

CHAPITRE 8 : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.

Dans ce travail, nous avons évalué différentes séquences de réactions (allylméallation asymétrique / cycloaddition [2+2] ; addition de Michaël / cyclopentannélation), en tant que voies d'accès à des synthons énantiomériquement purs porteurs d'un carbone quaternaire.

Dans ce chapitre, nous tirerons les conclusions pour chaque réaction séparément, puis proposerons des perspectives.

8.1 Allylméallation asymétrique / cycloaddition [2+2]

8.1.1 Allylméallation asymétrique

L'étude de la réaction d'allylméallation asymétrique a été envisagée en version non catalytique en présence d'une quantité stoechiométrique d'inducteur chiral, et en version catalytique.

8.1.1.1 Allylméallation asymétrique non catalytique

8.1.1.1.1 Conclusions

L'allylméallation asymétrique non catalytique a été étudiée avec l'addition de l'allyldiméthylphénylsilane sur des aldéhydes de type **136** portant un substituant méthyle en α de la fonction carbonyle (Schéma 165). La réaction conduit avec des rendements moyens à bons à un alcool homoallylique portant un groupement silylé en position allylique ; la configuration relative est 100% *anti*.

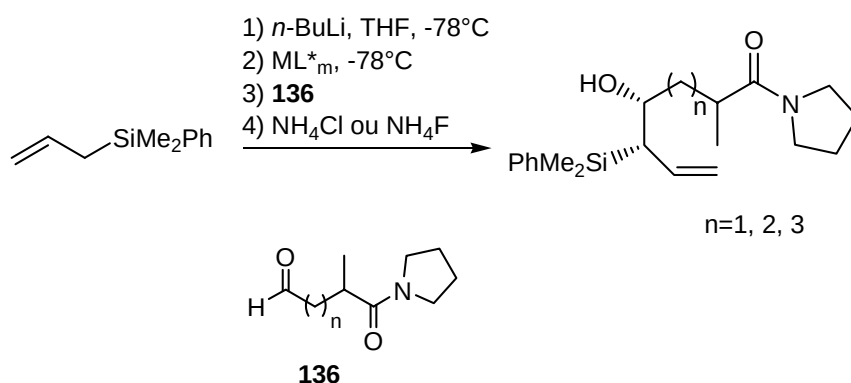


Schéma 165

Des variations de la longueur de chaîne de l'aldéhyde, ainsi que de la nature de l'inducteur de chiralité ont été envisagées.

D'une manière générale, on observe une diminution de la diastéréosélectivité ainsi que de la sélectivité faciale avec la longueur de la chaîne carbonée. L'inducteur de chiralité conduisant aux meilleures sélectivités est le (*R,R*)-ClCpTiTADDOL.

A notre connaissance, l'introduction d'un substituant méthyle en α de la fonction carbonyle n'avait jamais été envisagé auparavant et a permis de montrer les limites de la stratégie mise au point par J-M. Adam au cours de sa thèse de doctorat. En effet, la présence d'un substituant méthyle génère une induction de type 1, 3 avec le groupement hydroxyle et diminue de ce fait les sélectivités. De plus, il multiplie par deux le nombre de diastéréoisomères possibles.

8.1.1.1.2 Perspectives

Une nouvelle stratégie pourrait être envisagée en vue du contrôle des différents centres asymétriques lors de l'étape d'allylmétallation (Schéma 166). Dans cette stratégie, la chiralité pourrait être introduite par alkylation asymétrique d'un énolate. La sélectivité de l'étape d'allylmétallation serait alors régie par le substituant β de l'aldéhyde. Il serait en effet intéressant de comparer les sélectivités ainsi obtenues à celles obtenues lorsque les ligands chiraux du métal contrôlent la sélectivité.

