

5 Les α -iodocétones

5.1 Introduction

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les macrocycles formés après fragmentation radicalaire en présence d'iode et d'oxyde de mercure possèdent deux fonctions carbonyles différentes (Figure 5-1).

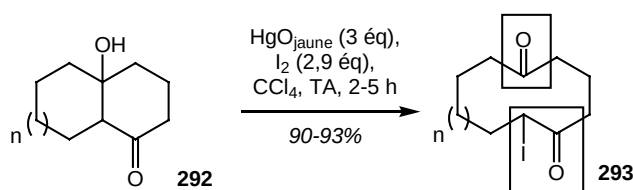


Figure 5-1

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons à la transformation chémosélective d'une de ces deux cétones. La présence de l'atome d'iode devrait permettre de les différencier tant d'un point de vue stérique que d'un point de vue électronique. Après transformation, nous devrions obtenir des cycles de taille moyenne substitués, dont l'utilité en synthèse organique pourrait s'avérer être plus intéressante.

5.2 Fonctionnalisation sous conditions ioniques

5.2.1 Réduction

Afin de différencier les deux fonctions carbonyles de **293**, nous avons décidé de réduire chémosélectivement l'une d'entre elles. Il existe plusieurs méthodes de réduction sélective d' α -halocétones.¹⁶⁵ Ces différents protocoles donnent souvent d'excellents résultats lors de la réduction d' α -chlorocarbonyles. Toutefois, les rendements chutent de manière spectaculaire lorsque l'atome de chlore est remplacé par un brome.

La présence de l'iode encore plus volumineux, devrait induire un encombrement stérique important et favoriser l'approche de l'hydrure sur le carbonyle le plus accessible. Nous avons choisi le Dibal comme premier agent de réduction (Figure 5-2, Tableau 5-1).

¹⁶⁵ Hydrogénation : (a) Qiu, L.; Qi, J.; Pai, C.-C.; Chan, S.; Zhou, Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4599. (b) Mordant, C.; Cano de Andrade, C.; Touati, R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Ben Hassine, B.; Genêt, J.-P. *Synthesis* **2003**, 15, 2405. (c) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 823. (d) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; V., R.-V.; J.-P., G.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931. (e) Gotoh, K.; Kubo, J.; Ueda, W.; Mori, T.; Morikawa, Y. *Chemistry Lett.* **2003**, 32, 1132.

Réduction enzymatique : (a) Imuta, M.; Kawai, K.-i.; Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3352. (b) Tsuboi, S.; Furutani, H.; Utaka, M.; Takeda, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2709. (c) Cabon, O.; Buisson, D.; Larcheveque, M.; Azerad, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2199. (d) Besse, P.; Sokoltchick, T.; Veschambre, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4441.

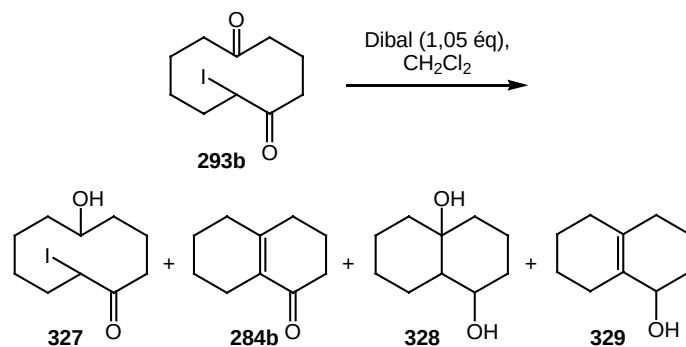


Figure 5-2

Entrée	Température	327	284b	328	329
1	-78°C	-	70 %	-	-
2	-25°C	-	-	30 %	25 %
3	-20°C	-	-	41 %	-

Tableau 5-1

Malheureusement, le produit désiré **327** n'a pas été formé. Seul les produits de refermeture de cycle **284b**, **328** et **329** ont été obtenus. Une explication plausible de ces résultats est présentée à la Figure 5-3.

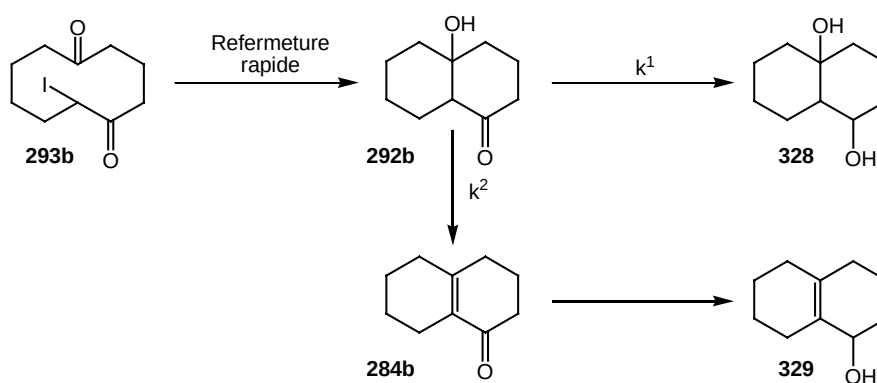


Figure 5-3

En présence de Dibal, le substrat **293b** conduit rapidement au produit de refermeture **292b**, probablement par une réaction aldol intramoléculaire impliquant un énolate d'aluminium. Le composé **292b** ainsi généré peut ensuite évoluer selon deux chemins compétitifs: la réduction de la cétone (k^1) ou l'élimination de l'alcool (k^2). A -78°C , la réaction de réduction est trop lente pour être observée. Après work-up acide, seule l'énone **284b** a été isolée. Lorsque la température augmente, k^1 entre en compétition avec k^2 . A -25°C , les produits **328** et **329** ont été obtenus. A -20°C , k^1 devient supérieur à k^2 et seul le produit **328** est formé.

Les proazaphosphatranes tels que **334** sont utilisés comme catalyseurs dans la réduction sélective d'aldéhydes ou de cétones en présence de PMHS (polymethylhydrosiloxane).¹⁶⁶ Cette méthode permet, par exemple, la réduction [1,2]-sélective d'énones ou la réduction de cétones en présence d'esters (Figure 5-4).

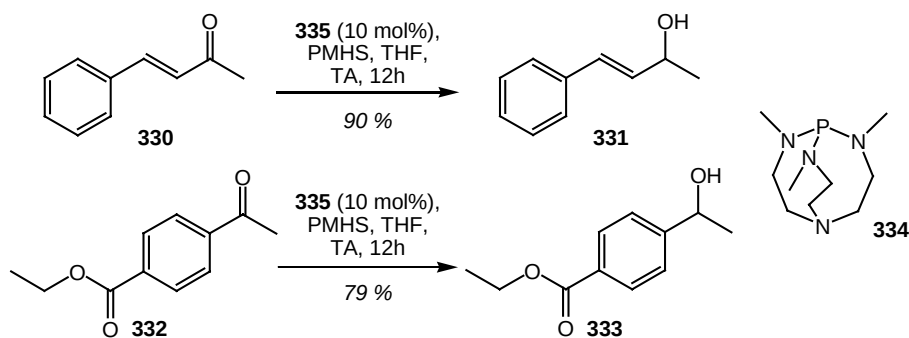


Figure 5-4

¹⁶⁶ (a) Wang, Z.; Wroblewski, A. E.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8021.
 (b) Verkade, G. J.; Kisanga, P. B. *Aldrichimica Acta* **2004**, 37, 3.

Le mécanisme proposé pour cette transformation est présenté dans la Figure 5-5. L'atome de phosphore du composé **334** se coordine à l'atome de silicium du PMHS. Le complexe ainsi formé est l'espèce active qui transfère l'hydrure au carbonyle.

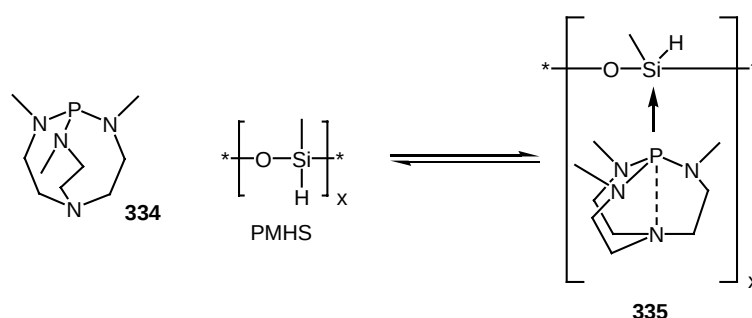


Figure 5-5

Cette entité **335** est très sensible à l'encombrement stérique et devrait permettre la réduction sélective de la cétone non substituée par l'atome d'iode. Afin d'éviter la consommation inutile des composés **293**, nous avons décidé de tester ces conditions expérimentales sur un mélange de cyclodécانونe et d' α -iodocyclodécانونe (Figure 5-6).¹⁶⁷

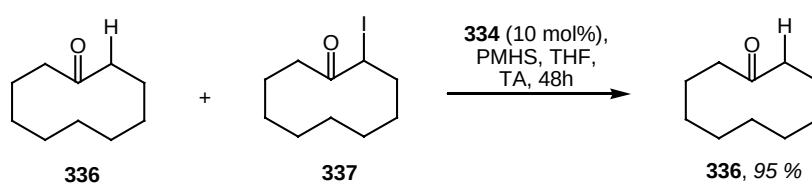


Figure 5-6

¹⁶⁷ La synthèse de l' α -iodocyclodécانونe sera présentée au paragraphe 5.3

Au départ d'une quantité équimolaire de **336** et de **337**, l'utilisation des conditions décrites dans la littérature n'a conduit qu'à la seule formation de la cyclodécانون **336**. Ces résultats peu encourageants nous ont incité à changer de stratégie et nous avons décidé de tenter de protéger sélectivement l'une des deux fonctions carbonyles.

5.2.2 Protection

Noyori a décrit une procédure permettant de protéger des cétones sous conditions aprotiques.¹⁶⁸ Cette méthode particulièrement douce devrait permettre de distinguer les deux fonctions carbonyles présentes sur les cycles **293b**. Malheureusement, dans ces conditions, seuls des produits de dégradation ont été observés (Figure 5-7).

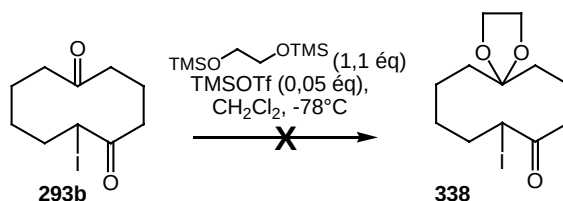


Figure 5-7

5.2.3 Oléfination

Le troisième type de transformation que nous avons brièvement étudié est l'oléfination d'une des fonctions carbonyles. Afin d'éviter les conditions

¹⁶⁸ (a) Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1357. (b) Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3899.

basiques, nous avons décidé d'utiliser l'ylure stabilisé **339**.¹⁶⁹ Hélas, seul le produit de départ **293b** a été récupéré au bout de 2 semaines (Figure 5-8).

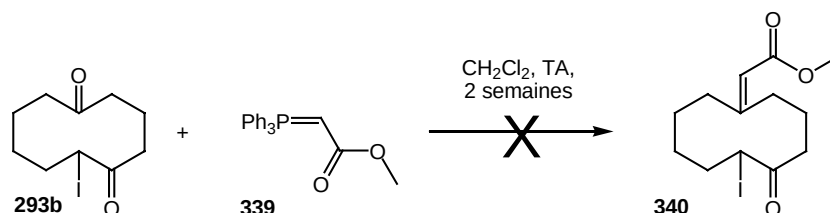


Figure 5-8

5.2.4 Conclusion

Les cycles de taille moyenne **293** semblent très sensibles en milieu basique ou acide. Nous n'avons jamais obtenu le produit de monofonctionnalisation désiré dans les différentes conditions essayées. Afin d'étudier plus en détails certaines transformations des α -iodocétones, nous avons décidé de synthétiser une molécule modèle et nous avons choisi l' α -iodocyclodécane.

5.3 Elaboration d'un modèle

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse d' α -iodocétones.¹⁷⁰ Nous avons d'abord employé une méthode d'iodation directe des cétones en

¹⁶⁹ (a) Pelyvas, I. F.; Toth, Z. G.; Vereb, G.; Balla, A.; Kovacs, E.; Gorzsas, A.; Sztaricskai, F.; Gergely, P. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 627. (b) Sevillano, L. G.; Caballero, E.; Tome, F.; Medarde, M.; San Feliciano, A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10103. (c) Wu, J.; Wu, H.; Wei, S.; Dai, W.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4401.

¹⁷⁰ (a) Stotter, P. L.; Hill, K. A. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2576. (b) Cardillo, G.; Shimizu, M. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4268. (c) Sha, C. K.; Young, J. J.; Jean, T. S.

présence de nitrate d'ammonium et de cérium (CAN) décrite par le groupe d'Horiuchi (Figure 5-9).¹⁷¹

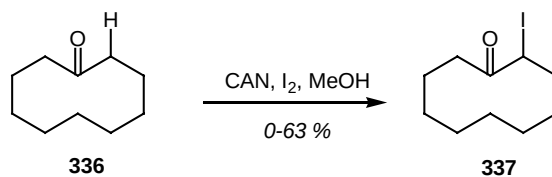


Figure 5-9

L' α -iodocyclodécانونe **337** a été synthétisée en une seule étape à partir de la cyclodécانونe **336**. Malheureusement, le rendement de cette réaction est extrêmement variable et les meilleurs résultats obtenus se sont avérés irreproductibles. Nous avons donc opté pour d'autres méthodes de synthèse. Après formation de l'éther d'énol silylé correspondant, l' α -iodocyclodécانونe **337** peut être formée en présence d'acétate d'argent et d'iode (Figure 5-10).¹⁷²

J. Org. Chem. **1987**, 52, 3919. (d) Lay, L.; Nicotra, F.; Pangrazio, C.; Panza, L.; Russo, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 333. (e) Page, P. C. B.; McKenzie, M. J.; Allin, S. M.; Colligton, E. W.; Carr, R. A. E. *Tetrahedron* **1995**, 51, 1285. (f) Bekaert, A.; Barberan, O.; Gervais, M.; Brion, J.-D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2903. (g) Lee, J. C.; Park, J. Y.; Yoon, S. Y.; Bae, Y. H.; Lee, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 191.

