

II-1. Introduction

La formation de radicaux anions par ouverture réductrice d'un époxyde *via* un métal de transition a été réalisée dès la fin des années 80. Ce type de radical peut être très intéressant en synthèse puisque qu'il se situe en position β par rapport à l'oxygène pouvant réagir ainsi avec différents atomes ou fonctions chimiques (schéma 148).

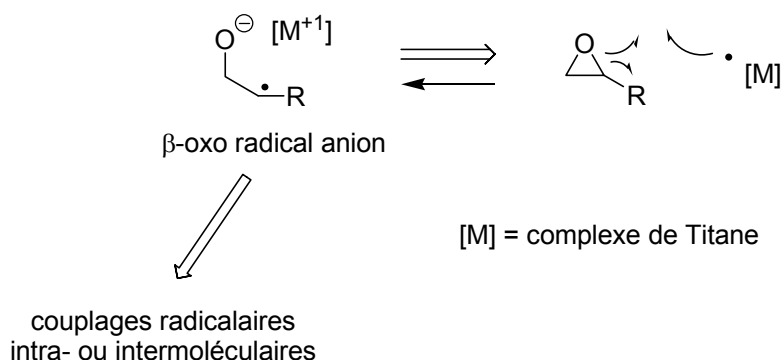


Schéma 148

En fonction de ces additions, de simples alcools peuvent être synthétisés si le radical formé par l'ouverture de l'époxyde réagit avec un donneur d'hydrogène. Le contrôle de la stéréochimie, grâce au catalyseur employé, s'avère être un nouveau défi. Mais la réaction de ce radical avec des électrons π d'une double ou triple liaison carbone carbone constitue la partie la plus attractive. Un allongement de chaînes a donc lieu et ses potentiels synthétiques sont alors nombreux. Des cyclisations intramoléculaires peuvent être envisagées lorsque le substrat de départ contient à la fois la fonction époxyde et la fonction alcène ou alcyne.

De nombreuses applications peuvent découler de cette méthode, notamment dans la synthèse de produits naturels. Deux groupes ont principalement travaillé sur le développement de cette méthode à différentes périodes.

II-2. Travaux de Nugent et RajanBabu

En 1988, Nugent et RajanBabu présentent leurs premiers résultats sur les ouvertures d'époxyde par du chlorotitanocène (III) (préparé et stocké sous Argon sous forme dimérique ou généré *in situ* à partir de dichlorotitanocène et de zinc). Après formation *in situ* du radical anion, la réaction se poursuit par l'addition intramoléculaire sur une oléfine (schéma 149).²²⁹

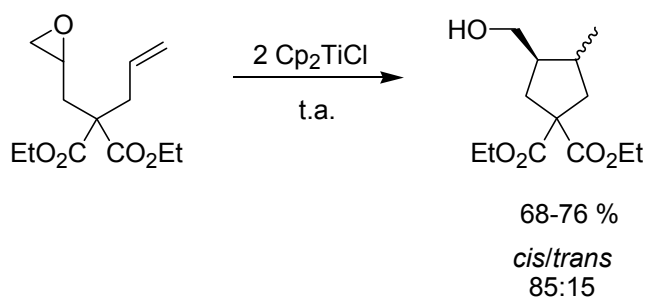


Schéma 149

Différents époxydes et différentes oléfines ont été testées avec des rendements isolés compris entre 44 et 94 %.

Le mécanisme proposé par les auteurs pour cette réaction est le suivant (schéma 150).

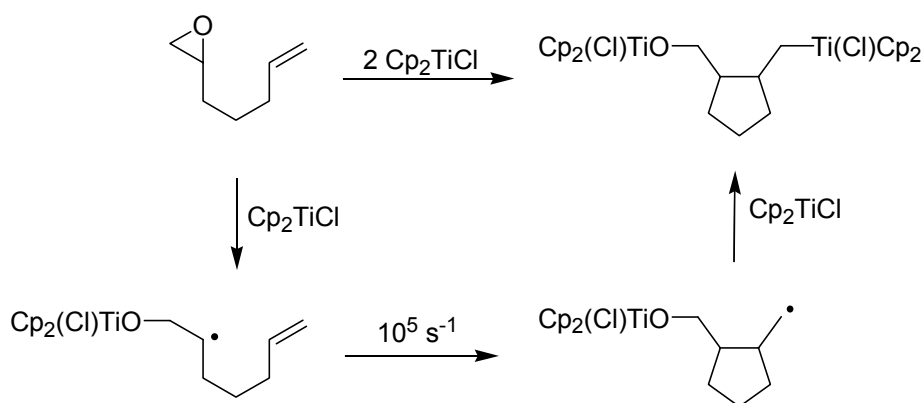


Schéma 150

Un premier équivalent de titane (III) permet d'ouvrir l'époxyde et de former le radical le plus substitué. Ce radical réagit immédiatement avec les électrons de la double liaison carbone-carbone. Le second équivalent de titane (III) permet de capter le radical primaire pour former un alkyltitane. La protonation du complexe alkyle lors du traitement permet de libérer ce groupe et l'alcool est isolé avec un rendement de 68 %. L'utilisation de $\text{D}_2\text{SO}_4 / \text{D}_2\text{O}$ lors du traitement permet de mettre en évidence la formation de l'alkyltitane intermédiaire par une incorporation du deutérium dans la liaison carbone-titane (> 85 % incorporation).

Cependant, le traitement du composé organotitane nucléophile avec des électrophiles autres que le proton conduit à des dérivés cyclopentanes bifonctionnels. Par exemple, lors d'un traitement avec de l'iode, ces deux bicyclopentanes ont été obtenus (schéma 151). Le produit final de la réaction dépend donc ici de la structure de l'époxyde utilisé.

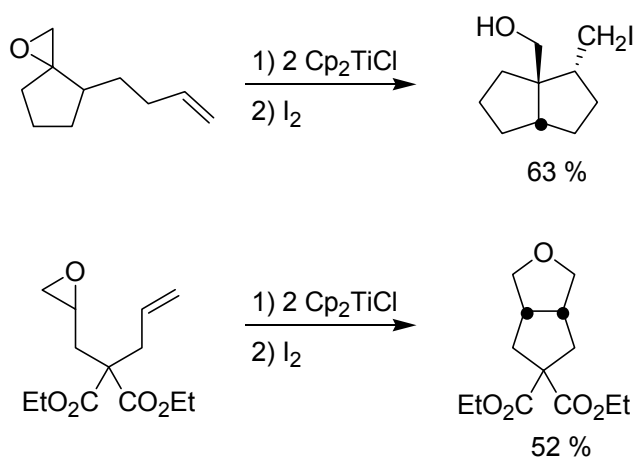


Schéma 151

Cette première publication a déjà montré le potentiel de cette méthode en synthèse. En effet, un époxyde dérivé de sucre a été engagé dans une réaction de cyclisation avec un bon contrôle de la stéréochimie (83:17) et a fournit un carbocycle avec un bon rendement (schéma 152).

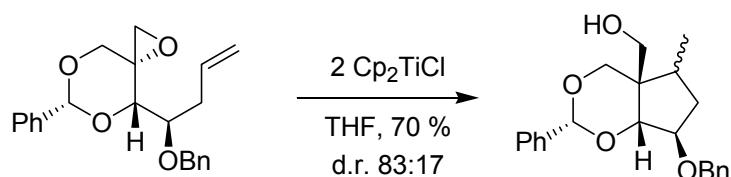


Schéma 152

La version intermoléculaire du système a été proposée l'année suivante. Une oléfine activée, comme le méthacrylate de méthyle, qui sert de capteur pour l'espèce radical anion, est mise en réaction avec le chlorotitanocène (III) et le 1,2-époxydécane (schéma 153).²³⁰

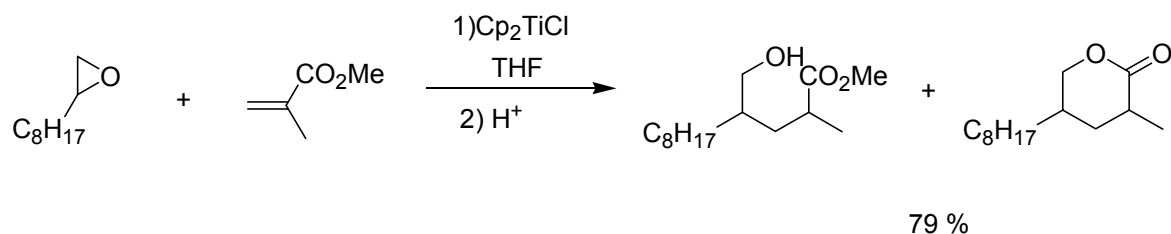


Schéma 153

Cependant, dans ce cas précis, l'hydroxy-ester est obtenu sous forme de mélange avec la lactone provenant de la cyclisation en milieu acide de cet hydroxy-ester. Cette méthode est tout à fait intéressante pour la synthèse de lactones à six chaînons (δ -lactones).

Le mécanisme de la formation de l'hydroxy-ester est quasiment identique au précédent (schéma 154). La différence essentielle vient de la formation d'un énolate de titane (IV) lors de la réduction monoélectronique, formé par capture du radical anion avec l'oléfine.