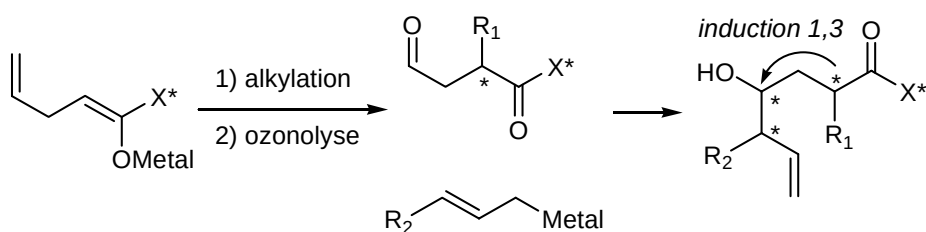


Schéma 166

8.1.1.2 Allylmétallation asymétrique catalytique

8.1.1.2.1 Conclusions

La réaction d'allylmétallation asymétrique en version catalytique a été étudiée avec la réaction modèle d'addition de composés 1,3-bis(silyl)propènes de type **86** sur le

benzaldéhyde (Schéma 84). Le produit attendu est un alcool homoallylique de type **85**, portant un substituant silylé en β du noyau aromatique.

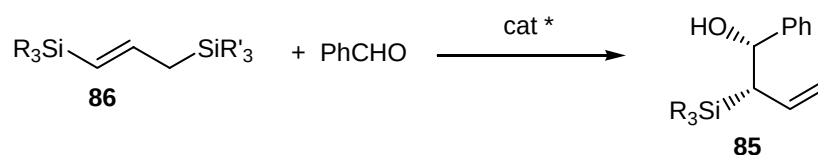


Schéma 93

Les 1,3-bis(trialkyl)silylpropènes sont des réactifs peu connus et peu utilisés dans la littérature et les réactions faisant appel à ces composés restent confidentielles. A ce jour, à notre connaissance, aucune réaction d'addition d'un 1,3-bis(trialkyl)silylpropène sur un aldéhyde n'a été décrite.

Une variation de la nature de l'acide de Lewis a été envisagée pour la réaction d'allylmétallation. Les acides de Lewis mous (B et V(IV)) conduisent à la récupération des réactifs, tandis que les acides de Lewis plus durs (Pd(II), Ag(I), Ti(IV)) conduisent à trois problèmes majeurs : lenteur de la réaction, obtention d'un régioisomère du produit désiré et absence de sélectivité.

Une activation de l'allylsilane a été envisagée par addition de fluorures, ce qui a permis d'accélérer la réaction, mais a de nouveau conduit au régioisomère sans aucune sélectivité.

Une activation de l'aldéhyde sous forme d'acétal conduit également à la récupération des réactifs ou au produit d'addition désilylé.

Nous en avons conclu que la formation de composés du type **85** n'est pas possible directement au départ des 1,3-bis(silyl)propènes.

Une catalyse par les bases de Lewis n'a pas été envisagée.

8.1.1.2.2 Perspectives

a) Les silacyclobutanes

En vue de l'amélioration du système, il serait intéressant d'étudier l'activation de l'allylsilane sous forme de silacyclobutane. Les silacyclobutanes sont des acides de Lewis plus forts que les tétraalkylsilanes correspondants. En effet, l'atome de silicium

du cyclobutane forme facilement un silicate pentacoordiné de façon à réduire la tension cyclique du cycle à quatre chaînons. Dès lors, les allylsilacyclobutanes s'additionnent aux aldéhydes sans catalyseur, *via* un état de transition cyclique à six chaînons, pour donner l'adduit de façon stéréosélective (Schéma 167).¹³⁸