¹⁷¹ (a) Horiuchi, C. A.; Kiji, S. *Chemistry Lett.* **1988**, 31. (b) Horiuchi, C. A.; Kiji, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 421.

¹⁷² (a) Rubottom, G. M.; Mott, R. C. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1731. (b) Rubottom, G. M.; Mott, R. C.; Juve, H. D., Jr. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2717.

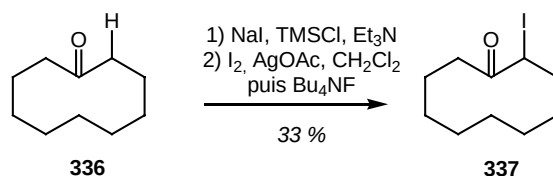


Figure 5-10

Le composé **337** peut ainsi être obtenu avec un rendement de 33 %. Enfin, une troisième voie de synthèse décrite dans la littérature a été explorée.¹⁷³ L' α -iodocétone **337** a été synthétisée à partir de l'éther d'énol silylé correspondant par traitement de ce dernier avec de la *N*-iodosuccinimide (Figure 5-11).

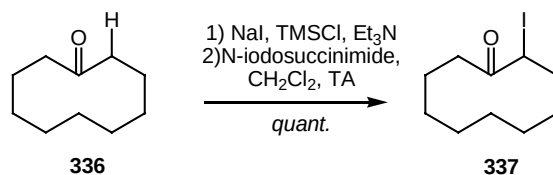


Figure 5-11

Cette approche, plus longue que l'iodation directe, est cependant reproductible et l' α -iodocétone désirée **337** est obtenue avec un excellent rendement. Notre molécule modèle étant aisément accessible, nous l'avons engagée dans diverses transformations spécifiques aux α -iodocétones.

¹⁷³ (a) Djerassi, C.; Lenk, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3493. (b) Vankar, Y. D.; Kumaravel, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 233. (c) Lee, K.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5590.

5.4 Synthèse d'éther d'énol silylé à partir d' α -iodocétone

La transformation des α -iodocétones en éthers d'énol silylé est décrite dans la littérature en présence de zinc, de TMSCl et de TMEDA.¹⁷⁴ La réaction du zinc avec une α -iodocétone mène à la formation d'un énolate de zinc. Cet anion peut ensuite être utilisé comme nucléophile dans des réactions aldol¹⁷⁵, ce que nous voulons à tout prix éviter (Figure 5-12).

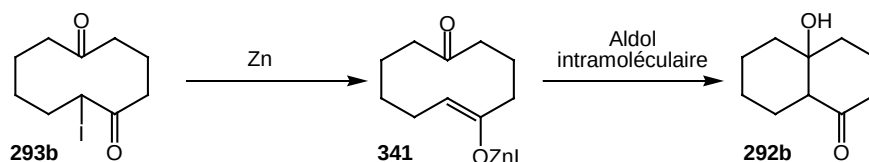


Figure 5-12

Dans notre cas, il est donc nécessaire de développer une approche qui éviterait la formation d'un énolate de zinc comme intermédiaire. Nous proposons d'utiliser de l'allyl triméthylsilane en présence d'une quantité catalytique de TMSI. La transformation postulée est présentée dans la Figure 5-13. L'éther d'énol silylé **343** pourrait être formé à partir de la réaction de l' α -iodocétone **337** avec le TMSI via l'intermédiaire (ou état de transition) **342**. Cette réaction formerait de l'iode qui pourrait ensuite être piégé par l'allyl triméthylsilane présent dans le milieu réactionnel et reformer ainsi du TMSI. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 5-2.

¹⁷⁴ Rubottom, G. M.; Mott, R. C.; Krueger, D. S. *Synth. Commun.* **1977**, 7, 327.

¹⁷⁵ Richou, O.; Vaillancourt, V.; Faulkner, D. J.; Albizati, K. F. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4729.

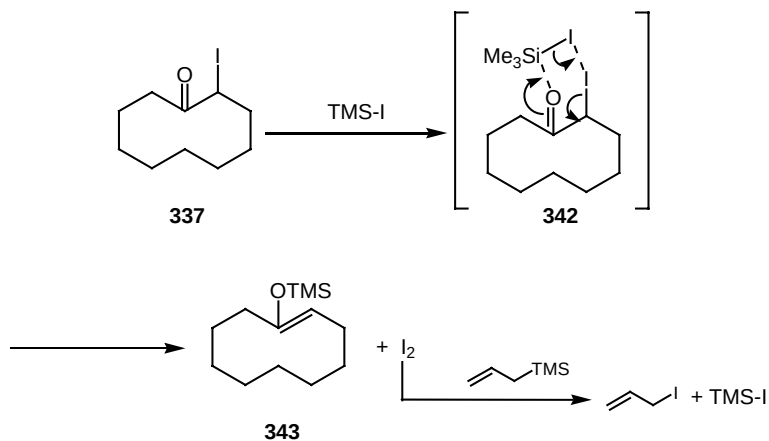


Figure 5-13

Entrée	AllylTMS	TMSI	Solvant	Résultats
1	3 éq	0,1 éq	CH ₂ Cl ₂	90 % de 336
2	10 éq	0,05 éq	CH ₂ Cl ₂	90 % de 336
3	10 éq	0,05 éq	CH ₃ CN	100 % de 336

Tableau 5-2

Malheureusement, l'éther d'énol silylé n'a pas été isolé. Nous observons la formation du produit de déhalogénéation avec un très bon rendement, quelles que soient les conditions opératoires utilisées. Celui-ci pourrait provenir de l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé **343**.

5.5 Synthèse d'énone à partir d' α -iodocétone

5.5.1 Utilisation de conditions basiques

Stotter a décrit, dès 1973, la formation de cétones α,β -insaturées à partir des dérivés bromés correspondants.¹⁷⁶ En présence d'un excès de carbonate de lithium, l'énone **345** a été formée avec 89 % de rendement (Figure 5-14).

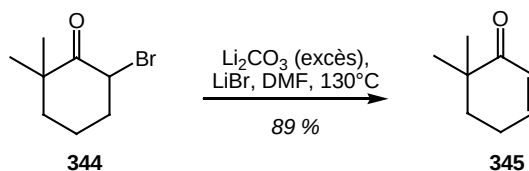


Figure 5-14

Ce genre de transformation a également été utilisé en synthèse totale.¹⁷⁷ Dans notre cas, malheureusement, l'énone désirée n'a pas été observée. Le bicyclic **293b** n'est pas stable sous conditions basiques et des réactions transannulaires ont été observées (Figure 5-15). Les conditions basiques sont donc à éviter.

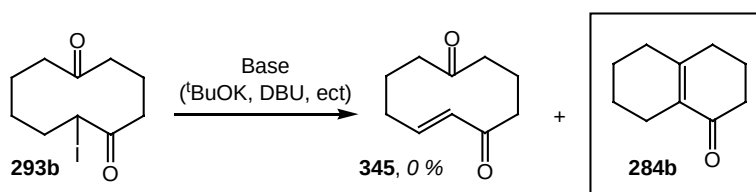


Figure 5-15

¹⁷⁶ Stotter, P. L.; Hill, K. A. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2576.

¹⁷⁷ Balczewski, P.; Mikolajczyk, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1153.

5.5.2 Activation photochimique

Le groupe de Iwasaki a été le premier à s'intéresser au comportement des cétones α -substituées sous conditions photochimiques.¹⁷⁸ En 1981, Sonawane a publié une étude approfondie de la réactivité des α -halocétones.¹⁷⁹

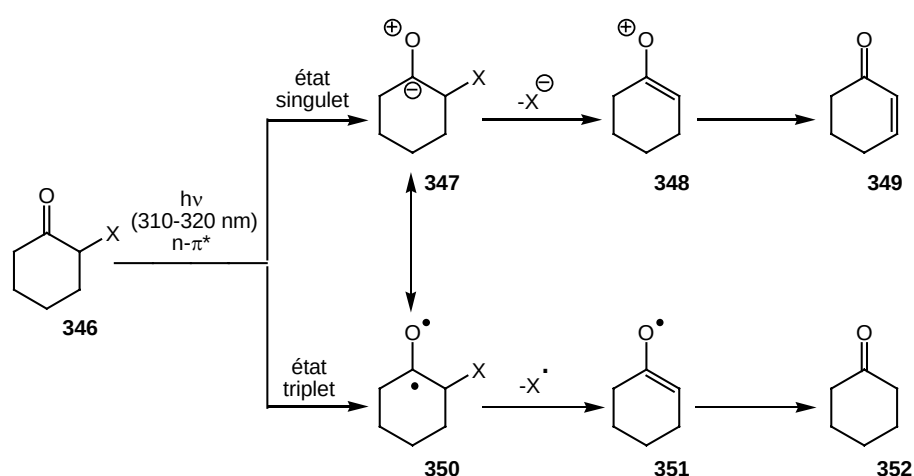


Figure 5-16

La transition $n-\pi^*$ des α -halocétones se situe aux alentours de 310-320 nm et peut mener soit à l'état singulet excité **347**, soit à l'état triplet excité **350**. L'état singulet conduit à la formation de l'énone **349** par une voie ionique tandis que l'état triplet mène à la formation de la cétone **352** par une voie radicalaire. Le rapport entre les deux produits formés dépend de la nature de X, de la présence d'un sensibilisateur (acétophénone,

¹⁷⁸ (a) Baggiolini, E.; Herzog, E. G.; Iwasaki, S.; Schorta, R.; Schaffner, K. *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 297. (b) Iwasaki, S.; Schaffner, K. *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 577.

¹⁷⁹ Purohit, P. C.; Sonawane, H. R. *Tetrahedron* **1981**, 37, 873.

benzophénone,...) ou de triéthylamine. La quantité maximale d'énone a été obtenue avec l' α -iodocétone en présence de triéthylamine (Tableau 5-3).

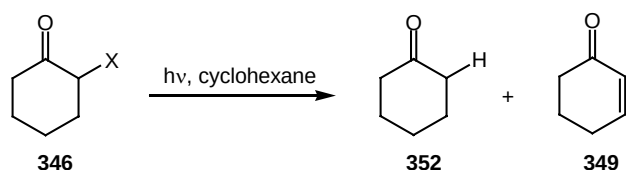


Figure 5-17

Entrée	X	Additif	352	349
1	Br	-	90 %	10 %
2	I	-	70 %	30 %
3	I	Acétophenone	82 %	18 %
4	I	Benzophénone	85 %	15 %
5	I	Et ₃ N	11 %	89 %

Tableau 5-3

Toutes les réactions présentées dans le Tableau 5-3 ont été effectuées en présence d'un capteur de proton à base de zinc. L'acétophenone et la benzophénone sont des sensibilisateurs qui augmentent la population de l'état triplet et favorisent l'obtention du produit **352**. Par contre, la triéthylamine est un quenchneur d'état triplet et sa présence conduit donc à la formation préférentielle de l'énone **349**. Plus récemment, le groupe d'Horiuchi a élargi le champ d'application de cette transformation à d'autres cétones (Figure 5-18).¹⁸⁰

¹⁸⁰ Ji, S.-J.; Takahashi, E.; Takahashi, T. T.; Horiuchi, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9263.

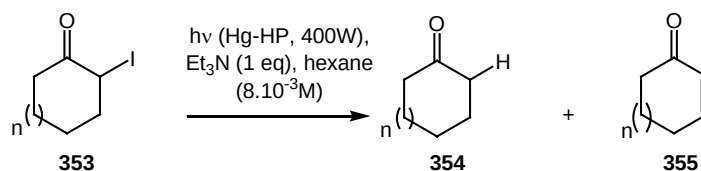


Figure 5-18

Entrée	n	354	355
1	1	25 %	60 %
2	2	20 %	64 %
3	3	21 %	70 %
4	7	30 %	37 %

Tableau 5-4

Les irradiations ont été effectuées en utilisant une lampe à pression élevée de mercure.¹⁸¹ La concentration de la solution est de 8.10^{-3} M et le solvant utilisé est l'hexane. Dans ces conditions, les énones **355** sont formées avec des rendements modestes à bons. La stéréochimie de la double liaison ($n = 7$) n'est pas précisée dans l'article.

Nous avons appliqué les mêmes conditions à l' α -iodocyclodécانونone **337**, notre molécule modèle (Figure 5-19).

¹⁸¹ Il existe trois principaux types d'arcs à vapeur de mercure : basse pression (10^{-3} à quelques millimètres de mercure, raies principales : 185 et 254 nm), moyenne pression (~ 10 atm, raies principales : 366 et 436 nm) et haute pression (>10 atm, raies principales : 313 et 365 (UV), 405, 436, 546 et 577 (visible)). Un spectre typique d'une lampe à vapeur de mercure (haute pression) est présenté dans la partie expérimentale.

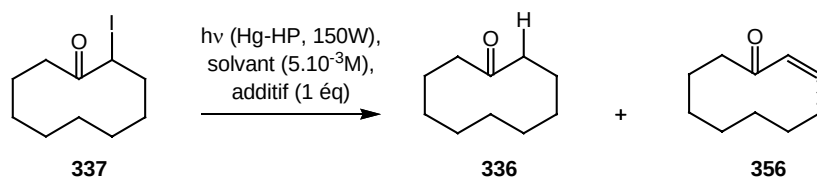


Figure 5-19

Entrée	solvant	additif	337	336	356
1	Hexane	Et ₃ N	-	< 5 %	< 5 %
2	Toluène	Et ₃ N	40 %	< 5 %	10 %
3	Benzène	Et₃N	20 %	< 5 %	20 %
4	Hexane	K ₂ CO ₃	-	70 %	< 5 %
5	Toluène	K ₂ CO ₃	-	< 5 %	-
6	Benzène	K ₂ CO ₃	-	60 %	10 %

Tableau 5-5

Les résultats que nous avons obtenus sont présentés dans le Tableau 5-5. Les rendements indiqués sont des rendements RMN. Nous voyons que l'addition de triéthylamine est très importante pour éviter la formation du produit de déhalogénéation **336**. Cette observation corrobore l'hypothèse de Sonawane quant au mécanisme probable de la réaction. Malheureusement, dans les meilleures conditions (entrée 3), nous n'obtenons que 20% d'énone **356**, sous la forme d'un mélange *cis-trans* de la double liaison.