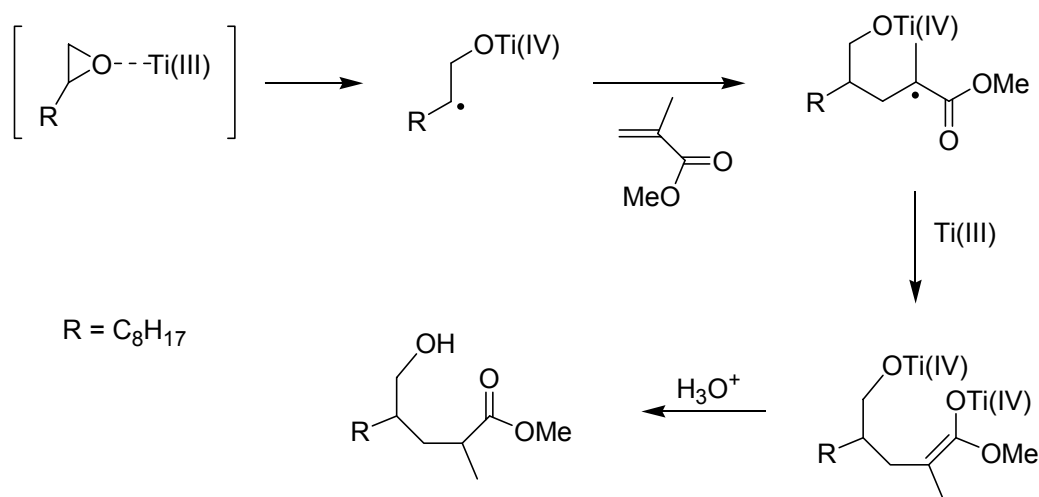


Schéma 154

La méthode peut être étendue aux époxy-alcynes.²³¹ Afin de comprendre le mécanisme, les auteurs ont réalisés deux types de capture avec le deutérium (schéma 155). La deutériolyse, après la cyclisation, ne permet pas de récupérer un atome de deutérium sur le groupement méthylène. Le radical vinyle arrache un proton au THF avant la seconde réaction avec Cp_2TiCl . Lorsque la même réaction est réalisée dans le THF deutéré, l'oléfine deutérée est récupérée même après un traitement avec de l'eau. Ces expériences montrent la formation d'un radical libre au cours de la réaction.

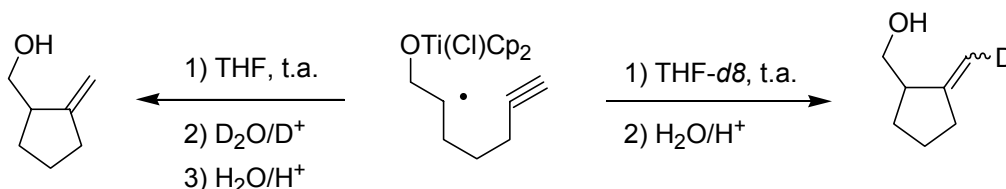


Schéma 155

L'ouverture de l'époxyde par un métal de transition réducteur permet d'obtenir l'alcool selon une régiochimie opposée à la réduction classique procédant par un mécanisme de type S_N2 . L'attaque d'un hydruure s'effectue en général sur le carbone le moins encombré de l'époxyde si

des effets de substituants purement stériques sont présents. Inversement, l'ouverture par différents complexes de titane (III) fournira le radical tertiaire, conduisant à la formation de l'alcool le moins substitué (schéma 156).

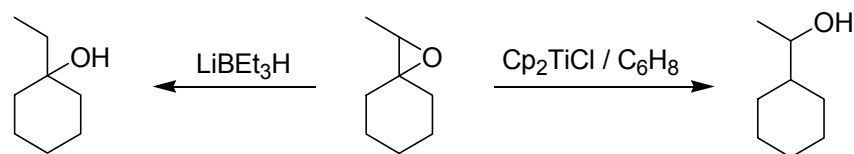


Schéma 156

En l'absence d'une double liaison carbone-carbone pour capturer le radical, la réaction peut évoluer selon deux voies. Si un donneur d'hydrogène, comme le 1,4-cyclohexadiène, est présent dans le milieu, après la formation du radical, l'alcool est récupéré sans qu'un deuxième équivalent de titane (III) ne vienne réagir. Par contre, sans donneur d'électron, la formation d'une double liaison carbone-carbone est inévitable. Cette dernière voie est appelée déoxygenation (schéma 157).

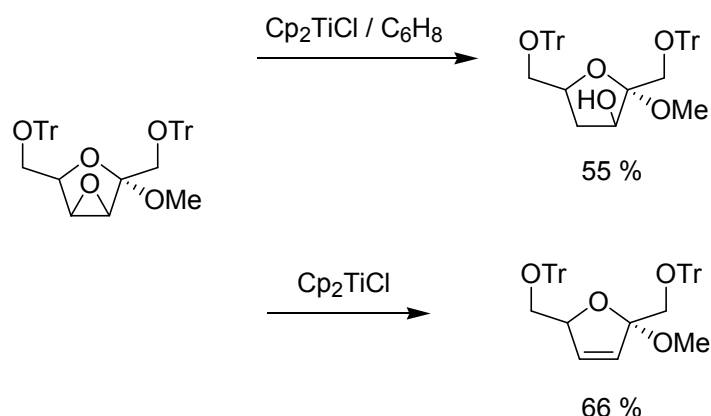


Schéma 157

Le mécanisme proposé pour ces deux réactions est présenté sur le schéma 158.

Dans la première voie, lorsque le radical est formé, le donneur d'hydrogène réagit avec le radical. Après protonation de la liaison oxygène-titane, l'alcool est obtenu.

Dans la seconde voie, après la formation du radical, un second équivalent de chlorotitanocène (III) vient former le carbanion correspondant. Après β -élimination de l'oxyde de titane, une double liaison carbone-carbone est formée.

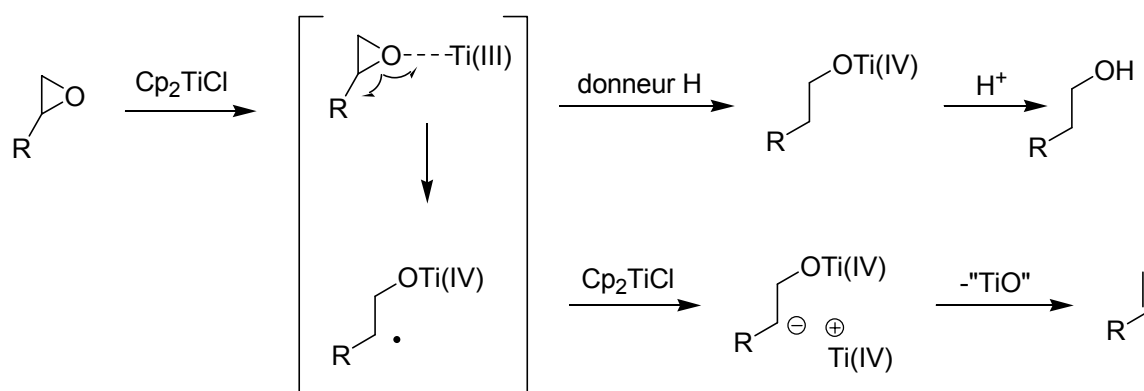


Schéma 158

L'intervention d'un carbanion dans l'étape de déoxygenation a également été mise en évidence dans le cas où un groupe partant se trouve en position α de l'époxyde (schéma 159).

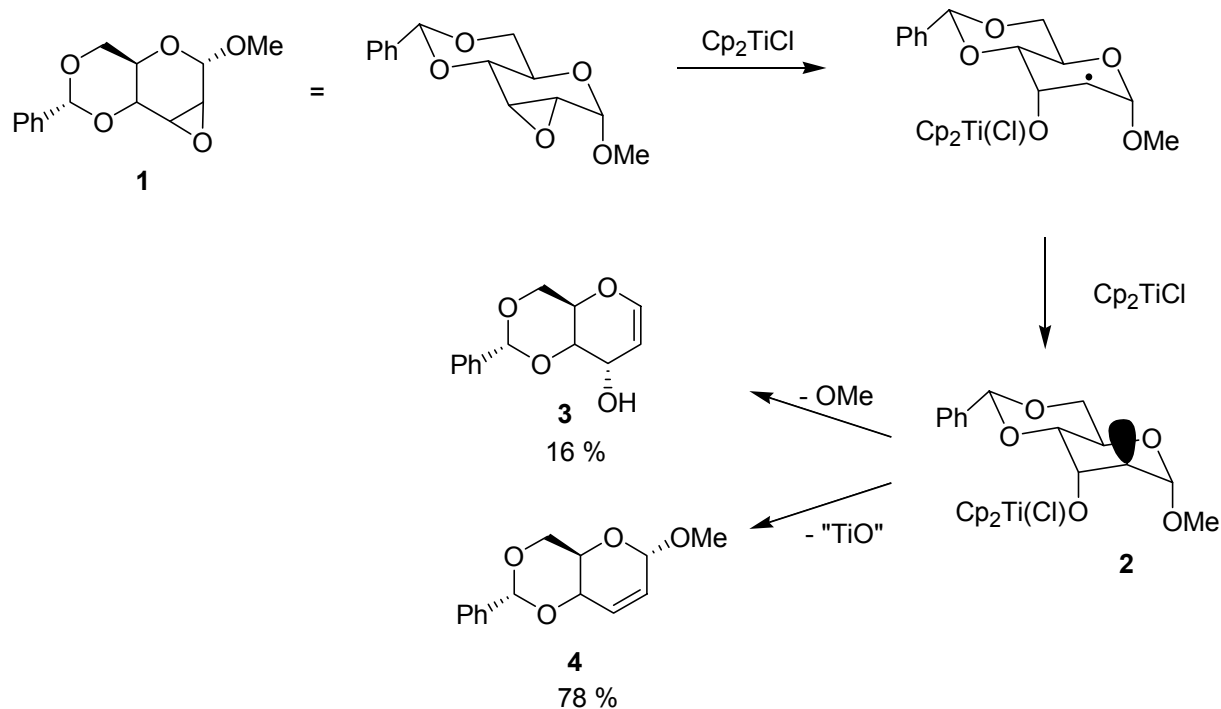


Schéma 159

Dans le cas de l'anhydrosucre **1**, le carbanion **2** peut évoluer majoritairement vers la formation de l'oléfine **4** par de " $\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{O}$ " (la force motrice est ici l'oxophilie du titane). La β -élimination du groupe méthoxy est également observée et l'oléfine **3** est isolée comme sous produit avec un rendement de 16 %.