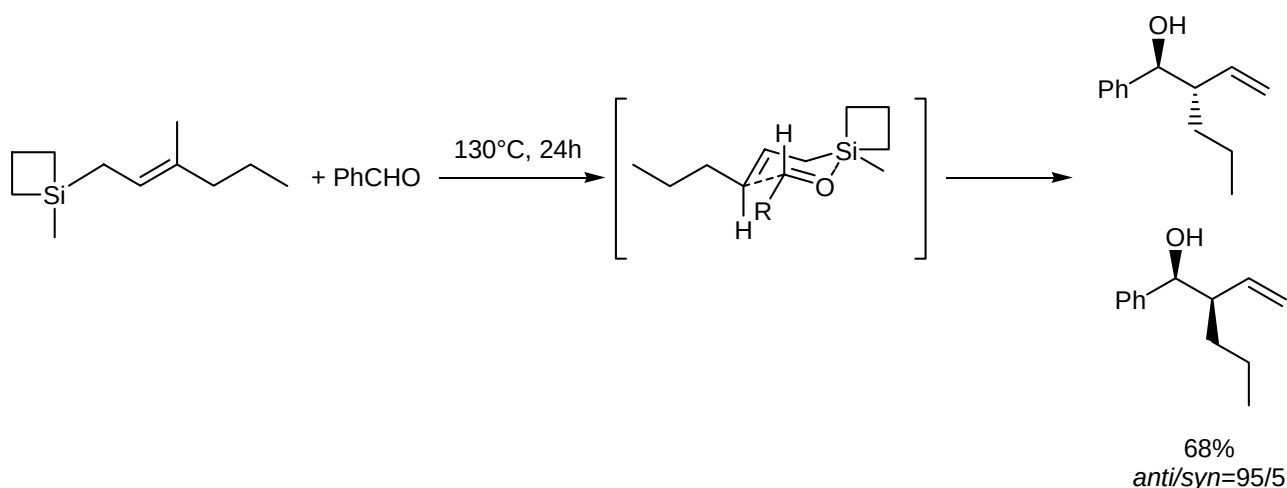


Schéma 167

Les allylsilacyclobutanes sont synthétisés assez facilement en trois étapes au départ de chlorure d'allyle. Ce composé est tout d'abord transformé en 3-chloropropyltrichlorosilane en présence d'acide chloroplatinique (H_2PtCl_6) et de diméthylchlorosilane. Le chloropropylsilane est ensuite transformé en silacyclobutane en présence de magnésium activé. Enfin, le silacyclobutane réagit avec le chlorure d'allylmagnésium dans le THF à basse température pour donner l'allylsilacyclobutane (Schéma 168).¹³⁹

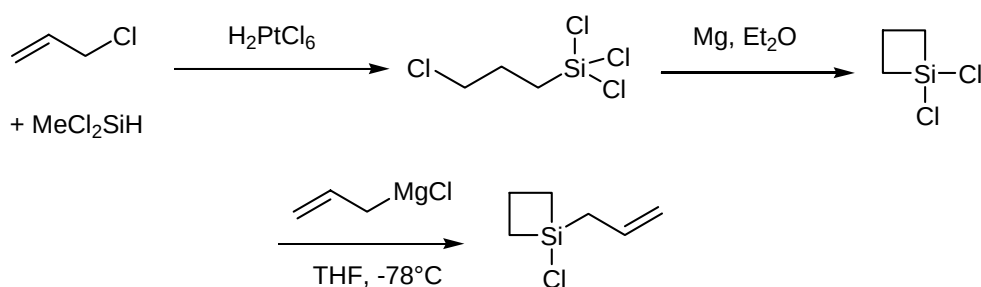


Schéma 168

Si l'on voulait adapter cette technique à la synthèse de composés du type **85**, il faudrait synthétiser un allylsilacyclobutane silylé en position γ (Schéma 169).

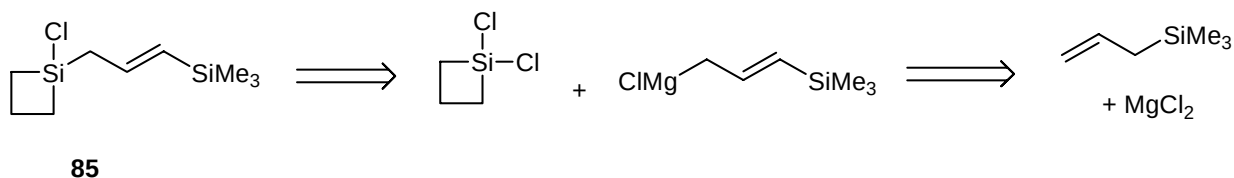


Schéma 169

b) Double activation de l'allylsilane et du carbonyle

Une autre possibilité intéressante en vue de l'activation du système serait de travailler avec un concept de double activation. Ainsi, si on pouvait trouver un catalyseur qui active à la fois l'allylsilane et le carbonyle, une très grande activité catalytique serait certainement obtenue.