5.5.3 β -élimination catalysée par le palladium (0)

Le groupe de Townson a décrit en 1975 la formation de cétones α,β -insaturées à partir d' α -bromocétones.¹⁸² Les énones sont obtenues par β -élimination d'un intermédiaire organopalladien **361** généré *in situ* par addition oxydante de palladium tétrakis(triphénylphosphine) dans la liaison C-Br des substrats. Si cette méthode est très efficace lors de l'utilisation de la 2-bromo-1-tétralone **357** (Figure 5-20), la formation d'énones plus simples semble beaucoup plus difficile (Figure 5-21, Tableau 5-6).

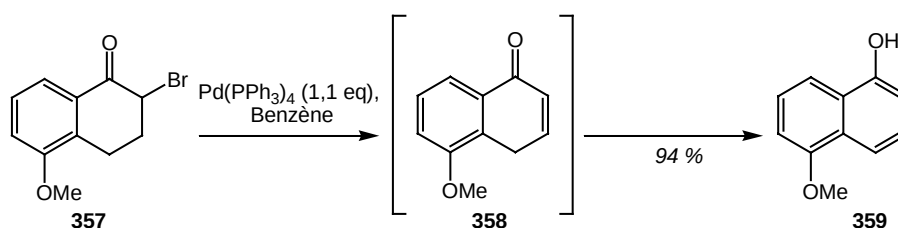


Figure 5-20

Signalons qu'un équivalent de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ est requis et que d'autres complexes (par exemple Pd(dba)_2) se sont avérés totalement inactifs dans ces conditions. L'addition de Et_3N pour piéger l' HBr formé ne mène à aucune amélioration du rendement.

¹⁸² Townsend, J. M.; Reingold, I. D.; Kendall, M. C. R.; Spencer, T. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2976.

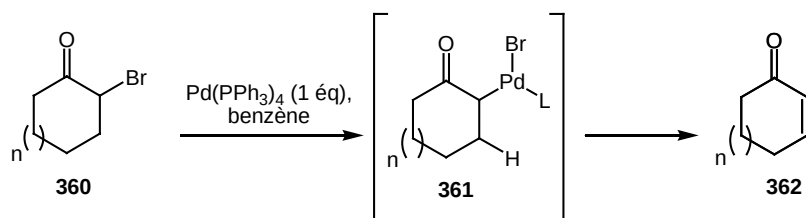


Figure 5-21

Entrée	n	41 (%)
1	1	70 %
2	5	50 %

Tableau 5-6

Quelques essais de β -élimination ont été effectués sur le cycle de taille moyenne **293b** (Figure 5-22, Tableau 5-7).

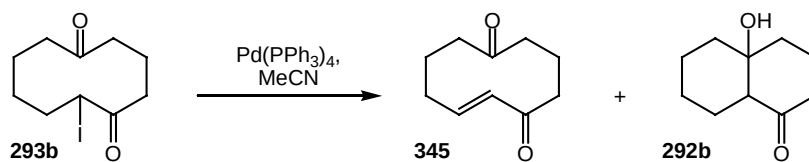


Figure 5-22

Entrée	Base	Additif	293b	345	292b
1	Na_2CO_3	-	-	-	52 %
2	Pyridine	-	70 %	-	-
3	DBU	-	70 %	-	-
4	DBU	LiCl	70 %	-	-

Tableau 5-7

L'énone désirée **345** n'a pas été formée dans les conditions opératoires que nous avons utilisées. La formation de **292b** semble pourtant indiquer que l'insertion oxydante du palladium dans la liaison C-I a bien eu lieu (entrée 1). Nous avons décidé d'étudier plus en détails cette réaction de β -élimination sur notre molécule modèle **338** (Figure 5-23). Les différentes conditions que nous avons testées sont reprises dans le Tableau 5-8.

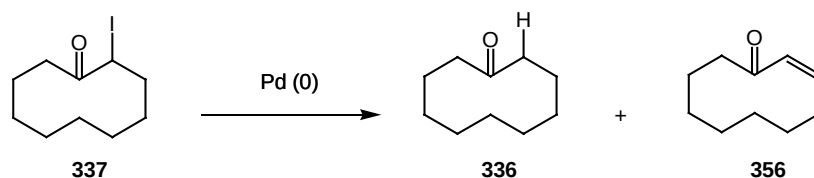


Figure 5-23

Le produit de départ a été récupéré lors de la réaction en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ dans le THF (entrée 1). L'utilisation du toluène a mené à la formation de la cyclodécانونe avec un rendement de 50% (entrée 2).

Entrée	Pd (0)	solvant	base	additif	336	356
1	Pd(PPh ₃) ₄	THF	ⁱ Pr ₂ EtN (1 éq)	-	-	-
2	Pd(PPh ₃) ₄	Toluène	ⁱ Pr ₂ EtN (1 éq)	-	50 %	-
3	Pd(PPh ₃) ₄	MeCN	-	AgOTf (1 éq)	95 %	-
4	Pd(PPh ₃) ₄	Toluène	-	AgOTf (1 éq)	-	-
5	Pd(PPh ₃) ₄	MeCN	ⁱ Pr ₂ EtN (1 éq)	AgOTf (1 éq)	-	-
6	Pd(PPh ₃) ₄	Toluène	ⁱ Pr ₂ EtN (1 éq)	AgOTf (1 éq)	-	-
7	Pd(PPh₃)₄	Toluène	ⁱPr₂EtN (3 éq)	AgOTf (1 éq)	-	< 5 %
8	Pd(PPh₃)₄	Toluène	ⁱPr₂EtN (5 éq)	AgOTf (1 éq)	-	< 5 %
9	Pd(OAc) ₂ //PBu ₃	THF	ⁱ Pr ₂ EtN (1 éq)	-	-	-
10	1) Bu ₆ Sn ₂ , AIBN 2) Pb(OAc) ₂ , allyl ₂ CO ₃	-	-	-	-	-
11	1) Bu ₆ Sn ₂ 2) Pb(OAc) ₂ , allyl ₂ CO ₃	-	-	-	-	-

Tableau 5-8

Afin d'augmenter le caractère électrophile du complexe de palladium (II) **361**, nous avons ajouté un sel d'argent pour favoriser, après insertion oxydante du métal dans la liaison C-I et précipitation d'iodure d'argent, la formation d'une espèce cationique du palladium (entrées 3-8). La réaction a été effectuée dans différents solvants, en présence ou en absence de base. Malheureusement, seules des traces d'énone **356** ont été détectées. Dans tous les cas, de nombreux produits de dégradation ont été observés par CCM.

Désireux d'augmenter la réactivité du complexe de palladium (0), nous avons décidé de le générer *in situ* à partir d'acétate de palladium et de tributylphosphine (entrée 9). Nous avons observé la dégradation de notre produit de départ.

Les deux dernières conditions essayées sont inspirées des travaux de Tsuji sur la synthèse d'énones par β -élimination de complexes π -allyles (Figure 5-24).¹⁸³

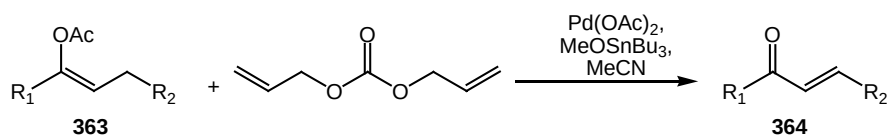


Figure 5-24

¹⁸³ (a) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1793. (b) Shimizu, I.; Minami, I.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1797. (c) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4713. (d) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5639. (e) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5635. (f) Minami, I.; Takahashi, K.; Shimizu, I.; Kimura, T.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2971.

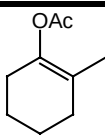
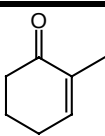
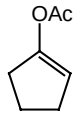
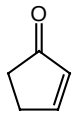
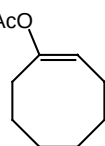
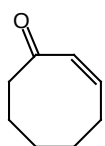
Entrée	363	364	Rendement
1			87 %
2			100 %
3			80 %

Tableau 5-9

L'addition de MeOSnBu_3 permet la formation de l'énolate d'étain. Celui-ci réagit ensuite avec le complexe métallique pour former l'espèce π -allyle palladium qui peut subir la réaction de β -élimination. Dans notre cas (Tableau 5-8, entrée 10 et 11), nous avons mis l' α -iodocétone en présence de Bu_6Sn_2 avec ou sans AIBN de manière à former un énolate d'étain ; celui-ci pouvant ensuite réagir avec le complexe de palladium. Dans ces conditions, le produit de départ a été dégradé.

Malgré les nombreuses conditions expérimentales essayées, nous n'avons pas pu isoler les énonés désirées à partir des α -iodocétones. La quatrième voie que nous avons alors explorée pour cette transformation est la *syn*-élimination de l'iode en milieu oxydant.

5.5.4 Élimination de l'iode en milieu oxydant¹⁸⁴

Si la *syn*-élimination des composés soufrés¹⁸⁵ ou sélénisés¹⁸⁶ est largement décrite dans la littérature, l'élimination d'un atome d'iode sous conditions oxydantes a été beaucoup moins utilisée. Le groupe de Ogata est le premier à avoir étudié le comportement d'iodures d'alkyle en présence de peracides.¹⁸⁷ En 1978, Reich a décrit la *syn*-élimination de composés iodés portant un groupement électroattracteur (Figure 5-25).¹⁸⁸

¹⁸⁴ Pour une revue sur les composés polyvalents de l'iode: (a) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1123. (b) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523.

¹⁸⁵ (a) Kingsbury, C. A.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1810. (b) Trost, B. M.; Bridges, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5017. (c) Knapp, S.; Lis, R.; Michna, P. J. *Org. Chem.* **1981**, 46, 624. (d) Pohmakotr, M.; Junpirom, T.; Popuang, S.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7385. (e) Satoh, T.; Taguchi, D.; Kurabayashi, A.; Kanoto, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4217. (f) Rivero, M. R.; De la Rosa, J. C.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14992. (g) Soucy, P.; L'Heureux, A.; Toro, A.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9983. (h) Ruano, J. L. G.; Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10013.

¹⁸⁶ (a) Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5813. (b) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6137. (b) Grieco, P. A.; Nishizawa, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 582. (b) Tachihara, T.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1773. (c) Kim, J. H.; Lim, H. J.; Cheon, S. H. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7501. (d) Satoh, T.; Kawashima, T.; Takahashi, S.; Sakai, K. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9599. (e) Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2043.

¹⁸⁷ (a) Ogata, Y.; Aoki, K. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3974. (b) Ogata, Y.; Aoki, K. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3978.

¹⁸⁸ Reich, H. J.; Peake, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4888.

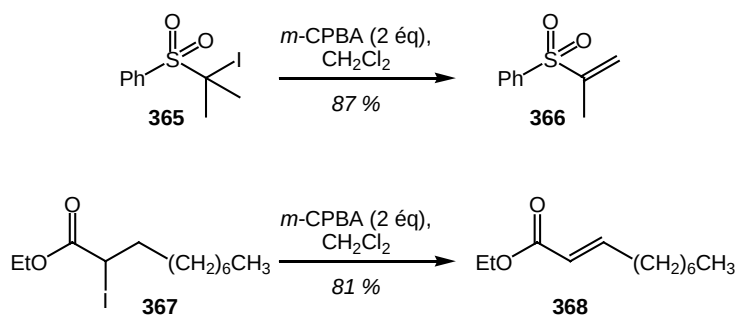


Figure 5-25

Plus r\u00e9cemment, le groupe de Horiuchi a \u00e9largi cette m\u00e9thode \u00e0 la synth\u00e8se d'\u00e9none (Figure 5-26).¹⁸⁹ Leurs r\u00e9sultats sont pr\u00e9sent\u00e9s dans le Tableau 5-10.

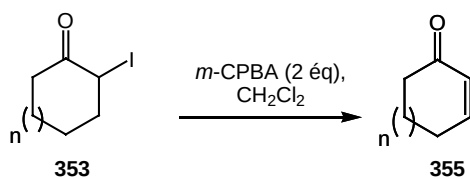


Figure 5-26

Entr\u00e9e	n	Temp\u00e9rature	Temps	355
1	1	0 \u00b0C	13 h	61 %
2	2	0 \u00b0C	15 h	65 %
3	3	0 \u00b0C	15 h	70 %
4	7	0 \u00b0C	15 h	83 %
5	7	TA	15 h	53 %
6	7	reflux	8 h	49 %

Tableau 5-10

¹⁸⁹ Horiuchi, C. A.; Ji, S.-J.; Matsushita, M.; Chai, W. *Synthesis* **2004**, 202.

La température optimale pour cette réaction est de 0 °C. A cette température, les énones **355** ont été obtenues avec de bons rendements. Les autres oxydants utilisés se sont avérés inefficaces. Cette publication datant de 2004, nous avons donc parallèlement étudié la réactivité de nos α -iodocétones sous conditions oxydantes.

✓ *Utilisation de peracides*

Afin de produire les énones désirées, les cycles de taille moyenne **293** ont été traités par certains peracides dans diverses conditions (Tableau 5-11).

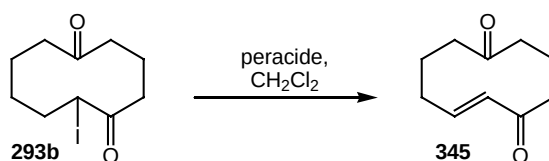


Figure 5-27

Entrée	Oxydant	Température	Temps	345
1	<i>m</i> -CPBA (2 éq)	0 °C	3h30	42 %
2	<i>m</i> -CPBA (2 éq)	TA	18 h	35 %
3	<i>m</i> -CPBA (1 éq)	0 °C	28 h	-
4	<i>m</i> -CPBA (1 éq)	TA	20 h	-
5	<i>m</i>-CPBA (5 éq)	0 °C	7 h	~ 50 %
6	CH ₃ COOH (5 éq)	0 °C	4 h	-

Tableau 5-11

L'utilisation de *m*-CPBA comme agent oxydant semble être la meilleure alternative. En présence de CH₃CO₃H, seul le cycle de taille moyenne de départ est récupéré en fin de réaction. Les rendements les plus

élevés ont été obtenus à 0 °C. L'énone **345** n'a malheureusement pas pu être isolée. Afin de prouver sa présence en fin de réaction, nous avons décidé de la piéger par du thiophénolate de lithium (Figure 5-28). Malheureusement, seuls des produits de dégradation ont été obtenus.