II-3. Travaux du groupe de Gansäuer

Les fondements de cette chimie des β -oxo radicaux anions ayant été décrits par RajanBabu et Nugent, l'extension de cette méthodologie en version catalytique a été récemment proposée et largement développée par Gansäuer et son équipe.

Comme nous l'avons vu, le groupe de RajanBabu et Nugent travaillait en condition stœchiométrique en complexe de titane. Dès 1995, le groupe de Fürstner a développé des systèmes catalytiques en titane, notamment pour la réaction de McMurry et donc la pinacolisation. Le complexe était régénéré par emploi d'un chlorosilane. Les objectifs étaient donc de passer progressivement à des systèmes catalytiques pour les diverses réactions faisant intervenir des espèces radicaux anions.

Dans le cas des réactions d'ouverture d'époxydes, l'emploi de chlorosilanes doit être évité car des réactions secondaires d'ouverture d'époxydes par les chlorosilanes (catalysées par les acides de Lewis formés *in situ*) et conduisant aux chlorohydrines silylées rentrent en compétition avec les processus de réduction.

Il fallait donc trouver un moyen pour protonner la liaison titane oxygène pour régénérer le catalyseur au cours de la réaction. Le raisonnement du groupe de Gansäuer était relativement simple, il fallait que l'acide employé soit suffisamment fort pour la protonation mais pas assez pour oxyder le métal co-réducteur et désactiver le catalyseur par sa complexation avec la base formée.²³²

Avec ce cahier des charges, ils proposèrent en se basant sur les pK_a correspondant, d'employer des chlorhydrates de pyridines (pK_a compris entre 5,25 et 7,43). De plus, la pyridine formée après la protonation, peut être récupérée par une simple extraction acide-base. Ces avantages le sont encore plus lorsque la réaction est appliquée à grande échelle. Au contraire du chlorotriméthylsilane qui ne peut être reformé, la pyridine peut être retraitée par du HCl pour reformer le chlorhydrate correspondant. De plus, lors du silane, en fin de réaction, il se forme de l'hexaméthylidisiloxane qui doit être éliminé.

Le premier système test à avoir été étudié par l'équipe porte sur la réduction d'époxydes (schéma 160).

Le 1,4-cyclohexadiène est employé comme donneur d'hydrogène au cours de la réaction. Différents chlorhydrates de pyridine ont été testés avec 5 % de dichlorotitanocène en présence d'un métal réducteur, comme le Zn ou le Mn. Le chlorhydrate de la 2,4,6-collidine donne les meilleurs résultats ($pK_a = 7,43$).

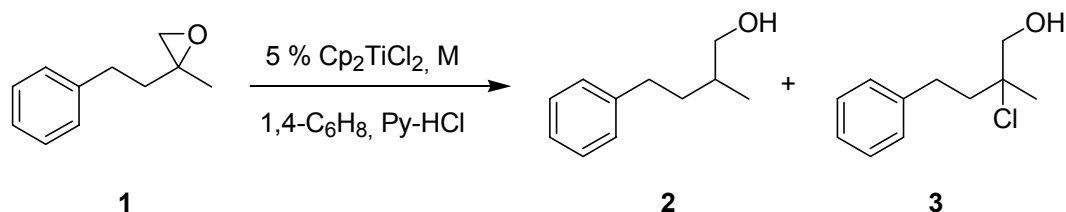


Schéma 160

Chlorhydrate	M	t (h)	1 : 2 : 3
Py-HCl	Zn	35	28 : 32 : 26
2,4-Me ₂ Py-HCl	Zn	36	30 : 43 : 22
2,4,6-Me ₃ Py-HCl	Zn	36	15 : 71 : 12
2,4,6-Me ₃ Py-HCl	Mn	36	0 : 88 : 0,5

Tableau 49

Une nouvelle fois, le métal co-réducteur a une grande importance sur la sélectivité de la réaction. Non seulement le zinc ne permet pas de rendre la réaction totale, mais la chlorohydrine se forme de manière plus ou moins importante. Le manganèse en combinaison avec le chlorhydrate de la 2,4,6-collidine permet d'obtenir une réaction totale et éviter la formation de la chlorohydrine. Comme nous l'avons déjà vu dans les réactions de pinacolisation, ZnCl_2 se forme lors de la réduction du titane (IV) en titane (III). Il se complexe à l'époxyde et l'ouvre lentement pour former la chlorohydrine. MnCl_2 a une acidité de Lewis moins importante que le précédent et par conséquent n'intervient pas dans la réaction catalytique.

II-3-1. Ouverture d'époxyde

Dans les conditions optimisées, la réaction a été testée sur différents époxydes (schéma 161).

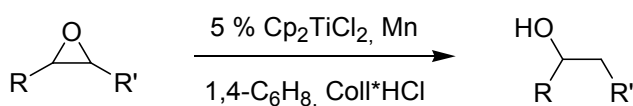


Schéma 161

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 50 ci-dessous. Les alcools obtenus par ouverture de l'époxyde sont obtenus avec des rendements isolés compris entre 67 et 83 % et la méthode est compatible avec divers substituants sur les branches de l'époxyde.

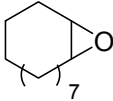
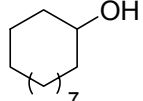
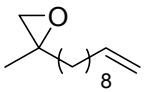
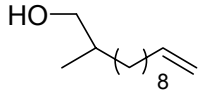
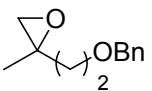
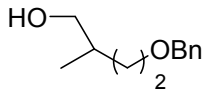
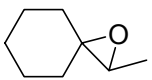
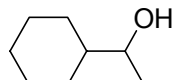
Entrée	Substrat	t (h)	Rendement (%)	Produit
1		30	83	
2		16	72	
3		12	67	
4		30	76	

Tableau 50

Lorsque la réaction est réalisée sans 1,4-cyclohexadiène, la réaction de déoxygenation est observée majoritairement (schéma 162).²³³

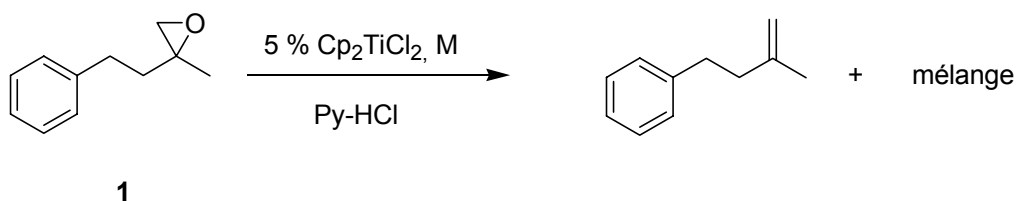


Schéma 162

Un cas intéressant étudié est celui de 1-dodécène (schéma 163). Le 1- et 2-dodécanol sont obtenus dans les conditions standard avec un maximum de 50 % de conversion, même après un temps de réaction prolongé. De plus, 22 % de produit issu de la déoxygenation sont obtenus. Ceci peut être expliqué par le fait que le premier radical formé, étant peu encombré, peut être rapidement réduit par un second équivalent de titane (III). L'ajout de deux équivalents de chlorhydrate de collidine accélère fortement la réaction qui devient complète après 19 heures.

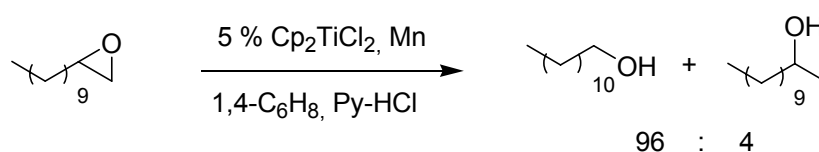


Schéma 163

Les auteurs expliquent ce résultat par l'élimination du 1- ou 2-dodécanol ou de l'eau par liaison hydrogène avec la collidine (schéma 164).