Shibasaki et son groupe ont récemment proposé une très belle application de ce principe: ils ont mis au point la réaction d'allylation d'aldéhydes au départ d'allyltriméthoxysilanes, en présence d'1 mol% de CuCl-TBAT. Les allyltriméthoxysilanes ont été préférés aux allyltrialkylsilanes car ils forment plus facilement un silicate pentacoordonné. Les produits résultant de l'allylmétallation sont obtenus avec d'excellents rendements (Schéma 170).⁷⁹

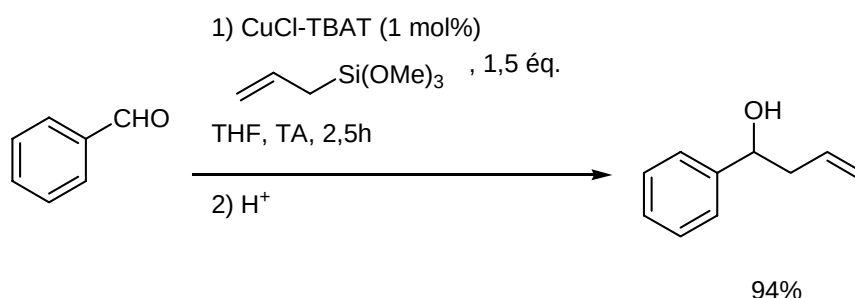


Schéma 170

Le mécanisme proposé par Shibasaki pour la génération des espèces actives est présenté au schéma 171. La présence de CuF et de l'allylfluorodiméthoxysilane ont été prouvées grâce à l'analyse RMN du fluor. Ce groupe de chercheurs a également montré que l'anion fluorure est non seulement l'initiateur permettant de produire l'espèce catalytique, mais qu'il a également un rôle actif dans le cycle catalytique. De même, le méthoxylate de cuivre (I), l'allyltriméthoxysilane et l'allylfluorodiméthoxysilane ont un rôle essentiel pour le bon déroulement de la réaction en version catalytique.

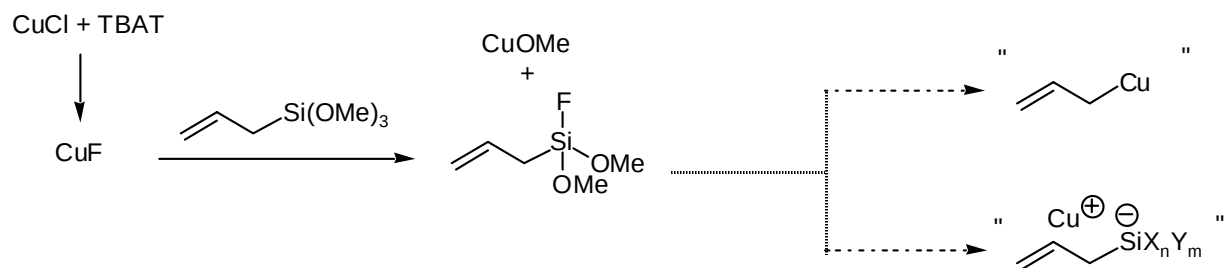


Schéma 171

L'application de ce système à notre cas nécessiterait la synthèse d'un allyltriméthoxysilane silylé en γ **137**, ce qui représente une gageure au niveau expérimental (Schéma 172).