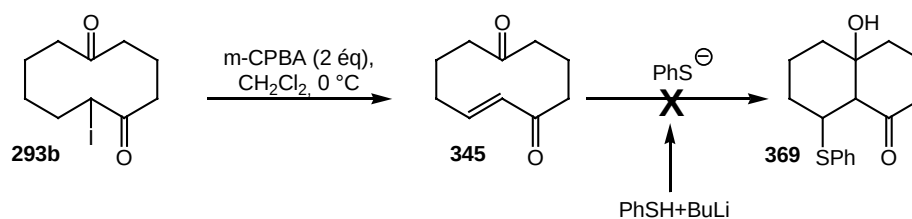


Figure 5-28

D'autres essais d'élimination ont été effectués sur l' α -iodocétone modèle **337** (Tableau 5-12).

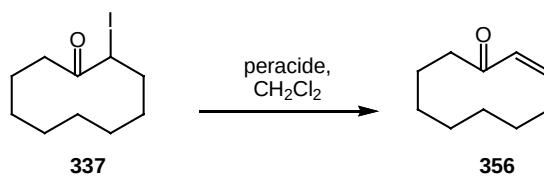


Figure 5-29

Entrée	Oxydant	Température	Temps	356	Remarque
1 ¹⁹¹	<i>m</i> -CPBA (3 éq)	TA	2 min	15 %	+ 45% de 337
2	<i>m</i> -CPBA (3 éq)	TA	3 j	-	dégradation
3	<i>m</i> -CPBA (3 éq)	0 °C-TA	24 h	-	Addition de ^t BuOK (3 éq), pas de réaction
4	<i>m</i> -CPBA (10 éq)	0 °C	3.5 h	22 %	
5	CH ₃ CO ₃ H	0 °C	4 h	-	Pas de réaction
6	MMPP ¹⁹²	0 °C	1 j	-	Pas de réaction, solvant = CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O
7 ¹⁹⁰	<i>m</i> -CPBA (2 éq)	0 °C	15 h	< 5 %	

Tableau 5-12

¹⁹⁰ Les conditions utilisées sont exactement les mêmes que celle décrites par Horiuchi (addition lente du *m*-CPBA, solution diluée (12.10⁻³M)).

¹⁹¹ Réaction effectuée sans solvant

¹⁹² MMPP = monoperoxyphthalate de magnésium (HO₂CC₆H₄CO₃)₂Mg

Afin d'augmenter la vitesse de la réaction, nous avons effectué l'élimination en absence de solvant (entrée 1). L'énone **356** a été obtenue dans ces conditions avec un rendement de 15 %. La réaction de l'iodocétone avec 3 équivalents de peracide n'a fournit que des produits de dégradation après trois jours (entrée 2). Nous avons supposé que cette dégradation était due à l'acidité trop élevée du milieu réactionnel. Afin de diminuer cette décomposition, nous avons ajouté 3 équivalents de base (entrée 3). Aucune réaction n'a été observée dans ces conditions.

Comme pour le cycle **293b**, le $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ et le MMPP¹⁹³ sont inefficaces (entrée 5 et 6). Etant donné les résultats obtenus par Horiuchi, nous avons décidé d'appliquer exactement les mêmes conditions expérimentales (entrée 7). Malheureusement, nous n'avons observé que des traces d'énone. Cette réaction a également été effectuée sur l' α -iodocyclododécane (comme décrit dans l'article) mais nous n'avons pas obtenu de meilleur résultat qu'avec l' α -iododécane **337**.

✓ *Utilisation de NaIO_4 et de H_5IO_6*

Le periodate de sodium ainsi que l'acide periodique sont utilisés couramment comme oxydants en synthèse organique.¹⁹⁴ Nous avons tenté de les employer pour oxyder sélectivement l'atome d'iode et promouvoir ainsi son élimination (Figure 5-30).

¹⁹³ Pour une utilisation de MMPP : D'Annibale, A.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4659.

¹⁹⁴ (a) Das, S.; Panigrahi, A. K.; Maikap, G. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1375. (b) Carda, M.; Rodriguez, S.; Segovia, B.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6560.

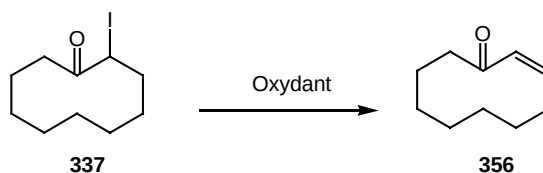


Figure 5-30

Malheureusement, dans toutes les conditions utilisées, l'oxydant est resté inerte face à notre α -iodocétone **337** (Tableau 5-13).

✓ Oxone¹⁹⁵

L'oxone est largement utilisé, entre autres dans les réactions d'époxydation d'oléfines.¹⁹⁶ Un solvant couramment utilisé pour ce genre d'oxydation est l'acétone.¹⁹⁷ En présence d'hydrogénocarbonate de sodium (pH~7), du diméthyldioxirane est formé *in situ* et est l'espèce oxydante active. En 1995, le groupe de Minisci a décrit l'oxydation d'iodures d'alkyle par le diméthyldioxirane.¹⁹⁸ Après formation d'une espèce de type iodoso, on observe l'élimination d'acide hypoiodeux, puis sa réaddition sur l'oléfine formée (Figure 5-31).

¹⁹⁵ Oxone = 2 KHSO₅-KHSO₄-K₂SO₄

¹⁹⁶ (a) Kennedy, R. J.; Stock, A. M. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1901. (b) Murray, R. W.; Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2847. (c) Murray, R. W.; Singh, M.; Williams, B. L.; Moncrieff, H. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2437. (d) Masuyama, A.; Yamaguchi, T.; Abe, M.; Nojima, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 213.

¹⁹⁷ (a) Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1187. (b) Ferraz, H. M. C.; Muzzi, R. M.; Vieira, T. d. O.; Viertler, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5021. (c) Rani, S.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 907.

198 Bravo, A.; Fontana, F.; Fronza, G.; Minisci, F.; Serri, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6945.

Entrée	Oxydant	Solvant	Température	Temps	Rendement
1	NaIO ₄ (1 éq)	H ₂ O/CHCl ₃	0 °C	2 h	Pas de réaction
2	NaIO ₄ (5 éq)	H ₂ O/CHCl ₃	TA	24 h	Pas de réaction
3	NaIO ₄ (5 éq)	H ₂ O/CHCl ₃	reflux	3 jours	Pas de réaction
4	NaIO ₄ (1 éq)	H ₂ O/MeOH	0 °C	2 h	Pas de réaction
5	NaIO ₄ (5 éq)	H ₂ O/MeOH	TA	24 h	Pas de réaction
6	NaIO ₄ (5 éq)	H ₂ O/MeOH	reflux	3 jours	Pas de réaction
7	H ₅ IO ₆ (5 éq)	H ₂ O/CHCl ₃	TA	5 jours	Pas de réaction
8	H ₅ IO ₆ (5 éq)	H ₂ O/MeOH	TA	5 jours	Pas de réaction

Tableau 5-13

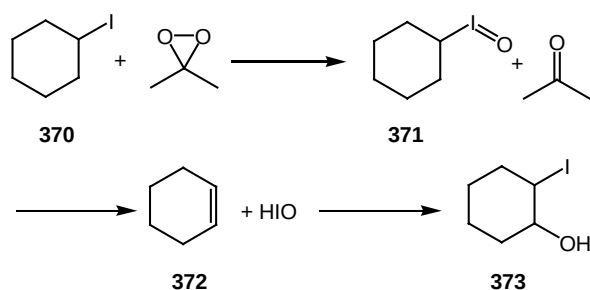


Figure 5-31

Sur base de ce résultat, nous avons supposé que l'oxone dans l'acétone pourrait être un réactif intéressant pour la formation de l'énone **356** (Tableau 5-14).

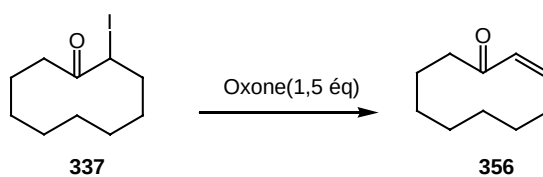


Figure 5-32

La réaction a été effectuée dans un mélange acétone/eau (entrées 1-6) ou acétonitrile/eau (entrées 7-12). Le solvant qui semble être le meilleur est l'acétone (oxydation *via* la formation de dioxirane). L'utilisation d'hydrogénocarbonate de sodium pour stabiliser le pH de la solution permet la formation de 30 à 40 % de l'énone désirée **356**.

Entrée	solvant	Additif	Température	Temps	356
1	C ₃ H ₆ O/H ₂ O	-	TA	3 h	-
2	C ₃ H ₆ O/H ₂ O	-	70 °C	15 h	< 5 %
3	C ₃ H ₆ O/tp	Tampon borate	TA	3 h	-
4	C ₃ H ₆ O/tp	Tampon borate	70 °C	15 h	< 5 %
5	C ₃ H ₆ O/H ₂ O (3 : 2)	NaHCO ₃ (5 éq)	70 °C	15 h	30 %
6	C ₃ H ₆ O/H ₂ O (6 : 1)	NaHCO ₃ (5 éq)	70 °C	15 h	40 %
7	CH ₃ CN/H ₂ O	-	TA	3 h	-
8	CH ₃ CN/H ₂ O	-	70 °C	15 h	< 5 %
9	CH ₃ CN/tp	Tampon borate	TA	3 h	-
10	CH ₃ CN/tp	Tampon borate	70 °C	15 h	< 5 %
11	CH ₃ CN/H ₂ O (3 : 2)	NaHCO ₃ (5 éq)	70 °C	15 h	-
12	CH ₃ CN/H ₂ O (6 : 1)	NaHCO ₃ (5 éq)	70 °C	15 h	-

Tableau 5-14

✓ *IBX, Dess-Martin*

Finalement, nous avons décidé d'utiliser des oxydants tels que l'IBX¹⁹⁹ ou le réactif de Dess-Martin (Figure 5-33).²⁰⁰

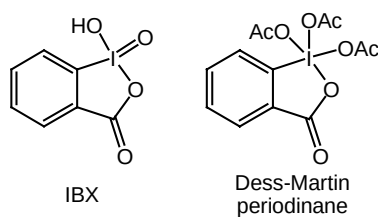


Figure 5-33

Quelques conditions opératoires testées sont présentées dans le Tableau 5-15. Malheureusement, l'énone désirée n'a jamais été formée (Figure 5-34).

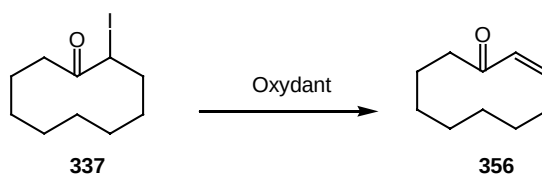


Figure 5-34

¹⁹⁹ (a) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7272.

²⁰⁰ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155.

Entrée	Oxydant	Solvant	Temp.	Temps	356
1	373 (2 éq)	DMSO	TA	20 h	Pas de réaction
2	373 (2 éq)	DMSO	80 °C	18 h	dégradation
3	373 (5 éq)	DMSO	80 °C	3 jours	dégradation
4	373 (5 éq)	DMSO	80 °C	2 jours	dégradation
5	374 (2 éq)	CH ₂ Cl ₂	TA	20 h	Pas de réaction

Tableau 5-15

5.5.5 Divers

En 1984, le groupe de Matsumoto a décrit la déhydrohalogénération de l' α -chlorocyclohexanone **375** en présence de FeCl₂, sous conditions aérobiques (Figure 5-35).²⁰¹

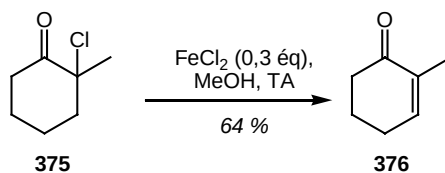


Figure 5-35

Malheureusement, nous n'avons pas formé d'énone en utilisant les mêmes conditions avec l' α -iodocétone **337** (Figure 5-36). Le produit de départ a été récupéré intact en fin de réaction.

²⁰¹ Ito, S.; Aihara, K.; Matsumoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3891.

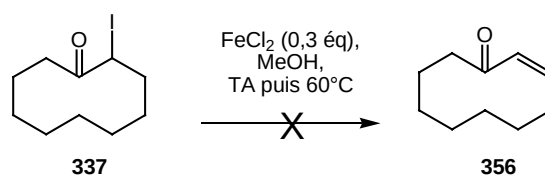


Figure 5-36

Nous avons ensuite tenté de substituer l'iode en α du carbonyle par un nucléophile soufré. Cette transformation nous aurait permis ensuite de former une énone par syn-élimination du sulfoxyde correspondant (Figure 5-37, Tableau 5-16).

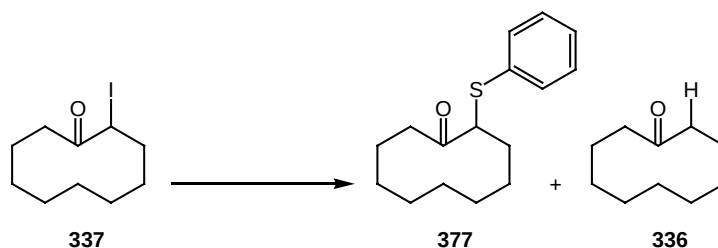


Figure 5-37

Entrée	Conditions	Rendement
1	PhSH (1 éq), tBuOK (1 éq), THF, TA	95 % de 336
2	PhSH (=solvant), TA	95 % de 336

Tableau 5-16

Nous avons observé la formation de cyclodécanone avec un très bon rendement. Ceci est en accord avec les observations de Israel sur la substitution d' α -halocétones par des thiols ou des sélénols.²⁰²

²⁰² Seshadri, R.; Pegg, W. J.; Israel, M. J. *Org. Chem.* **1981**, 46, 2596.

5.5.6 Conclusions

Nous avons tenté de transformer les α -iodocétones en énones sous conditions basiques, oxydantes, photochimiques ou en présence de complexes de palladium (0). Aucune de ces conditions ne nous a permis d'obtenir les énones désirées avec de bons rendements. Nous avons également tenté de substituer l'atome d'iode par du thiophénol, mais seule la cétone réduite a pu être isolée.

