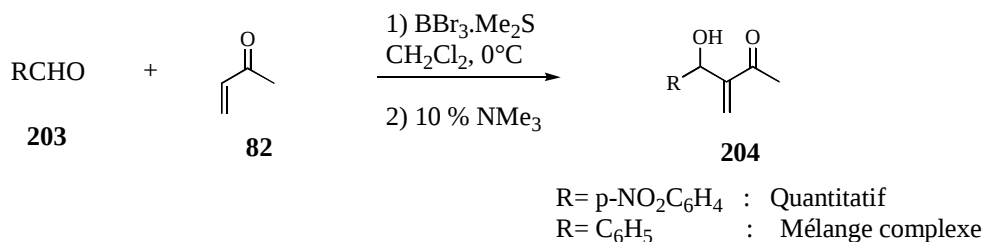


schéma 64

Cette réaction, quoiqu'étant quantitative avec le *para*-nitrobenzaldéhyde, est difficilement transposable à d'autres aldéhydes.

³³ T. Iwamura, M. Fujita, T. Kawakita, S. Kinoshita, S.-I. Watanab, T. Kataoka ; *Tetrahedron*, 8455, (57), **2001**.