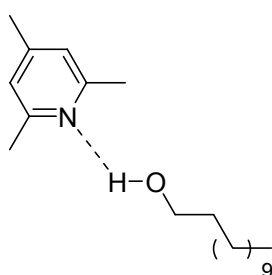
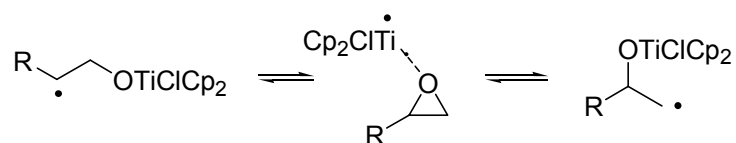


Schéma 164

Le dodécanol se liant à la collidine permet de libérer le catalyseur et d'éviter sa désactivation par complexation. Dans le cas de cette réaction, la proportion du 1- par rapport au 2-dodécanol est de 94:6. La formation des deux isomères peut être expliquée par le schéma 165. Les voies thermodynamique et cinétique doivent être considérées pour expliquer la formation de 2-dodécanol.

La voie thermodynamique semble avoir moins d'importance car la formation du radical le moins substitué n'est pas constatée dans le cas d'autres époxydes. Par contre, il semble qu'après la complexation de l'époxyde et le transfert monoélectronique, les interactions stériques entre le titanocène et les substituants de l'époxyde soient responsables de l'ouverture régiosélective de ce dernier.

Voie thermodynamique :



Voie cinétique :

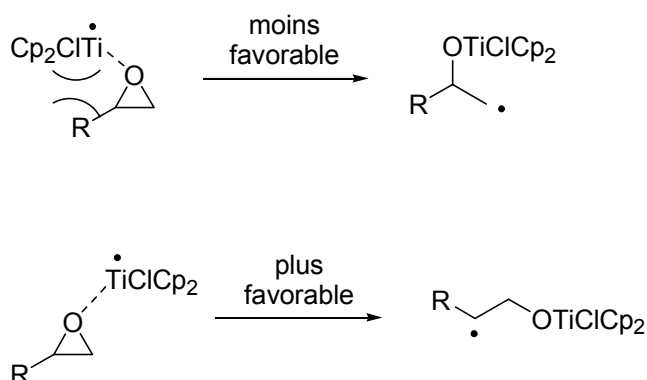


Schéma 165

Un autre groupe a montré l'importance de la chélation. L'ouverture d'époxydes est appliquée à la synthèse stéréosélective de diols 1,2 ou 1,3 selon le groupement protecteur sur l'alcool permettant une liaison chélatante ou pas de l'époxyde avec le titane (schéma 166).²³⁴

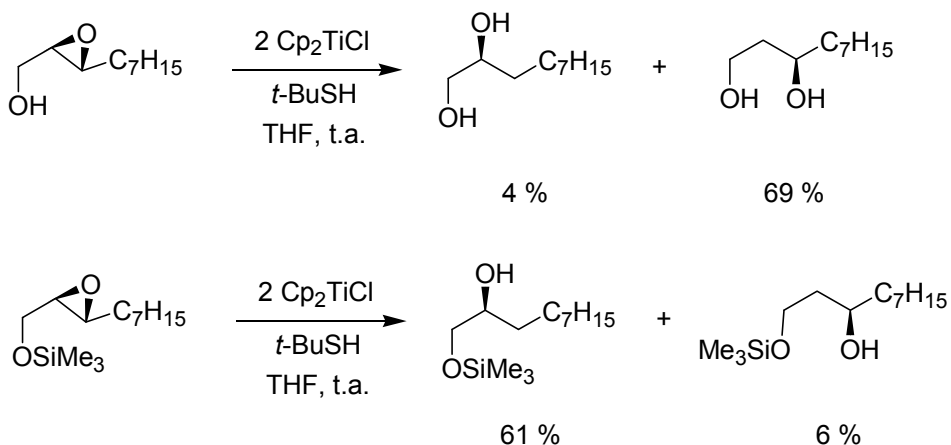


Schéma 166

Le groupe de Gansäuer a rapidement proposé une version énantiosélective de l'ouverture d'époxydes *meso* en utilisant un titanocène chiral (schéma 167).²³⁵ Le catalyseur est ici un titanocène porteur d'une chaîne chirale (dérivant du phényle menthol) sur les ligands cyclopentadiényles.

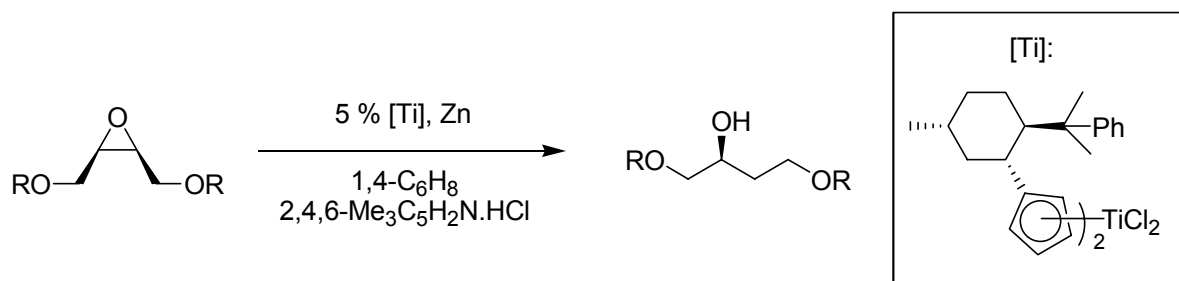


Schéma 167

Entrée	R	Rendement (%)	(S):(R)
1	Et	65	96,5:3,5
2	<i>n</i> -Pr	61	96:4
3	<i>t</i> -Bu	60	87,5:12,5

Tableau 51

Les rendements sont modestes mais les énantiosélectivités sont excellentes (tableau 51). La présence du groupement *tertio*-butyle sur l'époxyde diminue l'énantiosélectivité.

La structure RX du titanocène chiral a été déterminée et montre la présence d'une poche chirale autour du titane. La présence du phényle et des interactions π stacking bloquent le complexe dans une conformation C_2 parfaite.

D'autres complexes chiraux ont également été testés sur l'époxyde ayant un éthyle comme groupement R. Les rendements et les énantiosélectivités sont du même ordre de grandeur.

II-3-2. Ouverture d'époxyde *meso* et formation de liaison C-C

La partie la plus attractive de la formation de radicaux par ouverture d'époxyde concerne l'addition de double ou triple liaisons carbone carbone. Ceci peut être réalisé de manière inter- ou intramoléculaire.

a) par addition intermoléculaire d'un alcène

Le groupe a proposé des additions intermoléculaires d'acrylate sur des époxydes (schéma 168).^{232,236}

Différents résultats sont regroupés dans le tableau 53 ci-dessous.

Le zinc est le métal co-réducteur du dichlorotitanocène.

Lorsque l'acrylate de méthyle est employé, l'alcool se cyclise lors du traitement et forme la lactone correspondante. Lorsque le groupement est plus encombré, comme dans le cas de l'acrylate de *tert*-butyle, la cyclisation n'est pas observée et l'hydroxy-ester est isolé.

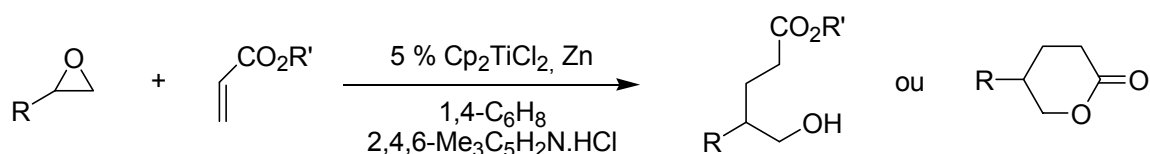


Schéma 168

Entrée	Substrat	R'	t (h)	Rendement (%)	Produit	Additif
1		Me	40	77		/
2		Me	40	82		/
3		Me	16	72		ZnCl ₂
4		<i>t</i> Bu	16	81		ZnCl ₂
			44	73		/

Tableau 52

L'ajout de ZnCl₂ permet d'accélérer fortement la réaction et une hypothèse pour expliquer le phénomène est décrite au schéma 169.

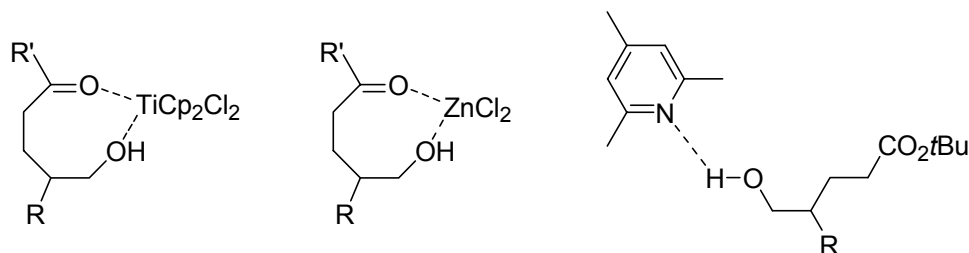


Schéma 169

En effet, sur la première figure, le complexe de titane se coordine au produit de la réaction, ce qui inhibe le catalyseur. Pour remédier à ce problème, le groupe a décidé d'utiliser un acide de Lewis, ZnCl_2 afin que le produit final se coordine au zinc. De plus, la paire libre de l'azote sur la collidine permet elle aussi de réaliser une liaison hydrogène, ce qui empêche le produit final de se coordonner au complexe de titane.