Etant donné les résultats peu encourageants obtenus dans ces diverses conditions, nous avons décidé de nous tourner vers la fonctionnalisation des α -iodocétones par des réactions impliquant des intermédiaires radicalaires.

5.6 Chimie radicalaire des α -iodocétones

La réactivité des radicaux est déterminée par les substituants présent sur l'atome porteur de l'électron célibataire.²⁰³ Une explication à cette différence de réactivité est présentée dans la Figure 5-38.²⁰⁴ Quand le radical est positionné en α d'un groupe électrodonneur (OMe, SPh,...), l'orbitale SOMO du radical interagit avec l'orbitale HOMO de ce groupement. Cette interaction engendre une augmentation de l'énergie de l'orbitale SOMO. Le radical est nucléophile. Par opposition, lorsque le radical est positionné en α d'un groupement électrocapteur (COR, CO₂R, SO₂R,...), son orbitale

²⁰³ Tedder, J. M.; Walton, J. C. *Tetrahedron* **1980**, 36, 701.

²⁰⁴ Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley: New York, 1976.

SOMO interagit avec l'orbitale LUMO du substituant et l'énergie de l'orbitale SOMO diminue. Le radical est électrophile.

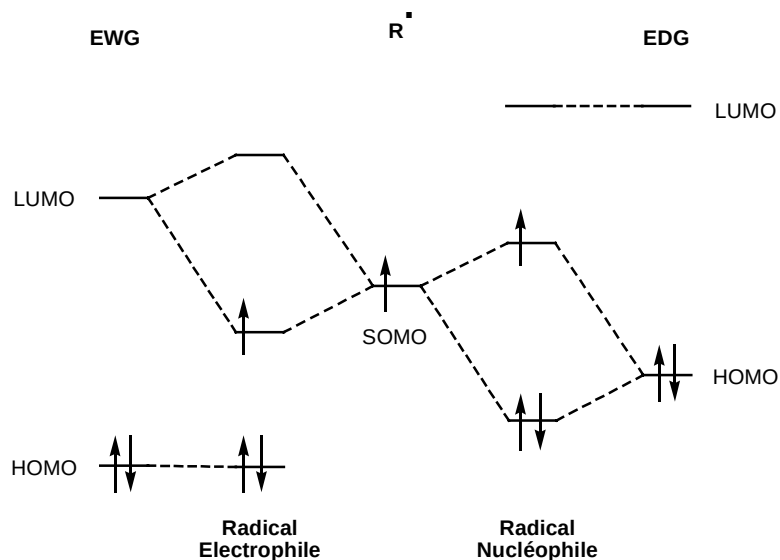


Figure 5-38

Le radical issu de nos α -iodocétones est donc un radical électrophile qui réagira plus facilement avec des oléfines riches en électrons.

La réactivité des radicaux en α de groupes carbonyles a été étudiée de manière intensive par le groupe de Sha.²⁰⁵ Plusieurs synthèses totales, dont

²⁰⁵ (a) Sha, C. K.; Jean, T. S.; Wang, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3745. (b) Sha, C.-K.; Jean, T.-S.; Yau, N.-T.; Huang, S.-J.; Chiou, R.-T.; Young, J.-F.; Lih, S.-H.; Tseng, W.-H. *J. Chin. Chem. Soc.* **1995**, 42, 637. (c) Sha, C.-K.; Santhosh, K. C.; Tseng, C.-T.; Lin, C.-T. *Chem. Commun.* **1998**, 397. (d) Sha, C.-K.; Ho, W.-Y. *Chem. Commun.* **1998**, 2709. (e) Sha, C.-K.; Santhosh, K. C.; Lih, S.-H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2699. (f) Sha, C.-K.; Lee, F.-K.; Chang, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9875. (g) Sha, C.-K.; Liao, H.-W.; Cheng, P.-C.; Yen, S.-C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8704.

l'étape clé est une cyclisation de radicaux α -carbonyles, ont été publiées. Par exemple, la Figure 5-39 présente la synthèse de la (-)-Dendrobine.²⁰⁶ Le système tricyclique **380** est formé par addition d'un radical issu d'une α -iodocétone sur une triple liaison avec un rendement de 69%.

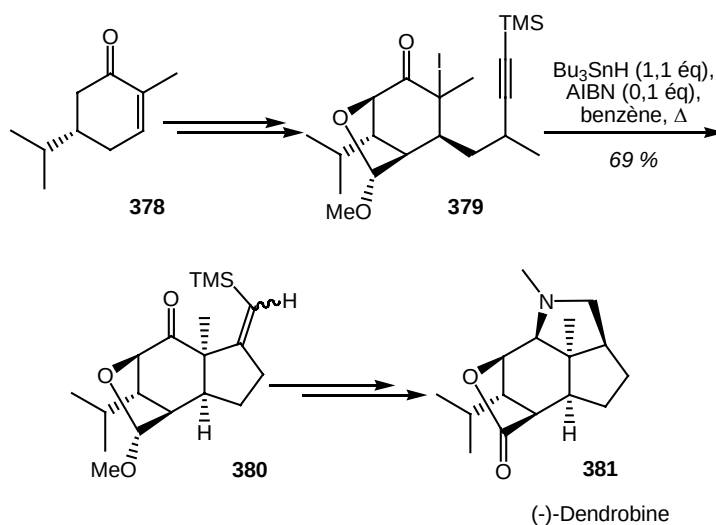


Figure 5-39

Plus récemment, le groupe de Sha a publié une nouvelle méthode de synthèse de composés spiranniques qui se base sur l'addition d'un radical issu d' α -iodocétone sur un allène (Figure 5-40).²⁰⁷ Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 5-17.

²⁰⁶ Sha, C.-K.; Chiu, R.-T.; Yang, C.-F.; Yao, N.-T.; Tseng, W.-H.; Liao, F.-L.; Wang, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4130.

²⁰⁷ Lin, H.-H.; Chang, W.-S.; Luo, S.-Y.; Sha, C.-K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3289.

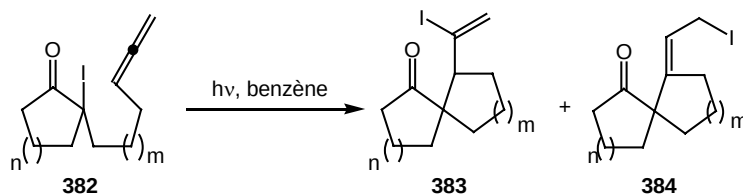


Figure 5-40

Entrée	n	m	383	384
1	1	1	78 %	9 %
2	2	1	80 %	3 %
3	3	1	82 %	2 %
4	1	2	45 %	7 %
5	2	2	15 %	-
6	3	2	20 %	-

Tableau 5-17

La (+/-)-velloziolone **386** a également été synthétisée en utilisant une cyclisation radicalaire comme étape clé (Figure 5-41).²⁰⁸

²⁰⁸ Snider, B. B.; Buckman, B. O. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4883.

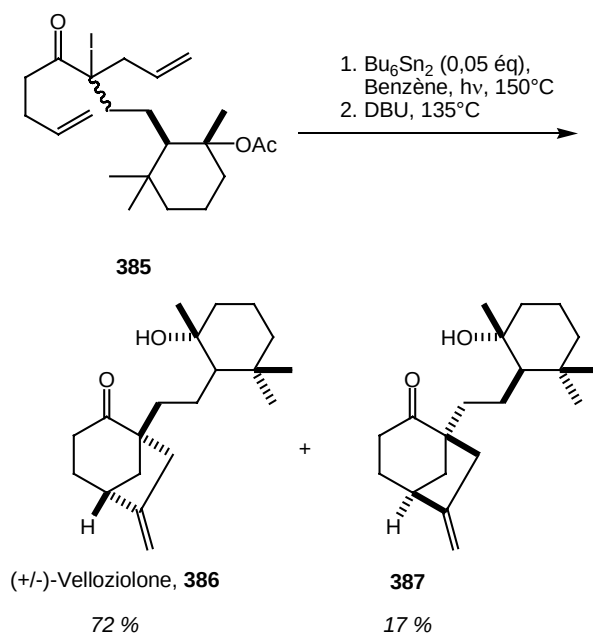


Figure 5-41

Tous ces exemples font intervenir une réaction intramoléculaire. Nous sommes intéressés par l'addition intermoléculaire des α -iodocétones **293** et **337** sur une oléfine. Avant de commencer cette étude, nous voulions vérifier qu'il était possible de piéger le radical, formé par rupture homolytique de la liaison C-I, avant sa réaction transannulaire avec le carbonyle présent sur **293**.

5.6.1 Réduction radicalaire de la liaison carbone-iode en α d'une fonction cétone

La réaction la plus aisée à effectuer initialement est la réduction de l'atome d'iode de **388** par un donneur d'hydrogène en présence d'un

initiateur radicalaire (Figure 5-42). Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 5-18.

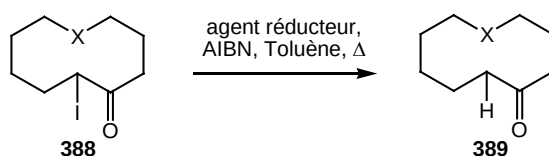


Figure 5-42

Entrée	Agent réducteur	X	389
1	Bu ₃ SnH	C=O	79 %
2	(Me ₃ Si) ₃ SiH	C=O	dégradation
3	Bu ₃ SnH	CH ₂	quant.

Tableau 5-18

L'agent réducteur qui nous a permis d'isoler les produits réduits **389** avec de bons rendements est l'hydruure de tributyl étain. A partir de ces résultats, nous voyons que la capture du radical par une réaction intermoléculaire peut être plus rapide que la réaction intramoléculaire de ce radical avec le carbonyle présent dans la dicétone **293**. Il devrait donc être possible de fonctionnaliser les α -iodocétones sous conditions radicalaires.

5.6.2 Allylation radicalaire

Une première transformation que nous avons étudiée est la formation d' α -allylcétones au départ des α -iodocétones. En effet, il n'existe que très peu d'exemples d'allylations radicalaires d' α -halocétones décrits dans la

littérature.²⁰⁹ Le seul exemple d'allylation d' α -iodocétones publié à notre connaissance intervient dans la synthèse formelle du (+/-)-phorbol par Cha (Figure 5-43).²¹⁰

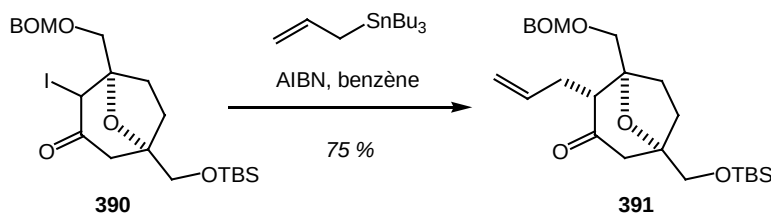


Figure 5-43

Le produit allylé **391** a été formé avec 75 % de rendement en présence d'allyltributylstannane et d'AIBN.

Afin d'étudier la réaction d'allylation radicalaire des α -iodocétones plus en détails, nous avons opposé la cétone **337** à divers agents allylants et ce, dans différentes conditions (Figure 5-44). Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 5-19.

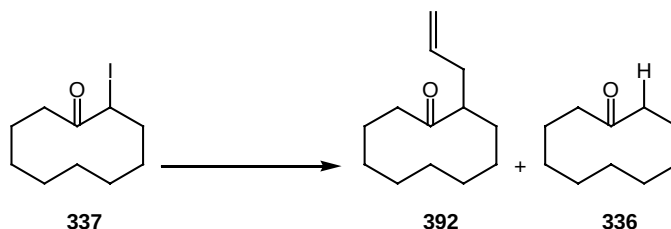


Figure 5-44

²⁰⁹ (a) Kraus, G. A.; Andersh, B.; Su, Q.; Shi, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1741. (b) Li, X.; Chen, J. J.; Tanner, D. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4314. (c) Curran, D. P.; Luo, Z.; Degenkolb, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2403. (d) Enholm, E. J.; Lavieri, S.; Cordova, T.; Ghiviriga, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 531. (e) Murray, L. M.; O'Brien, P.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1943.

²¹⁰ Lee, K.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5590.

Entrée	Agent allylant	Initiateur	Solvant	Temp.	337	392	336
1		AIBN	benzène	reflux	~ 50 %	< 5 %	-
2		$h\nu^{211}$ + AIBN	CH ₂ Cl ₂	TA	79 %	-	-
3		$h\nu$	Toluène	TA	-	< 5 %	-
4	AllylI ₄ Sn	AIBN	Toluène	reflux	40 %	20 %	-
5	AllylMgCl (3 éq), GaCl ₃ (3 éq)	Et ₃ B/O ₂	H ₂ O/THF	TA	-	-	90 %
6	AllylMgCl (3 éq), Cp ₂ ZrCl ₂ (3 éq)	Et ₃ B	THF	TA	-	-	60 %

Tableau 5-19

²¹¹ Nous avons utilisé une lampe à incandescence à filament de tungstène (500 W) dont le rayonnement est continu et se situe entre ~450 et ~1100 nm.

Les conditions utilisées par Cha lors de la synthèse du phorbol n'ont pas donné les résultats espérés (entrée 1). Si les solvants comme le benzène ou le toluène sont ceux utilisés le plus couramment en chimie radicalaire, il existe quelques exemples d'allylation d'esters dans le dichlorométhane.²¹² Malheureusement, ce solvant n'est pas utile pour la transformation de **337** en **392** (entrée 2). L'utilisation du tétraallyl étain en présence d'AIBN a conduit à la formation de 20 % du produit allylé **392** (entrée 4).

Récemment, deux nouvelles méthodes d'allylation d' α -haloesters et α -haloamides basée sur l'utilisation d'allylgallium²¹³ ou d'allylzirconium²¹⁴ ont été publiées dans la littérature. Hélas, seule la cyclodécanone **336** a pu être isolée (entrée 5 et 6).

Malgré ces résultats peu encourageants, mais vu la réactivité particulière des cycles de taille moyenne, nous avons traité **293b** dans diverses conditions d'allylation radicalaire (Figure 5-45). Les conditions utilisées sont présentées dans le Tableau 5-20.