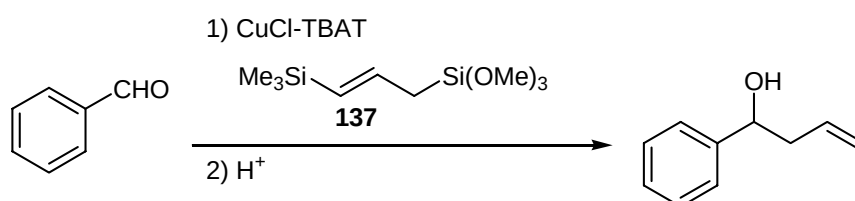


Schéma 172

8.1.2 Cycloaddition [2+2]

8.1.2.1 Conclusions

La réaction de cycloaddition [2+2] intramoléculaire diastéréosélective en vue de la construction de cyclobutanones bicycliques a pour la première fois été étudiée par I. E. Markò.²⁵ J-M. Adam a proposé de contrôler la stéréochimie de cette réaction par un groupement silylé stéréodirecteur situé en position allylique.²¹ Ce groupement directeur étant proche des centres réactionnels, une bonne sélectivité est obtenue. Nous avons étendu le concept développé par notre prédécesseur à la synthèse diastéréosélective de cyclobutanones bicycliques portant un substituant méthyle en tête de pont (Schéma 173).

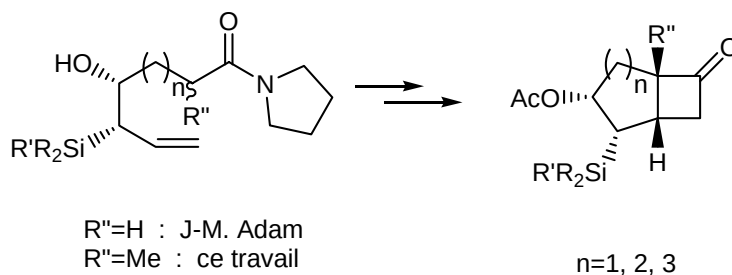


Schéma 173

Les cycloadduits sont obtenus avec des rendements faibles à acceptables. Dans chaque cas, nous observons la présence d'un produit secondaire résultant d'une élimination de Peterson. La proportion de ce produit secondaire augmente avec la longueur de la chaîne carbonée. Nous avons également observé que les sélectivités *endo* / *exo* diminuent avec la longueur de chaîne.

Néanmoins, cette réaction reste une des rares réactions permettant la synthèse diastéréosélective de cyclobutanones bicycliques porteuses d'un carbone quaternaire en tête de pont.

8.2. Addition de Michaël / cyclopentannélation

Dans ce chapitre, nous avons poursuivi les travaux initiés par Patrick Schanen à la fin de sa thèse de doctorat, à savoir la catalyse organique de la réaction d'addition de Michaël sur les énone, en vue de développer une nouvelle méthode de cyclopentannélation asymétrique catalytique (Schéma 150).

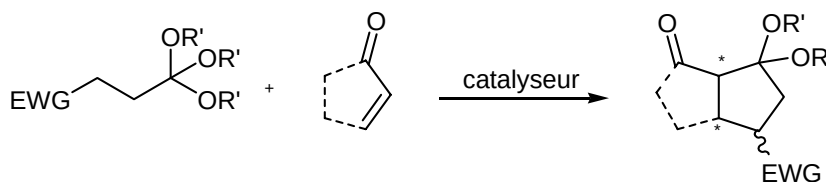
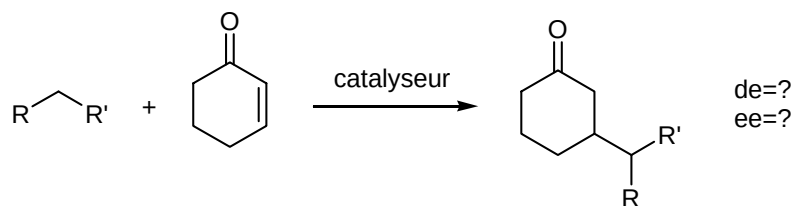


Schéma 150

8.2.1 Addition de Michaël

8.2.1.1 Conclusions

- Nous avons étudié les effets de la variation de la nature du nucléophile et de la nature du contre-ion du catalyseur sur les excès énantiomériques lors de la réaction d'addition de Michaël sur la cyclohexénone (Schéma 174).