L'expérience a été menée en comparaison sur les mêmes substrats (tableau 52, entrée 4) avec et sans ZnCl_2 . Le temps de réaction est environ 3 fois moins important pour des rendements similaires.

Après 40 heures de réaction, seulement 15 % de conversion a été observée avec le Mn. Lorsque le manganèse est employé en présence de ZnCl_2 , les mêmes résultats qu'avec le zinc seul sont obtenus.

Le groupe a également décrit une version énantiosélective avec trois types d'époxydes *meso* et un titanocène chiral (schéma 170).²³⁵ Les résultats sont présentés dans le tableau 53.

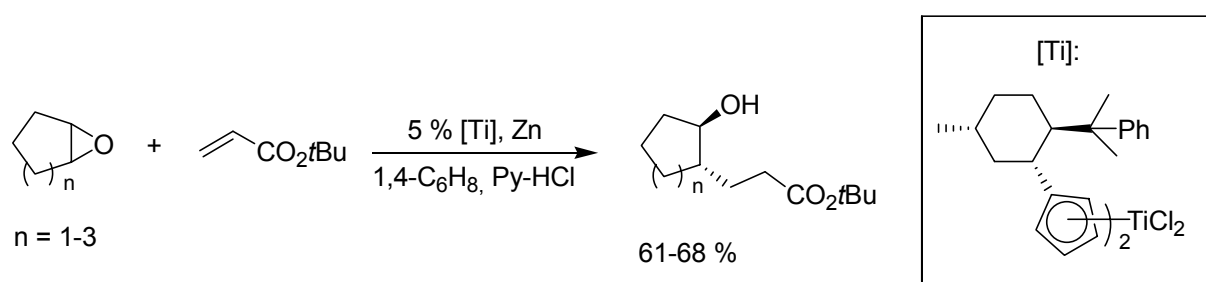


Schéma 170

Le composé *trans* est toujours majoritaire. Les diastéréosélectivités sont meilleures que lorsque le complexe de titane est le dichlorotitanocène. Par exemple, dans le cas où $n = 2$, l'excès diastéroisomérique était de 28 % (64:36) alors qu'il est supérieur à 60 % dans ce cas. Un seul couple d'énantiomères est donné et les excès varient entre 74 et 82 %.

n	Rendement (%)	<i>trans:cis</i>	(<i>R,S</i>):(<i>S,R</i>)
1	68	> 97:3	87:13
2	61	81:19	91:9
3	65	87:13	91:9

Tableau 53

Pour mesurer l'effet du ligand sur la diastéréosélectivité, les auteurs ont également étudié la réaction d'addition d'acrylate de *tert*-butyle sur différents époxydes *meso* (schéma 171).²³⁷

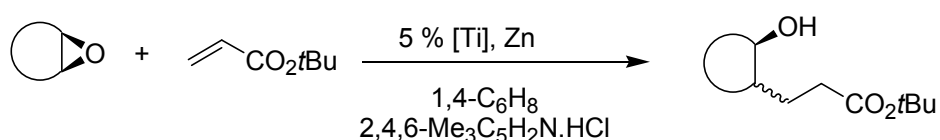


Schéma 171

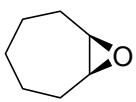
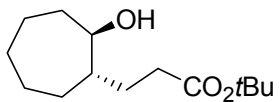
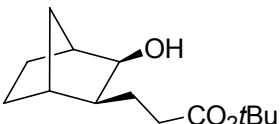
Substrat	Produit	Catalyseur	Rendement (%)	Diastéréosélectivité
		Cp_2TiCl_2	82	77:23
		$(t\text{BuCp})_2\text{TiCl}_2$	90	94:6
		Cp_2TiCl_2	71	82:18
		$(t\text{BuCp})_2\text{TiCl}_2$	68	53:47

Tableau 54

Lorsque l'oxyde cycloheptène est utilisé avec le complexe $(t\text{BuCp})_2\text{TiCl}_2$, la sélectivité est nettement améliorée et le stéréoisomère *trans* est majoritaire. Par contre, l'oxyde de norbornène conduit majoritairement à l'adduit *exo* avec le dichlorotitanocène. Le composé *endo* est minoritaire alors que l'emploi du catalyseur relativement encombré, $(t\text{BuCp})_2\text{TiCl}_2$ donne un mélange à peu près égal des deux isomères.

L'addition d'acrylonitrile permet aussi d'obtenir des lactones avec 88 % de rendement en employant le zinc (schéma 172).²³⁶ Le dichlorure de zinc pourrait activer la fonction nitrile par coordination et faciliter l'attaque intramoléculaire de l'alcool. Par contre, avec l'emploi de

Mn seul le produit d'addition est récupéré avec un rendement de 80 %. MnCl_2 qui se forme semble coordonner le nitrile sans permettre l'activation pour la cyclisation.

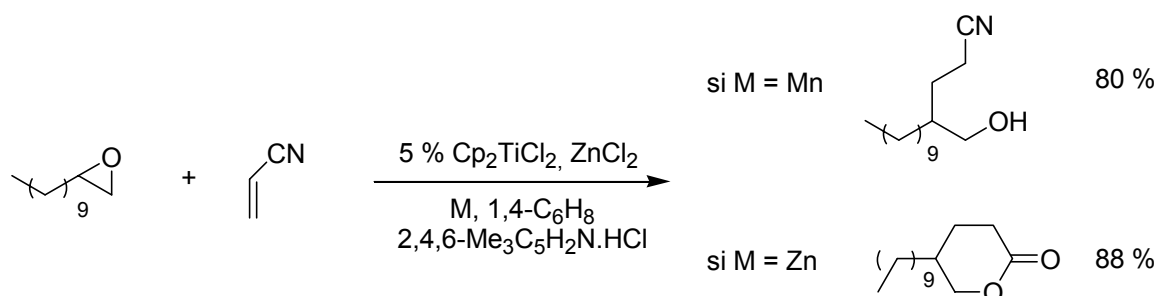


Schéma 172

b) par addition intramoléculaire d'un alcène ou d'un alcyne

La cyclisation radicalaire intramoléculaire constitue la plus grande partie des travaux du groupe de Gansäuer.^{233,238,239} Comme nous l'avons déjà vu, dans ce cas, le donneur d'atome d'hydrogène, le 1,4-cyclohexadiène, n'est plus nécessaire (cf. schéma 149). Différents cyclopentanes substitués sont ainsi obtenus.

Entrée	Substrat	t (h)	Rendement (%)	Produit	Diastéréosélectivité
1		24	73		5- <i>exo</i> : 6- <i>exo</i> 91:9
2		61	77		52:48 épimères
3		61	66		98:2 épimères

Tableau 55

Différents substrats ont été testés et quelques-uns sont présentés dans le tableau. Les produits dans les entrées 2 et 3 sont cyclisés majoritairement en *cis*. Les mélanges diastéréoisomériques sont épimères au groupement méthyle. Ainsi, seul deux des quatre diastéréoisomères possibles sont formés.

Quelques tétrahydrofuranes ont ensuite été synthétisés par cette méthode en employant 10 % de complexe de titane et 2,5 équivalents de chlorhydrate de 2,4,6-collidine.^{240,241} Les résultats sont présentés dans le tableau 56, le diastéréoisomère majoritaire est le seul à être représenté.

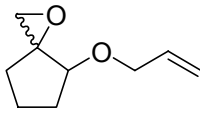
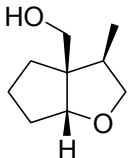
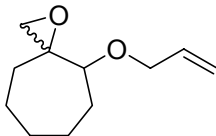
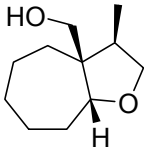
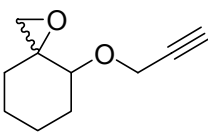
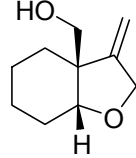
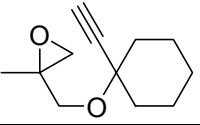
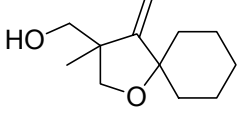
Entrée	Substrat	Rendement (%)	Produit	d.r.
1	 d.r. > 97:3	68		58:42
2	 d.r. 85:15	74		53:39:8
3	 d.r. 56:44	60		> 99:1
4		69		-

Tableau 56

Tous les substrats de départ ont été synthétisés en 2 étapes. Dans le cas de l'entrée 2, la configuration des deux diastéréoisomères a été déterminée par des expériences NOE.

Ils ont également étudié un époxy-alcène **2** où la double liaison est trisubstituée (schéma 173). Trois produits sont malheureusement obtenus.

Le produit **3** désiré est formé à 42 %. Le produit **4** est contaminé par la présence du produit **5**. Le mélange de **4** et **5** est hydrogéné à l'aide de palladium sur carbone et la double liaison est donc réduite. Le produit **5** est alors le seul présent avec un rendement isolé de 35 %.