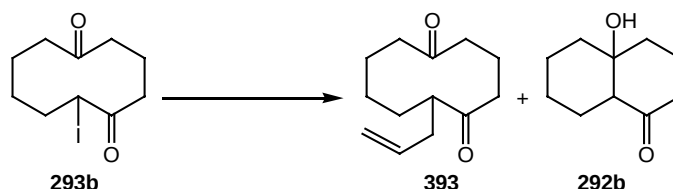
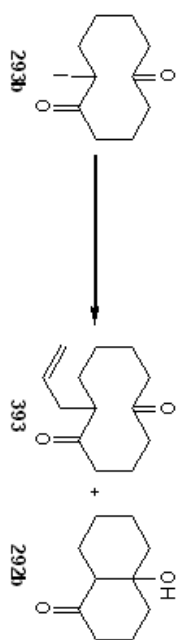


Figure 5-45

²¹² (a) Sibi, M. P.; Miyabe, H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3435. (b) Ishihara, T.; Mima, K.; Konno, T.; Yamanaka, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3493.

²¹³ Usugi, S.-i.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4535. (b) Usugi, S.-i.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 2687.

²¹⁴ (a) Hirano, K.; Fujita, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 593. (b) Fujita, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, 77, 1727.



Entrée	Agent allylant	Initiateur	Solvant	Température	293b	393	292b
1	AllylI ₄ Sn	AIBN	Toluène	reflux	~ 50 %	-	-
2	AllylI ₄ Sn	Et ₃ B/O ₂	Toluène	0°C - TA	-	< 5 %	80 %
3	AllylSiMe ₃ (2 éq), Yb(Ot ^t) ₃ (1 éq)	Et ₃ B/O ₂	THF	TA	-	-	95 %

Tableau 5-20

Nous avons d'abord utilisé les conditions expérimentales qui nous avaient permis d'obtenir 20% de produit allylé **392** (entrée 1). Malheureusement, le produit désiré **393** n'a pas été formé. L'utilisation de triéthyl borane comme initiateur²¹⁵ ne semble pas être une solution adéquate (entrées 2 et 3). Dans ces cas, le produit bicyclique **292b** a été obtenu majoritairement. L'utilisation d'allyltriméthylsilane en présence d'un acide de Lewis pour effectuer des allylations radicalaires a été décrite par le groupe de Porter.²¹⁶

De manière surprenante, aucune des conditions d'allylation que nous avons testées n'a mené à la formation du produit désiré avec un rendement acceptable. Nous avons donc décidé d'utiliser d'autres oléfines pour capturer l' α -cétoradical intermédiaire.

5.6.3 Utilisation de l'alcool allylique comme oléfine

En 1998, Oshima a publié la réaction d'addition intermoléculaire de l' α -iodobutyrolactone **394** sur l'alcool allylique en présence de Et₃B dans l'eau (Figure 5-46).²¹⁷

²¹⁵ (a) Nozaki, K.; Oshima, K.; Uchimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2547. (b) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415. (c) Oshima, K.; Yorimitsu, H. In *Radicals in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, Ed. Weinheim, 2001; Vol. 1, p 11. (d) O'Mahony, G. *Synlett* **2004**, 572.

²¹⁶ Porter, N. A.; Zhang, G.; Reed, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5773.

²¹⁷ Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Synlett* **1998**, 1351.

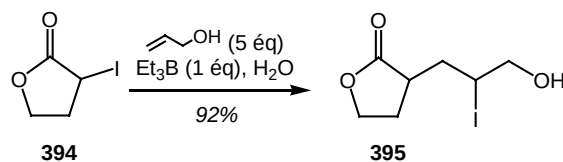


Figure 5-46

L'utilisation de l'eau comme solvant lors de réactions radicalaires a été intensivement étudiée par le groupe d'Oshima.²¹⁸ Les rendements obtenus sous conditions d'échange d'atomes sont souvent meilleurs dans ce solvant. La quantité de produit de réduction diminue par rapport à celle obtenue dans le benzène ou dans le toluène.

Nous avons décidé d'appliquer les mêmes conditions expérimentales à l' α -iodocétone **337** (Tableau 5-21).

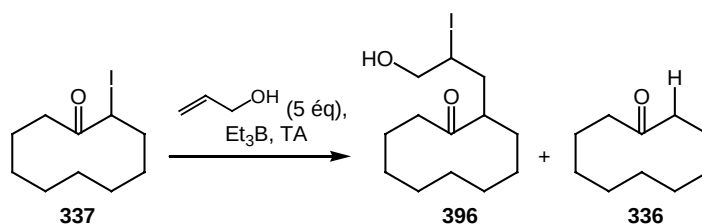


Figure 5-47

²¹⁸ (a) Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8604. (b) Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11041. (c) Yorimitsu, H.; Wakabayashi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 1963. (d) Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7776. (e) Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Synlett* **2002**, 674.

Entrée	initiateur	solvant	337	396	336
1	0,1 éq	H ₂ O	45 %	-	11%
2	0,1 éq	EtOH	50 %	< 5 %	8 %
3	1 éq	EtOH	-	< 5 %	80 %
4	0,1 éq	benzène	-	-	45 %
5	1 éq	benzène	-	-	45 %

Tableau 5-21

Nous avons utilisé l'eau (entrée 1), l'éthanol (entrée 2 et 3) et le benzène (entrée 4 et 5) comme solvant. Dans tous les cas, nous observons la formation de la cyclodécanone **336**. Le produit d'addition radicalaire **396** n'a été observé que lors de l'utilisation de l'éthanol. Malheureusement, le rendement est très faible.

Afin d'augmenter l'efficacité de cette réaction radicalaire, nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'éthers d'énols comme partenaires pour nos α -iodocétone. Comme expliqué à la Figure 5-38, le radical en α d'un carbonyle est électrophile et devrait réagir plus facilement avec des oléfines riches en électrons.

5.6.4 Utilisation d'oléfines riches en électrons

Il existe de nombreux exemples d'addition de radicaux électrophiles sur des éthers d'énols.²¹⁹ Récemment, Roepel a développé une nouvelle voie

²¹⁹ (a) Mellor, J. M.; Mohammed, S. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7567. (b) Curran, D. P.; Geib, S. J.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6235. (c) Kita, Y.; Sano, A.; Yamaguchi, T.; Oka, M.; Gotanda, K.; Matsugi, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 675. (d) Kurihara, M.; Hayashi, T.; Miyata, N. *Chemistry Lett.* **2001**, 1324. (e) Bar, G.; Parsons, A. F.; Thomas, C. B. *Synlett* **2002**, 1069.

de synthèse de cétones ou d'esters par réaction d'addition/fragmentation sur des éthers d'énol.²²⁰ Le mécanisme de cette transformation est présenté dans la Figure 5-48.

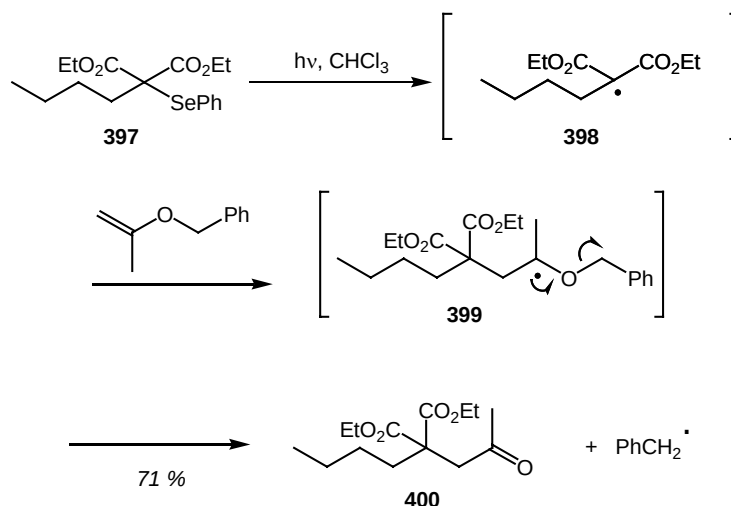


Figure 5-48

La réaction d'addition de **398** sur l'éther d'énol, suivie d'une fragmentation radicalaire de **399**, engendre la cétone **400** avec 71 % de rendement. La formation de PhCH_2SePh apporte un argument supplémentaire au mécanisme proposé.

Plus récemment, le groupe d'Oshima a étudié la réaction d'addition radicalaire de différents α -iodocarbonyles sur des énolates de gallium (Figure 5-49).²²¹ Quelques résultats significatifs sont présentés dans le Tableau 5-22.

²²⁰ Roepel, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1973.

²²¹ Usugi, S.-I.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 2049.

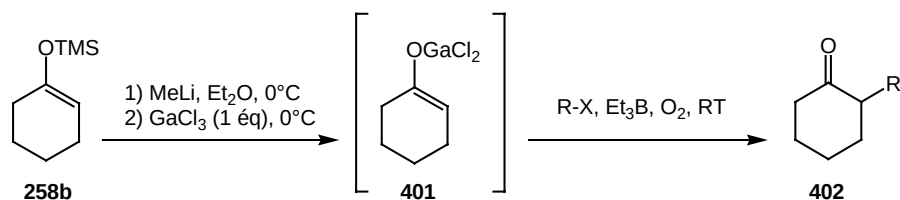


Figure 5-49

Entrée	R-X	Rendement
1		70 %
2		51 %
3		76 %
4		17 %
5		7 %

Tableau 5-22

Il est intéressant de remarquer que, si les rendements obtenus sont bons pour les α -iodoesters, amides ou nitriles primaires (entrées 1-3), l'utilisation de l' α -iodoacétophénone n'a donné l'adduit **402** qu'avec 17% de rendement (entrée 4). Celui-ci n'est plus que de 7% lorsqu'un α -iodoester secondaire est utilisé (entrée 5).

Une autre application de l'addition de radicaux électrophiles sur des oléfines riches en électron a été décrite par Curran.²²² La présence de méthanol permet de surmonter le problème de réversibilité des additions radicalaires sous condition d'échange d'atomes ; la substitution nucléophile de l'halogène de l' α -bromoéther intermédiaire par le solvant forme l'acétal **405**, stable dans ces conditions, avec 70 % de rendement (Figure 5-50).

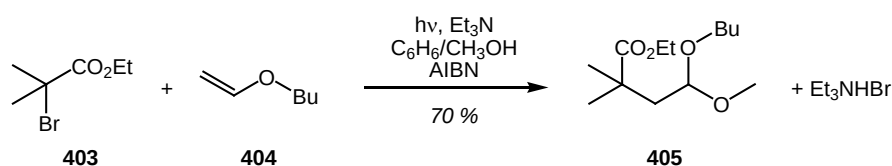


Figure 5-50

Nous nous sommes inspirés de ces conditions expérimentales pour tester l'addition des α -iodocétones **338** sur le butylvinyléther **404** (Figure 5-51).

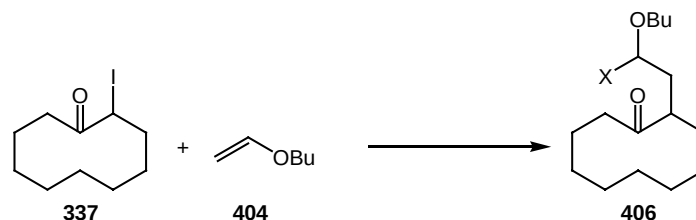
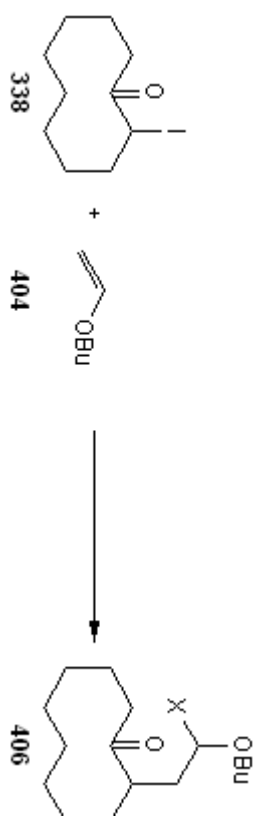


Figure 5-51

²²² Curran, D. P.; Ko, S.-B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6629.



Entrée	X	Initiateur	Solvant	Base	Température	406
1	I	AIBN	Toluène	-	70°C	dégradation
2	OMe	h ν (HP-Hg-150W)	MeOH	K ₂ CO ₃	TA	dégradation
3	OMe	h ν (HP-Hg-150W)	MeOH	Et ₃ N	TA	dégradation

Tableau 5-23

Nous avons d'abord tenté la réaction dans des conditions classiques d'échange d'atomes (Tableau 5-23, entrée 1), mais nous n'avons observé que la dégradation du produit de départ. Nous nous sommes ensuite tournés vers des conditions d'échange d'atomes en présence d'un nucléophile (Tableau 5-23, entrées 2 et 3). Malheureusement, comme précédemment, seuls des produits de dégradation ont été détectés. Afin d'obtenir un produit plus stable après couplage, nous avons décidé d'effectuer la réaction en présence d'un donneur d'atome d'hydrogène (Figure 5-52).

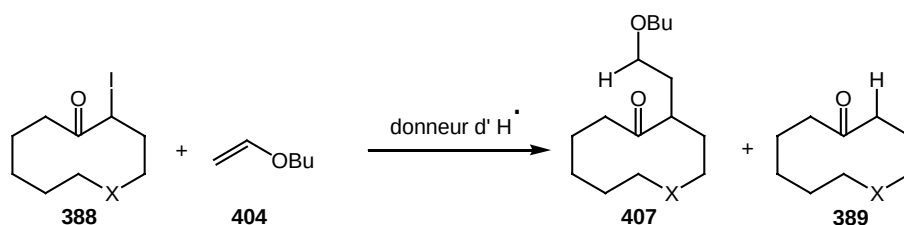


Figure 5-52

Nous avons d'abord utilisé l'hydrure de tributylétain comme agent donneur d'hydrogène (Tableau 5-24, entrée 1). Le produit majoritaire que nous avons isolé est le composé **389**. Afin de diminuer la quantité de produit réduit, nous avons décidé d'augmenter la concentration en éther d'énol et d'utiliser le $(\text{SiMe}_3)_3\text{SiH}$ comme agent réducteur.²²³ La vitesse de réaction du $(\text{SiMe}_3)_3\text{SiH}$ avec un radical alkyle primaire ($k = \sim 1,2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) est plus lente que celle du même radical avec Bu_3SnH ($k = \sim 6,2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$).²²⁴

²²³ (a) Chatgililoglu, C.; Griller, D.; Lesage, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3641. (b) Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 188. (c) Baguley, P. A.; Walton, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3072.