R=NO₂, COOMe, COCH₃, SO₂Ph, ...
 R'=CH₂CH(OEt)₂, COOMe, CH₂CH(OEt)₃, CH₂CH₂Cl, ...
 catalyseur=proline, proline de lithium, proline de rubidium

Schéma 174

D'une manière générale, on observe que la réaction d'addition est très lente.

On constate également que le contre-ion de la proline influence la sélectivité de la réaction d'addition ; aucune généralisation n'est toutefois possible car les résultats varient en fonction du nucléophile.

Nous avons également observé que lorsque le carbanion nucléophile est relativement basique, la réaction de déprotonation se fait plus rapidement que la réaction d'addition.

En aucun cas nous n'avons réussi à améliorer les rendements et excès énantiomériques obtenus par P. Schanen.

Nous avons également testé le catalyseur dérivé d'imidazolidinone décrit par MacMillan, mais ce dernier requiert des systèmes plus réactifs et ne permet pas la catalyse de la réaction d'addition de Michaël sur des énonés.

- D'autre part, nous avons voulu développer une méthode qui permette l'addition 1,4 de nucléophiles sur des énonés cycliques même en l'absence d'HMPA. Pour ce faire, nous avons substitué l'énone cyclique par un groupement électrocapteur en α de la fonction carbonyle afin d'activer le système (Schéma 175).

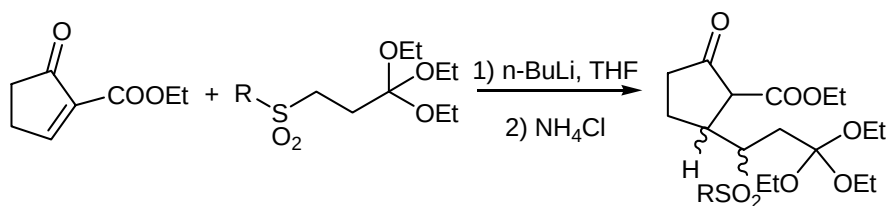


Schéma 175

Différentes conditions réactionnelles ont été testées, mais conduisent toutes à la destruction de la cyclopenténone et à la récupération de l'orthoester. Aucun produit d'addition 1,2 n'est observé.

L'influence du contre-ion a également été étudiée : la réaction en l'absence de contre-ion conduit également à la destruction de la cyclopenténone et à la récupération de l'orthoester.

Les résultats obtenus dans ce chapitre nous confortent dans l'hypothèse précédemment émise par notre laboratoire selon laquelle la présence de l'HMPA et du cation Li^+ jouent un rôle crucial dans le mécanisme de la réaction d'addition 1,4 sur les énones.

8.2.1.2 Perspectives

Le problème majeur de la réaction d'addition d'anions orthoesters sur des cyclénones substitués par un groupement électrocapteur en α de la fonction carbonyle est la forte basicité des anions, ce qui conduit à la déprotonation de la cyclénone. Afin de résoudre ce problème, il faudrait soit travailler avec un anion moins basique, soit substituer les protons acides de la cyclénone par un méthyle (Schéma 176). Cette dernière suggestion risque néanmoins de fort ralentir la réaction à cause de l'encombrement stérique.

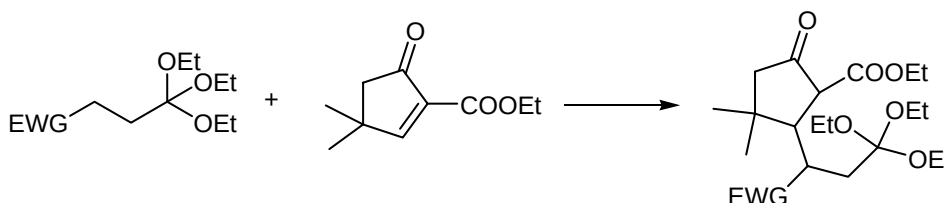


Schéma 176