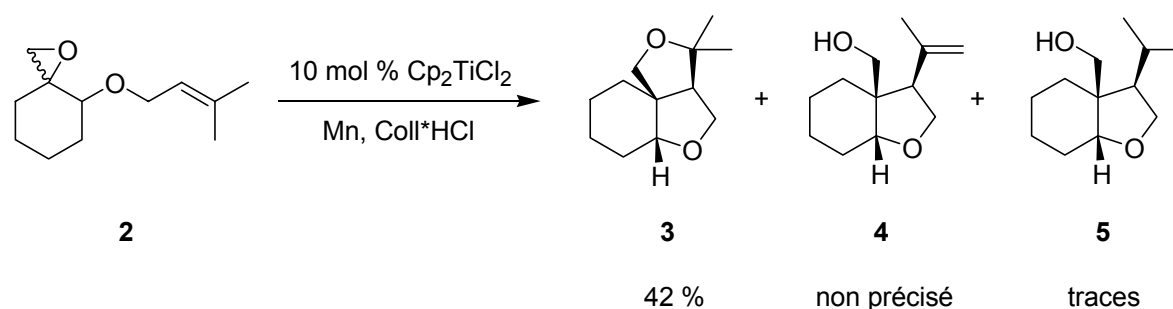


Schéma 173

D'autres époxy-alcènes où la double liaison est trisubstituée ont été étudiés par la suite.²⁴² Les rendements sont compris entre 61 et 66 %. Des applications avec des alcènes di- ou trisubstitués ont ainsi été trouvées comme la synthèse de la molécule présentée sur le schéma 174.

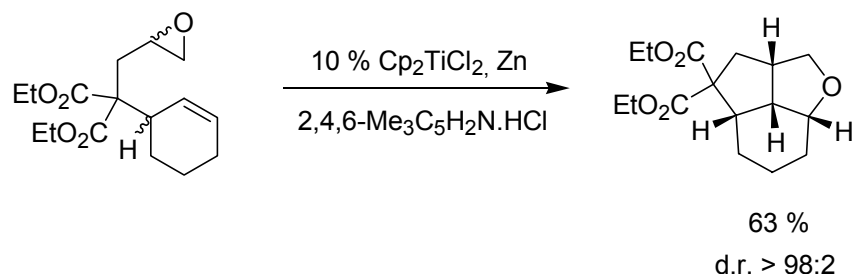


Schéma 174

Les époxy-alcènes monosubstitués ou les époxy-alcynes peuvent également être mis en réaction avec des acrylates pour capturer les radicaux alkyles ou vinyles (schéma 175).²⁴³

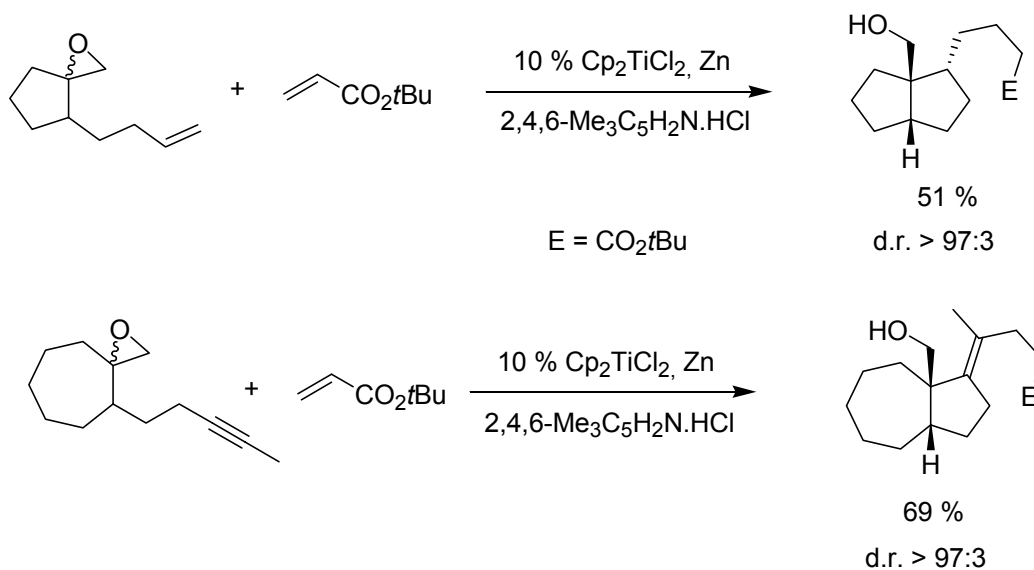


Schéma 175

Le mécanisme est présenté sur le schéma 176 ci-dessous. L'acrylate s'additionne sur le premier radical formé.

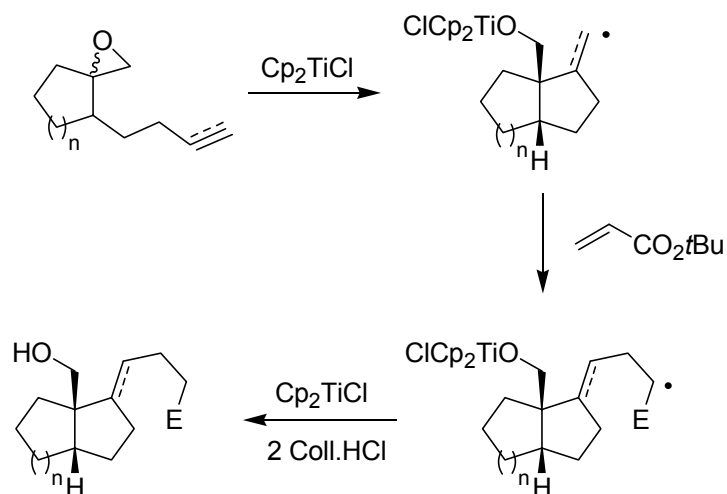


Schéma 176

Le système est également appliqué à la synthèse de pyrrolidines (tableau 57).

Entrée	Substrat	Rendement (%)	Produit	d.r.
1		62		86:14
2		64		78:22
3	 d.r. 58:42	56		78:22
4		78		78:22
5		57		86:14

Tableau 57

10 % de complexe de titane est encore employé sauf dans le cas de l'entrée 1 où 15 % fut employé. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous. Le diastéréoisomère *trans* est majoritaire.

Lorsque l'époxyde *cis* est employé (entrée 2) et lorsque qu'un mélange 58:42 est utilisé (entrée 3), les produits obtenus donnent les mêmes proportions de produit *cis* et *trans*.

c) influence du complexe réducteur sur la réactivité

Le groupe de Gansäuer s'est également intéressé à la réactivité de différents complexes réducteurs vis-à-vis d'époxydes.²⁴⁴ Cette réactivité a été évaluée sur un substrat modèle de type malonate sur lequel a été greffé une fonction époxyde et une oléfine trisubstituée susceptible de capturer un radical β -oxo anion.

La réaction étudiée est présentée sur le schéma suivant. Selon l'agent de transfert monoélectronique, différents types de produits sont obtenus.

Les réactions sont testées dans le système stœchiométrique sans emploi de chlorhydrate de collidine.

Si l'agent de réduction ouvre l'époxyde, le début du mécanisme est le suivant (schéma 177).

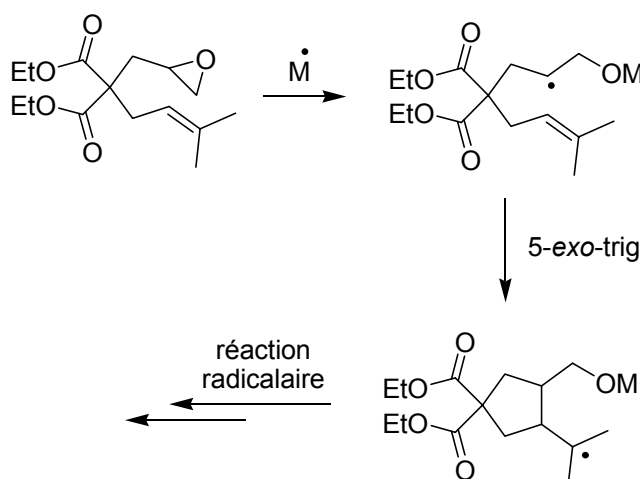


Schéma 177

Les résultats sont présentés dans le tableau 58 ci-dessous.

Dans le cas du SmI_2 , deux produits sont formés. La lactone est formée par l'ouverture de l'époxyde par un ion iodure *via* un mécanisme S_N2 , puis une lactonisation rapide sur un des esters. L'époxyde n'est donc pas dans ce cas ouvert par transfert monoélectronique mais par l'attaque de l'iode qui est plus rapide. Le second produit est formé par la réduction de la lactone par deux équivalents de SmI_2 . Par conséquent, le diiodure de samarium ne permet pas

d'ouvrir de manière réductrice les époxydes. Sa forte acidité de Lewis et la haute nucléophilie de l'iode mènent à la formation d'iodohydrines qui par la suite sont réduites par le samarium.