²²⁴ Chatgililoglu, C. In *Radicals in organic Synthesis*; Wiley-VCH, Ed. Weinheim, 2001; Vol. 1, p 28.

Entrée	X	initiateur	solvant	Agent réducteur	Température	Rendement
1	CO	AIBN	Toluène/ 404	Bu ₃ SnH	90 °C	90 % de 389
2	CH ₂	AIBN	404	(SiMe ₃) ₃ SiH	70 °C	dégradation

Tableau 5-24



Cette différence permet au radical de réagir avec un autre partenaire avant d'être réduit par $(\text{SiMe}_3)_3\text{SiH}$. Malheureusement, dans notre cas, l'utilisation de cet agent réducteur n'a mené qu'à la formation de composés de dégradation.

Etant donné les résultats négatifs obtenus avec des oléfines riches en électrons, nous nous sommes demandés si des oléfines pauvres en électrons ne seraient pas des partenaires de couplage plus appropriées.

5.6.5 Utilisation d'oléfines pauvres en électrons

Sur base de la théorie décrivant la réactivité des radicaux, l'addition de radicaux provenant de nos α -iodocétones sur des oléfines pauvres en électrons ne devrait pas donner de résultats satisfaisants. Citons, par exemple, le couplage de **408** sur des oléfines **409** substituées de manière variée (Figure 5-53).²²⁵

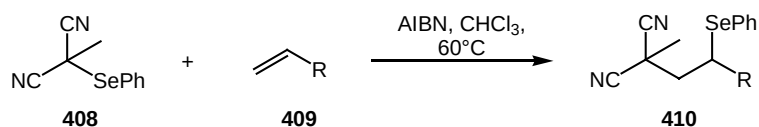


Figure 5-53

²²⁵ Curran, D. P.; Eichenberger, E.; Collis, M.; Roepel, M. G.; Thoma, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4279.

Entrée	R	temps	410 (%)
1	C ₄ H ₉	40h	97 %
2	Ph	120 h	84 %
3	OC ₂ H ₅	2 h	99 %
4	SPh	2 h	99 %
5	CO ₂ CH ₃	120 h	0 %

Tableau 5-25

Comme prévu, le radical électrophile réagit très rapidement avec des oléfines riches en électrons (Tableau 5-25, entrées 3 et 4), mais beaucoup plus lentement lorsque R = Ph (Tableau 5-25, entrée 2). Lors de l'utilisation de l'acrylate d'éthyle (Tableau 5-25, entrée 5), l'adduit **410** n'a pas été formé.

Découragés par les résultats obtenus lors de l'utilisation d'oléfin riches en électrons, nous nous sommes tournés vers les acrylates (Figure 5-54).

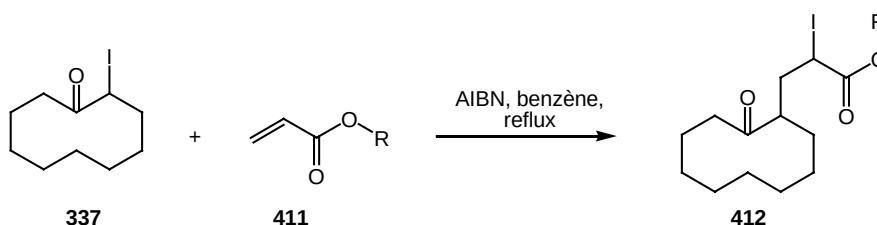


Figure 5-54

Entrée	R	412
1	Me	dégradation
2	<i>tert</i> -Bu	dégradation

Tableau 5-26

Sous conditions d'échange d'atomes, nous avons observé dans les deux cas, la formation d'un mélange complexe de produits probablement du à l'instabilité de **412** dans les conditions opératoires (Tableau 5-26). Nous avons donc décidé d'étudier cette même addition en présence d'un agent réducteur. La réaction est effectuée par addition lente d'une solution de Bu_3SnH et d'AIBN au mélange réactionnel composé d'acrylate de méthyle **413** et d' α -iodocétone **338** (Figure 5-55).

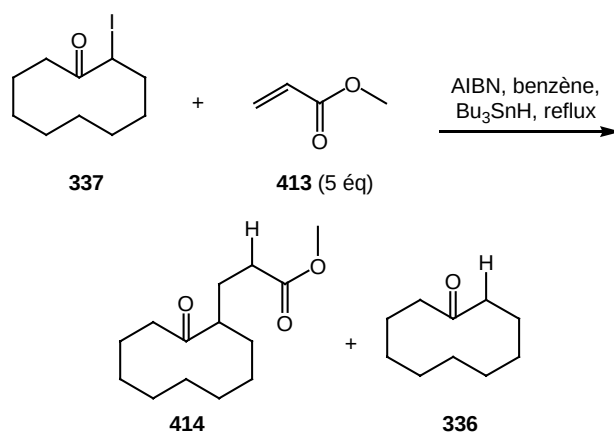


Figure 5-55

Entrée	Temps d'addition	414	336
1	3 h 45	10 %	-
2	2 h	42 %	10 %
3	1 h 15	34 %	27 %
4	40 min	29 %	50 %

Concentration initiale de **337** (0,7 M), addition d'une solution 0,35 M de Bu_3SnH

Tableau 5-27

Nous avons été agréablement surpris de constater l'apparition du produit **414** tant espéré (Tableau 5-27). Le temps d'addition de l'hydruire d'étain²²⁶ est un paramètre critique pour l'obtention des meilleures conditions expérimentales. Quand l'addition est trop rapide (entrées 3 et 4), nous observons une diminution de rendement due à la formation du produit réduit **336**. Lorsque cette vitesse est trop faible (entrée 1), le rendement diminue à nouveau et nous observons la formation de produits secondaires.

Cette dégradation est probablement due à la polymérisation de l'acrylate **413**. Afin de diminuer celle-ci, nous avons décidé d'utiliser le composé **415**, moins facile à polymériser, comme partenaire de réaction (Figure 5-56).

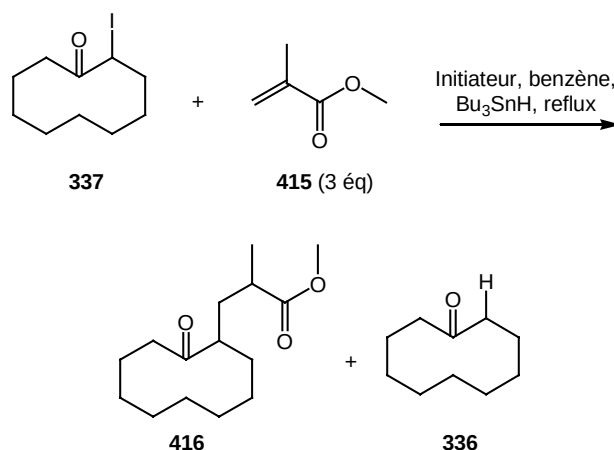


Figure 5-56

²²⁶ Pour des quantités plus élevées, la vitesse d'addition doit être augmentée afin de garder le même temps d'addition. Le paramètre important est la concentration effective de Bu_3SnH en solution.

Entrée	Initiateur	Temps d'addition	416
1	AIBN	4 h	Dégradation
2	AIBN	1 h 40	11 %
3	AIBN	1 h 20	27 %
4	AIBN	50 min	38 %
5	AIBN	40 min	84 %
6	AIBN	30 min	33 %
7	Et ₃ B	40 min	22 %
8	Et ₃ B	50 min	30 %

Tableau 5-28

Les résultats obtenus montrent de nouveau l'importance primordiale du temps d'addition sur le rendement de la réaction (Tableau 5-28). Dans ce cas-ci, l'adduit **416** a été isolé avec 84% de rendement pour un temps d'addition de 40 min (entrée 5). Nous avons également testé le triéthylborane comme initiateur (entrées 7 et 8). Le composé **416** a été obtenu avec 30% de rendement pour un temps d'addition de 50 min. Ces conditions n'ont pas été optimisées mais un temps d'addition plus long semble être nécessaire pour obtenir le rendement optimal.

Sur base de ces résultats encourageants, nous avons décidé de tester une autre oléfine pauvre en électron : la méthacroléine **417** (Figure 5-57).

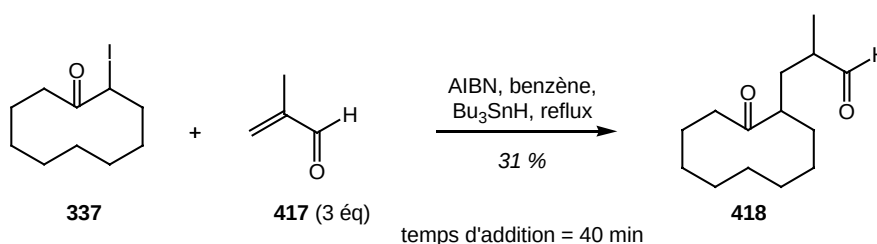


Figure 5-57

En employant les conditions expérimentales mises au point pour l'acrylate **415**, nous avons effectué la réaction avec la méthacroléine **417**. L'adduit **418** a été isolé avec 31 % de rendement. Les conditions expérimentales n'ont pas été optimisées pour cette oléfine. Nous pensons qu'un temps d'addition plus court serait adéquat car nous n'avons pas observé la formation du produit réduit **336**. Ceci est probablement dû à la plus grande réactivité de l'acroléine par rapport à l'acrylate de méthyle.

A partir de ces observations, nous avons testé la réaction d'addition radicalaire des cycles de taille moyenne **293** sur l'acrylate **415** (Figure 5-58).

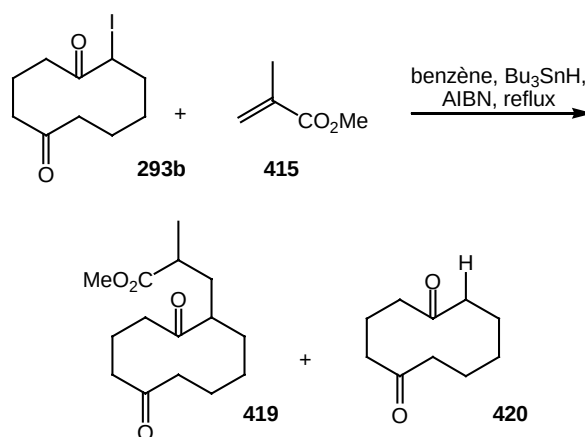


Figure 5-58

Entrée	Temps d'addition	419	420
1	50 min	-	30 %
2	40 min	-	35 %

Tableau 5-29

Malheureusement, le composé **419** n'a pas été formé (Tableau 5-29). Nous avons obtenu près de 30 % du produit réduit **420** à côté de nombreux

produits de dégradation. Une des raisons possibles est décrite dans la Figure 5-59.

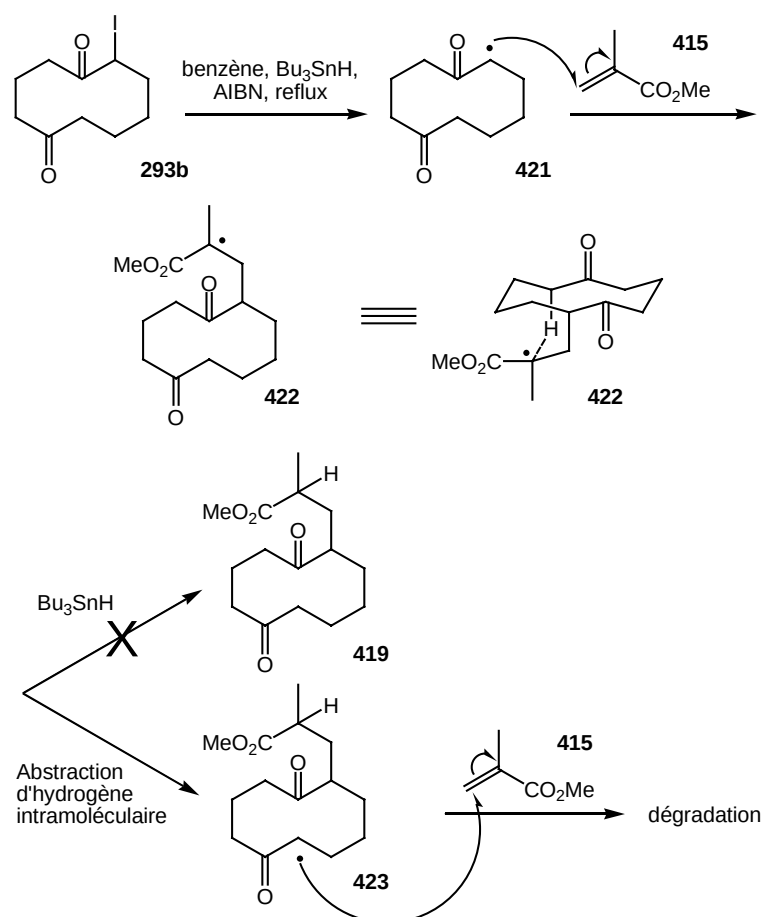


Figure 5-59

Après addition du radical **421** sur l'oléfine **415**, le composé **422** est généré. Il peut ensuite réagir avec l'hydrure présent dans le milieu et former **419** ou subir une abstraction d'hydrogène et créer un nouveau radical **423**. Celui-ci peut, par exemple, s'additionner sur une deuxième molécule de **415** et mener ainsi à la formation de nombreux produits secondaires.

Afin d'éviter ces réactions parasites, nous devons supprimer la réaction transannulaire d'abstraction d'hydrogène. Une possibilité serait l'utilisation d'un oléfine substituée telle que **424** (Figure 5-60).