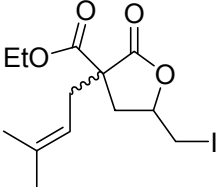
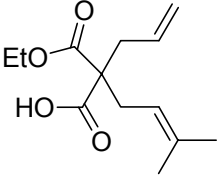
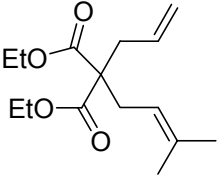
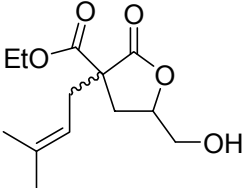
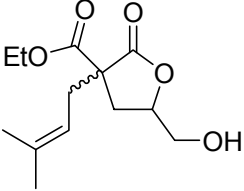
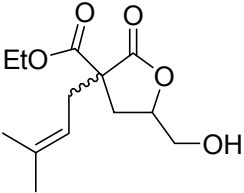
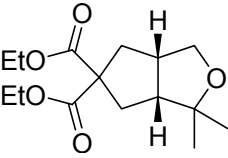
Entrée	Agent monoélectronique	Produit 1	Rendement 1 (%)	Produit 2	Rendement 2 (%)
1	SmI ₂		31 d.r.=61:39		55
2	VCl ₃ (THF) ₃ /Zn		59		7 d.r.=80:20
3	VCl ₃ /Zn		48 d.r.=60:40	/	/
4	VCl ₃ (THF) ₃		25 d.r.=40:60	/	/
5	Cp ₂ TiCl ₂		57	/	/

Tableau 58

Dans le cas du vanadium, la lactone est isolée avec un faible rendement (entrée 2). Les espèces de vanadium ou de zinc sont suffisamment acides de Lewis pour promouvoir l'ouverture de l'époxyde de manière intramoléculaire. Cependant, le produit majoritaire est celui issu de la déoxygenation. Les deux autres réactions avec le vanadium permettent de n'obtenir que la lactone. Quant au complexe de titane (entrée 5), il ouvre l'époxyde par un transfert monoélectronique puis s'ensuit une cyclisation *exo*. Le second cycle est formé par une substitution radicalaire.

II-4. Applications en synthèse totale

Récemment, une des applications concrètes a été réalisée pour la synthèse de β -lactames tricycliques, appelées tribactames (schéma 178).²⁴⁵

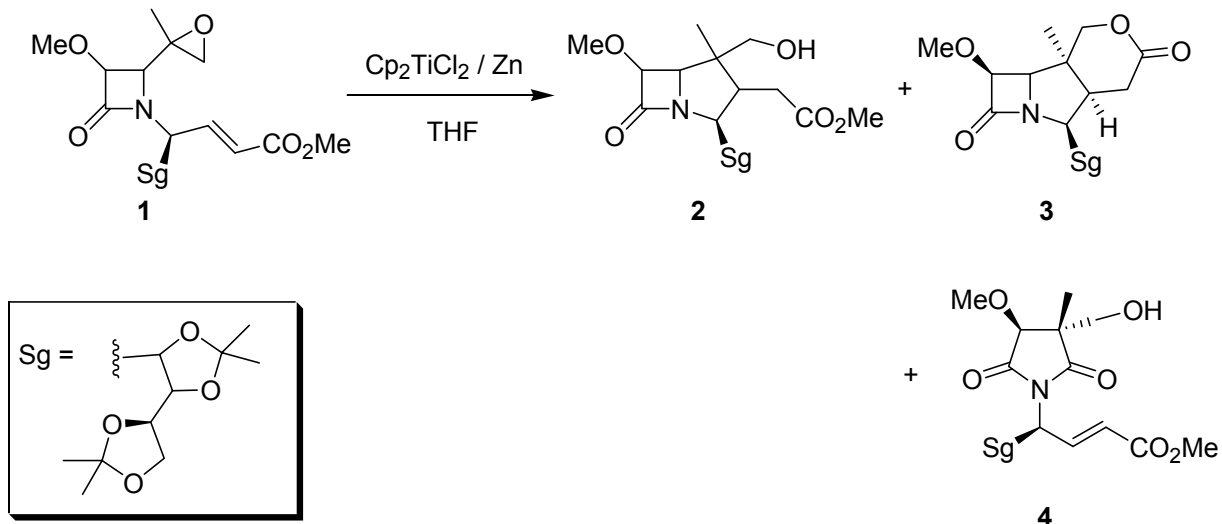


Schéma 178

La réaction est réalisée en présence de 2,2 équivalents de dichlorotitanocène et 6,6 de zinc dans le THF. L'époxy-alcène 1 a été synthétisé en plusieurs étapes et mis à part la stéréochimie imposée sur le carbone portant le groupement dit "Sg", trois carbones asymétriques sont présents dans la molécule. Seuls quatre stéréoisomères ont été synthétisés, la plupart du temps sous forme de mélanges.

Selon les mélanges et les temps de réaction, différentes proportions de produits sont obtenues (schéma 179). Cependant, après 2 heures de réaction, il reste en moyenne 50 % d'époxyde de départ et seul le produit 2 est formé. Après environ 16 heures, il ne reste plus de produit de départ 1 ainsi que de produit 2. Le β -lactame tricyclique 3 est obtenue à 30 % et l'imide 4 est récupérée à 50 %. Le schéma suivant présente les deux mécanismes possibles de formation des produits 2, 3 et 4.

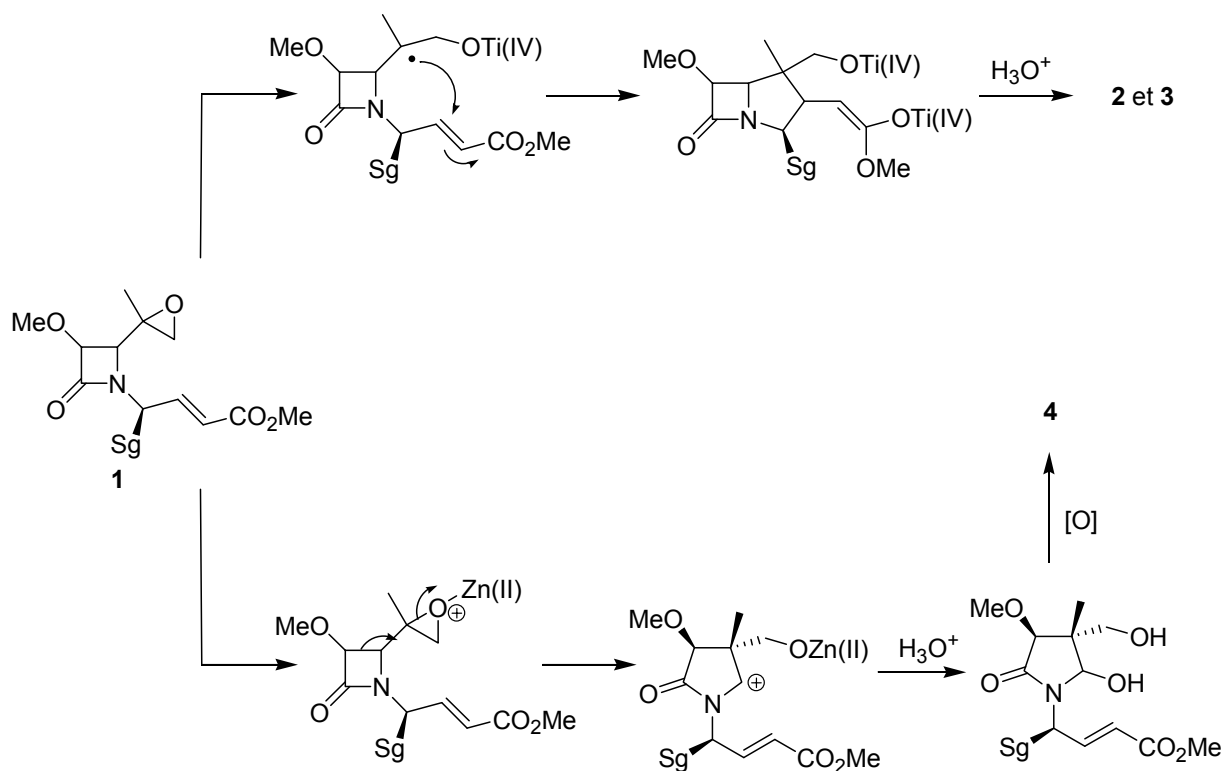


Schéma 179

La formation des lactames **2** et **3** s'explique de la même façon que les réactions précédentes. La formation de l'imide **4** peut être expliquée par la réaction du ZnCl₂ généré au cours de la réduction du titanocène avec sa coordination à l'époxyde. Le cycle à quatre chaînons s'étend à cinq afin de stabiliser le carbocation. Après hydrolyse, la γ -lactame est obtenue. La dernière étape serait une oxydation pour fournir l'imide **4**, cependant, les auteurs n'expliquent pas cette étape.

Une autre application a été proposée en 1995 pour la synthèse totale de la ($\pm$) méthylénotocine (schéma 180).²⁴⁶ Cette molécule est intéressante pour son activité sélective antibactérienne contre les bactéries Gram-positives.

La synthèse en huit étapes passe par la synthèse d'un intermédiaire époxy-alcyne. Sa cyclisation intramoléculaire à l'aide de chlorotitanocène employé en quantité stœchiométrique a été optimisée avec un rendement de 72 %.