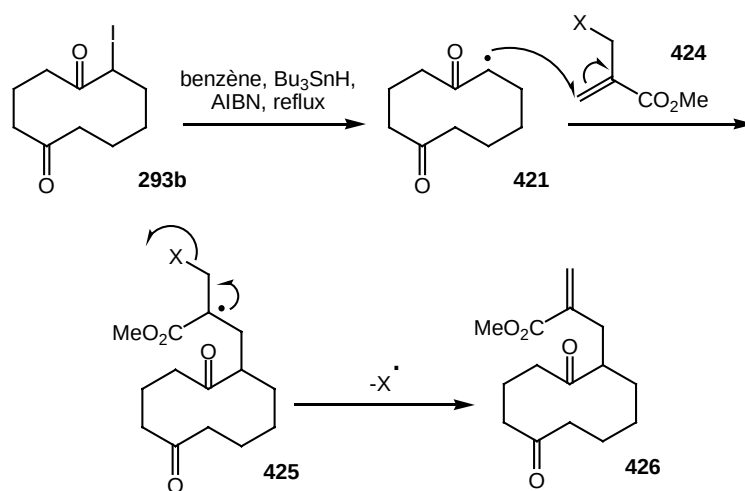


Figure 5-60

Après l'addition de **421** sur un acrylate fonctionnalisé tel que **424**, l'adduit **425** peut subir une réaction de fragmentation radicalaire et mener à la formation de l'ester α,β -insaturé **426**. Si cette réaction de fragmentation est plus rapide que la réaction d'abstraction d'hydrogène intramoléculaire, cette modification de la structure de l'acrylate devrait supprimer la formation des produits de dégradation.

Les deux substituants de **424** que nous avons choisi d'utiliser sont $\text{X} = \text{Br}$ et $\text{X} = \text{SnBu}_3$. La synthèse de ces oléfines est présentée dans la Figure 5-61.

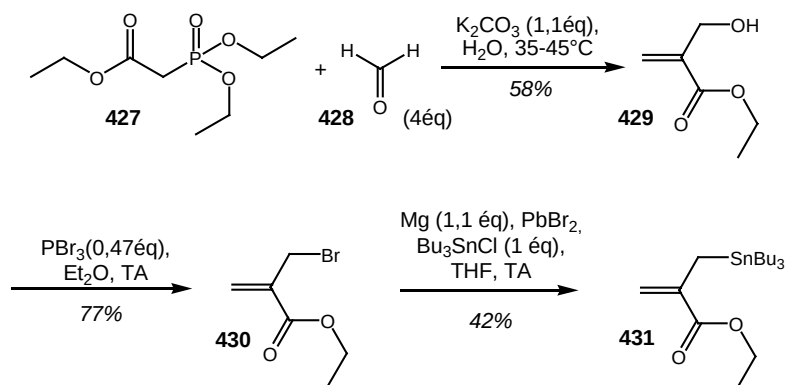


Figure 5-61

L'acrylate **429** a été formé par réaction entre le phosphonate **427** et le formaldéhyde **428** avec 58% de rendement. La fonction hydroxyle est ensuite transformée en bromure sous l'action de PBr_3 avec 77% de rendement.²²⁷ Enfin, l'acrylate **431** peut être synthétisé à partir du bromure **430**, en présence de magnésium et de PbBr_2 .²²⁸

L'utilisation d'acrylates substitués pour des réactions d'allylation/fragmentation radicalaire est décrite dans la littérature.²²⁹ Un exemple récent est présenté dans la Figure 5-62.²³⁰ De manière intéressante,

²²⁷ Villieras, J.; Rambaud, M. *Organic Syntheses*, CV 8, 265.

²²⁸ Tanaka, H.; Abdul Hai, A. K. M.; Ogawa, H.; Torii, S. *Synlett* **1993**, 835.

²²⁹ (a) Barton, D. H. R.; Togo, H.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1985**, 41, 5507. (b) Xiang, J.; Evarts, J.; Rivkin, A.; Curran, D. P.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4163. (c) Miura, K.; Saito, H.; Itoh, D.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8841. (d) Miura, K.; Saito, H.; Fujisawa, N.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8119. (e) Miura, K.; Saito, H.; Itoh, D.; Matsuda, T.; Fujisawa, N.; Wang, D.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3348. (f) Lichtenthaler, F. W.; Lergenmueller, M.; Schwidetzky, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3094. (g) Reutrakul, V.; Thongpaisanwong, T.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6913.

²³⁰ Villar, F.; Equey, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1061.

il fait intervenir un radical en α d'une cétone. Le rendement de cette réaction est de 68 %.

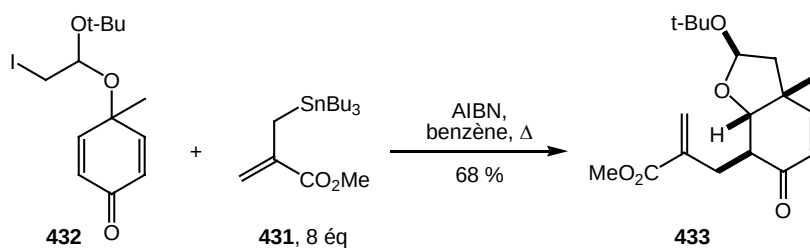


Figure 5-62

Nous avons décidé d'utiliser les acrylates **430** et **431** pour nos réactions d'addition radicalaire (Figure 5-63). Les résultats obtenus avec la cétone **337** sont présentés dans le Tableau 5-30.²³¹ L'addition de Bu_6Sn_2 pour les réactions utilisant **430** est nécessaire afin d'avoir une chaîne radicalaire.

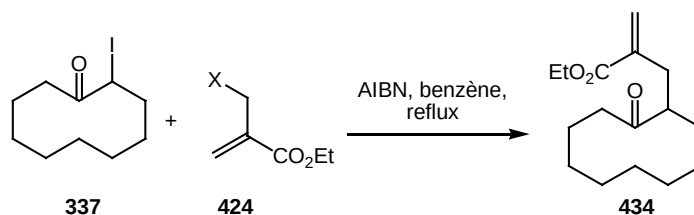


Figure 5-63

²³¹ De Dobbeleer, C.; Ates, A.; Vanherck, J.-C.; Mark , I. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3889.

Entrée	X	Acrylate	Additif	434
1	SnBu ₃	1,2 éq	-	59 %
2	Br	1,2 éq	Bu ₆ Sn ₂	60 %
3	Br	2 éq	Bu₆Sn₂	> 70 % ²³²
4	Br	3 éq	Bu ₆ Sn ₂	> 90 %
5	Br	10 éq	Bu ₆ Sn ₂	> 95 %

Tableau 5-30

Avant toute chose, nous désirions vérifier la différence de réactivité entre **430** et **431** face aux α -iodocétones (entrées 1 et 2). Dans des conditions semblables, les rendements obtenus sont similaires. Nous avons donc décidé de nous focaliser sur l'utilisation de **430** dont la synthèse est plus facile.

L'emploi de quantités croissantes d'acrylate augmente de manière proportionnelle le rendement de la réaction. Simultanément, nous avons observé la formation d'une quantité croissante de **435** (Figure 5-64) provenant de la dimérisation de l'acrylate **430**. Nous n'avons cependant pas réussi à séparer ce produit secondaire de l'ester α,β -insaturé **434**. Les conditions qui nous ont permis d'isoler le produit désiré avec un bon rendement et une pureté acceptable sont celles décrites à l'entrée 3, soit l'utilisation de 2 équivalents d'acrylate.

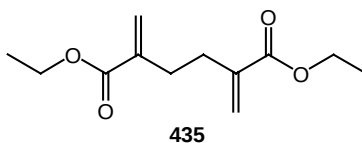


Figure 5-64

²³² Rendements estimés

A partir de ce résultat, nous avons testé cette même réaction sur les cycles de taille moyenne **293b**. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 5-31.

Entrée	Substrats	Produits	Rendements
1			70 %
2			55 %
3			60 % (<i>syn/anti</i> 3 :1)
4			67 %

Tableau 5-31

Les adduits désirés ont été obtenus avec de bons rendements. Le produit décrit dans l'entrée 3 a été isolé sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dans un rapport de 3 pour 1 en faveur de l'isomère *syn*. Leur stéréochimie a été déterminée par RMN (effet NOE) (Figure 5-65).

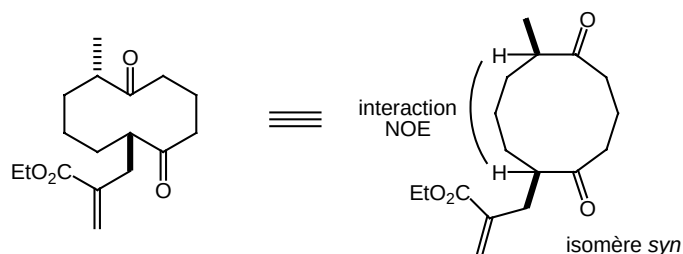
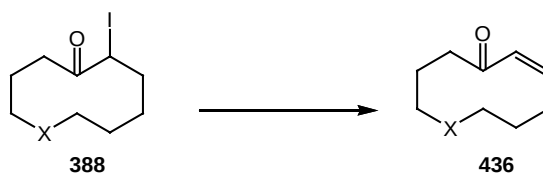


Figure 5-65

5.7 Conclusions

Dans ce chapitre, nous avons présenté les résultats obtenus lors de nos différentes tentatives de fonctionnalisation des α -iodocétones. Nous nous sommes d'abord intéressés à quelques modifications de ces réactifs dans des conditions ioniques. Hélas, celle-ci n'ont jamais permis de former le produit désiré.

L'étude de l'élimination de l'iode, en vue de la la formation d'une énone, a été l'une des parties importantes de notre étude sur les α -iodocétones. Les résultats les plus significatifs sont repris dans le Tableau 5-32.



Entrée	X	Conditions	116 (%)
1	CH ₂	Benzène, Et ₃ N, h ν (Hg-HP, 150 W)	20 %
2	CO	Pd(PPh ₃) ₄ , base, additif, MeCN	0 %
3	CH ₂	Pd(PPh ₃) ₄ , iPr ₂ EtN, AgOTf, Toluène	< 5 %
4	CO	<i>m</i>-CPBA (5 éq), 0°C, CH₂Cl₂	~ 50 %
5	CH ₂	<i>m</i> -CPBA (10 éq), 0°C, CH ₂ Cl ₂	22 %
6	CH ₂	NaIO ₄ ou HIO ₅	0 %
7	CH ₂	Oxone, NaHCO ₃ , 70°C, Acétone//eau	40 %
8	CH ₂	IBX ou Dess-Martin	0 %
9	CH ₂	FeCl ₂ , MeOH	0 %

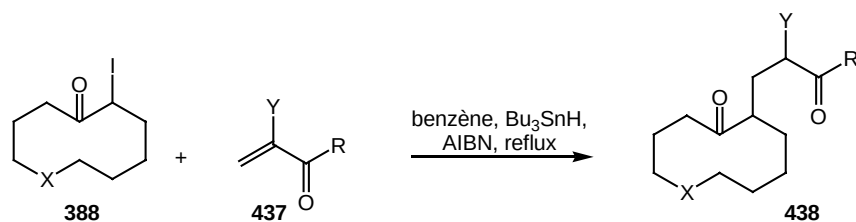
Tableau 5-32

Dans le but d'obtenir l'énone **436**, nous avons traité **388** dans des conditions photochimiques (entrée 1), oxydantes (entrées 4-8) ou en présence de complexes de palladium (0) (entrées 2-3). L'énone a été formée avec 50 % de rendement (rdt RMN-¹H) lors de l'utilisation du *m*-CPBA (entrée 4). Malheureusement, nous n'avons pas pu isoler ce produit. La substitution de l'atome d'iode de **388** par un groupe SPh afin de favoriser ultérieurement la *syn*-élimination n'a pas donné le résultat escompté.

Nous nous sommes ensuite tournés vers l'étude de la réactivité des α -iodocétones sous conditions radicalaires. D'après les données de la littérature, un radical positionné en α d'un groupe électro-attracteur devrait avoir un comportement électrophile. Nous nous sommes donc naturellement

dirigés vers des oléfines de plus en plus riches en électrons (éthers allyliques, éthers d'énol,...). Malheureusement, les adduits espérés n'ont jamais été formés avec des rendements satisfaisants.

Par contre, la réaction des α -iodocétones avec des oléfines pauvres en électrons a donné des résultats intéressants (Tableau 5-33).



Entrée	X	Y	R	Conditions	438
1	CH_2	H	OMe	C_6H_6 , [AIBN- Bu_3SnH] 2h, Δ	42 %
2	CH_2	Me	OMe	C_6H_6 , [AIBN- Bu_3SnH] 40 min, Δ	84 %
3	CH_2	Me	H	C_6H_6 , [AIBN- Bu_3SnH] 40 min, Δ	31 %
4	CO	Me	OMe	C_6H_6 , [AIBN- Bu_3SnH] 40 min, Δ	0 %

Tableau 5-33

Nous avons montré l'importance du temps d'addition sur le rendement de la réaction. Les conditions doivent être optimisées pour chaque substrat ainsi que pour chaque oléfine. Ceci rend l'utilisation de cette réaction assez lourde d'un point de vue expérimental. Nous n'avons pas réussi à former l'adduit **438** ($\text{X} = \text{CO}$). Comme nous suspicions une réaction secondaire impliquant un transfert d'hydrogène, nous avons décidé d'employer un acrylate substitué afin de remédier à ce problème (Tableau 5-34).

Entrée	X	Y	Conditions	439
1	CH ₂	Br	C ₆ H ₆ , AIBN, acrylate (1,2 éq), Bu ₆ Sn ₂	60 %
2	CH ₂	SnBu ₃	C ₆ H ₆ , AIBN, acrylate (1,2 éq)	59 %
3	CH ₂	Br	C ₆ H ₆ , AIBN, acrylate (3 éq), Bu ₆ Sn ₂	> 70 %
4	CO	Br	C ₆ H ₆ , AIBN, acrylate (3 éq), Bu ₆ Sn ₂	55 %

Tableau 5-34

Nous avons d'abord comparé la réactivité de deux acrylates (Y = Br et Y = SnBu₃) (entrées 1 et 2). Etant donné l'obtention de rendements similaires, nous avons décidé de nous focaliser sur l'utilisation de l'acrylate bromé, dont la synthèse est plus aisée. Les adduits désirés ont été obtenus avec de bons rendements pour l' α -iodocyclodécanone et pour les cycles **293** portant deux fonctions carbonyles. Le protocole de laboratoire est fortement simplifié par rapport à l'utilisation des acrylates **437**. Il n'y a plus d'hydrure d'étain à ajouter lentement, ni de temps d'addition à contrôler pour chaque substrat particulier.

Cette étude nous a permis de mettre en évidence le caractère nucléophile des radicaux en α d'une fonction cétone et par la même occasion, de développer une nouvelle réaction d'addition intermoléculaire de radicaux issus d' α -iodocétones. La généralisation de cette réaction ainsi que son utilité synthétique vont être développées dans le chapitre suivant.