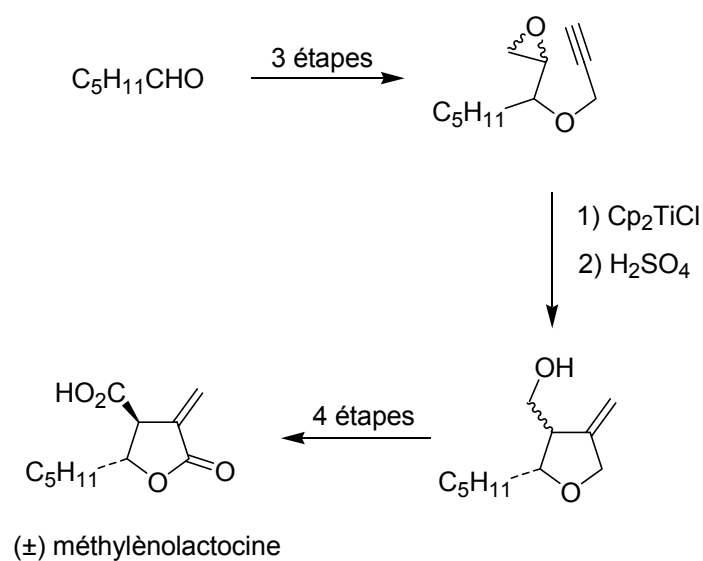


Schéma 180

Récemment, cette méthodologie a été appliquée par le même groupe à la préparation de furano lignans d'origines naturelles (schéma 181).^{247,248} Différents groupements ont remplacé le pentyle. Le schéma de synthèse est toujours très simple et une étape d'halogénéation/cyclisation permet également d'accéder directement à la famille des furano lignans. Un exemple conduisant à la (±)-dihydrosésamine **1** et à la (±)-sésamine **2** est présenté dans le schéma 181.

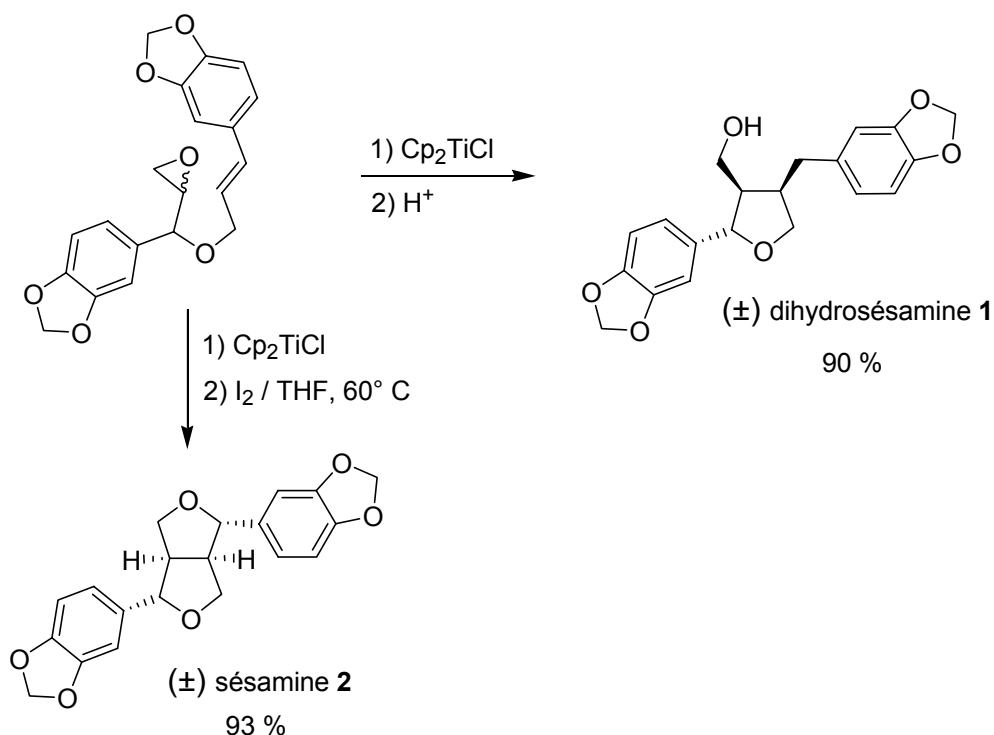


Schéma 181

Une autre application de la cyclisation radicalaire par du dichlorotitanocène sur un époxy-alcène a été présentée pour la synthèse totale du paclitaxel, un agent antitumoral (schéma 182).²⁴⁹ L'époxy-alcène est synthétisé en plusieurs étapes à partir du géraniol.

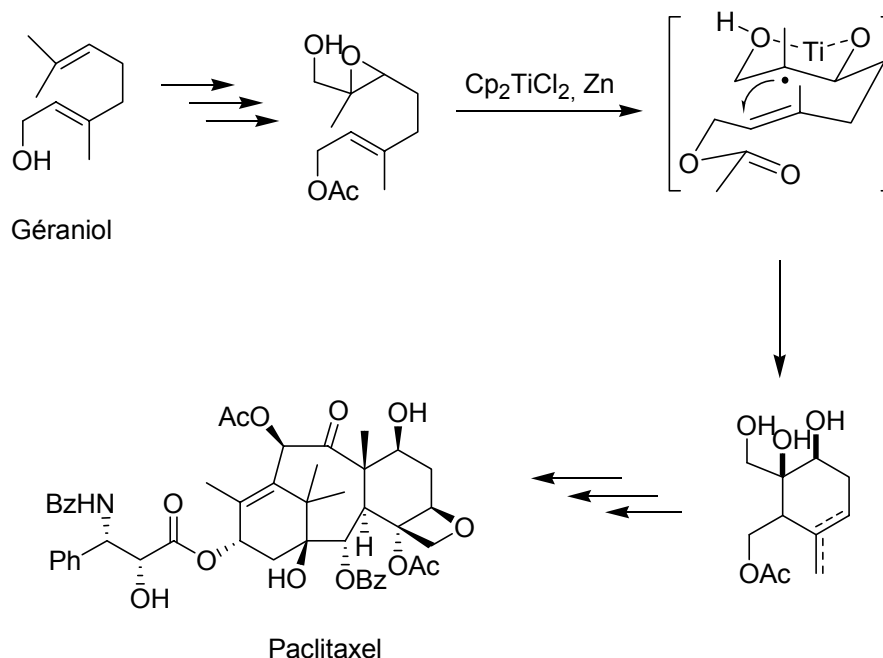


Schéma 182

Le même auteur a proposé la synthèse totale de la smenospondiol et de ses dérivés qui présentent des activités biologiques intéressantes (antivirale, cytotoxique...).²⁵⁰ Deux cyclisations interviennent dans cette synthèse (schéma 183).

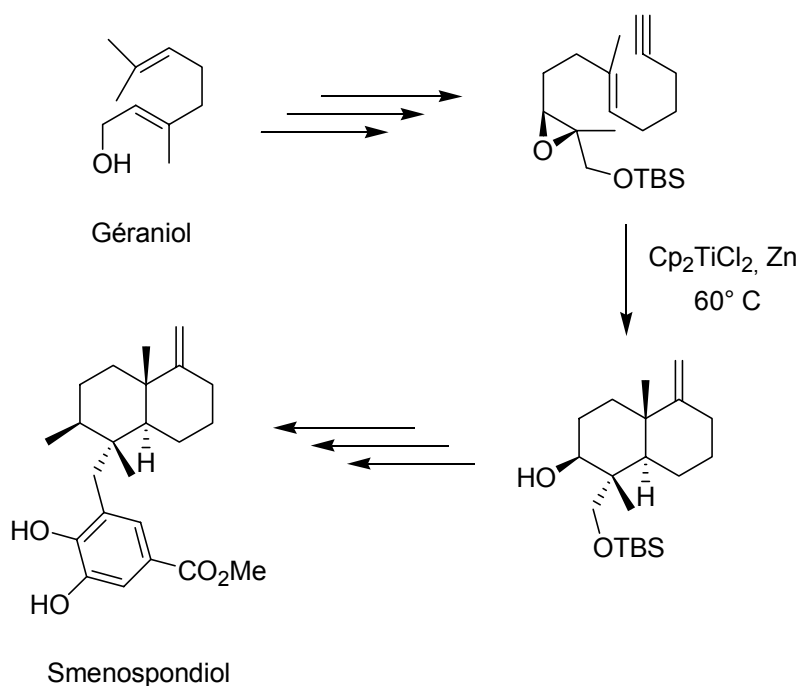


Schéma 183

Outre les applications faisant intervenir une réaction intramoléculaire avec un époxy-alcène, il existe des exemples de réaction intramoléculaire entre l'époxyde et un dérivé carbonylé. Des cyclisations 3-*exo* ou 4-*exo* peuvent ainsi être obtenues avec de bons rendements (schéma 184).²⁵¹

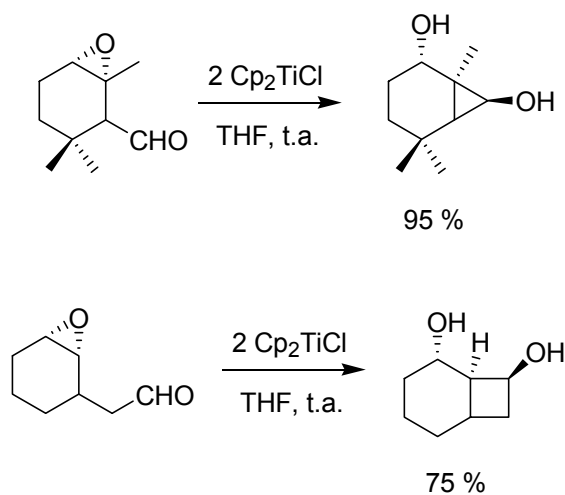


Schéma 184

Cette dernière application termine la partie bibliographique de ce travail.