

CHAPITRE 6 : CYCLOADDITION [2+2].

6.1. Introduction.

La seconde étape clé de notre stratégie en vue de la synthèse énantiosélective de cyclobutanones bicycliques est l'étape de cycloaddition [2+2] intramoléculaire entre une oléfine terminale et un cétène ou un cation cétène-iminium. Cette réaction a été longuement étudiée au sein du laboratoire et un rappel bibliographique a été proposé au chapitre 1 de cette thèse.

Ce chapitre décrit les résultats des réactions de cycloadditions intramoléculaires des composés obtenus au chapitre 5.

6.2. Protection de la fonction alcool.

Avant de procéder à la cycloaddition, il est nécessaire de protéger la fonction alcool. Le groupement protecteur que nous avons retenu est le groupement acétate, car celui-ci peut être facilement clivé par la suite.

La protection de la fonction alcool de **rac-104** par un acétate se fait dans le dichlorométhane à 0°C, en présence de chlorure d'acétyle et de pyridine. L'ester **rac-117** est obtenu avec un rendement de 65% après purification par chromatographie sur gel de silice (100% AcOEt) (Schéma 138).

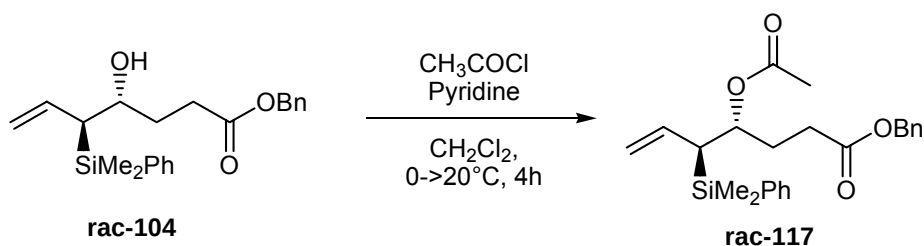


Schéma 138

Le composé **rac-117** est caractérisé en RMN du proton par un singulet à 1,78 ppm correspondant aux protons du groupement acétate. Ce même groupement acétate est caractérisé par deux pics à 21 et 170 ppm en RMN du carbone.

La protection de la fonction alcool de **112** a été réalisée sur un mélange des quatre diastéréoisomères. Il conduit à l'ester correspondant avec un rendement de 65% et sans perte de sélectivité (Schéma 139).

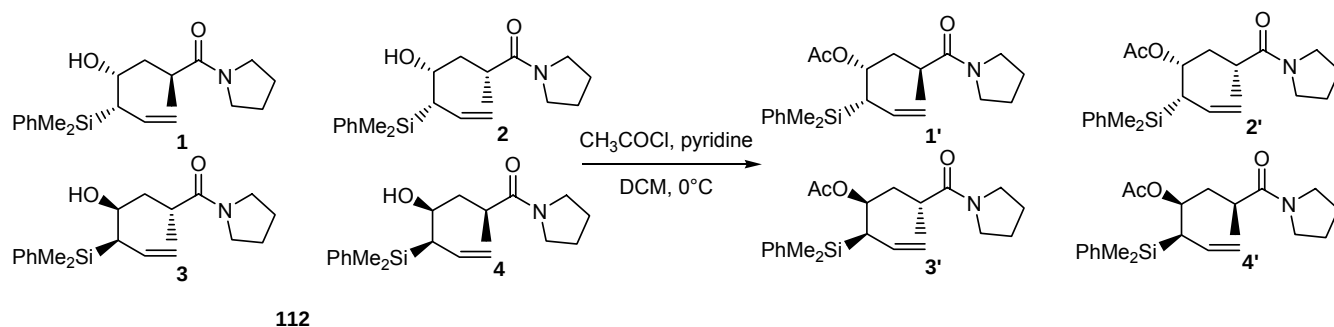
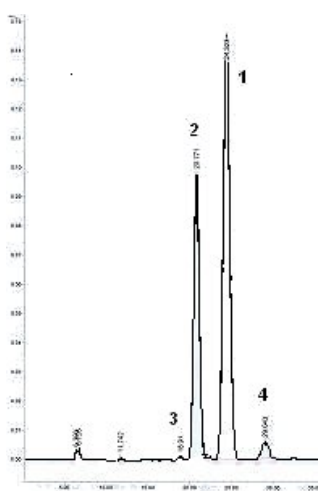
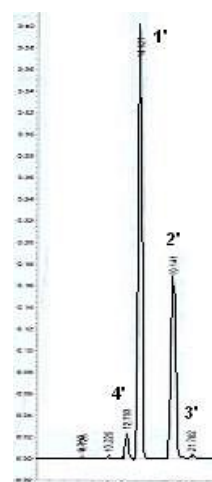


Schéma 139

Les excès énantiomériques ont été mesurés par HPLC (colonne AD – Hexane 97 – 3 *i*-PrOH – 0,8 ml/min – 25°C – 220 nm) et sont identiques pour l'alcool et l'ester.



alcool



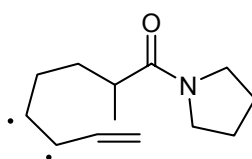
ester

Pic	Surface (%)	Pic	Surface (%)
1	62,2	1'	63,1
2	35	2'	33,5
3	0,3	3'	0,2
4	2,5	4'	3,2

La réaction d'estérification a également été réalisée sur les isomères **108** et **111** énantiomériquement purs.

La différence majeure entre l'ester et l'alcool en RMN du proton est la présence d'un singulet caractérisant le méthyle de l'acétate à 1,76 ppm.

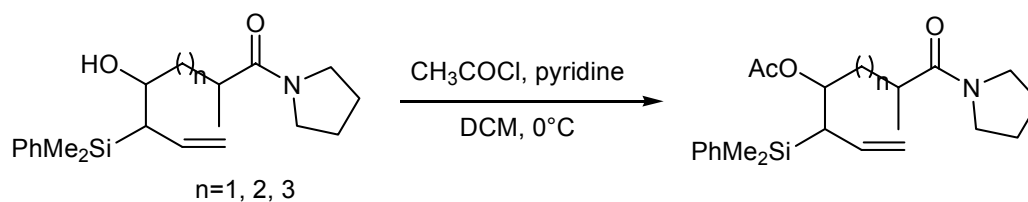
Le spectre de masse montre la présence d'un pic à 386 Th en ionisation chimique ; ce pic correspond à la perte d'un groupement méthyle. On observe également un pic à 415 Th : il s'agit d'un adduit qui correspond au produit ($2 \times \mathbf{118} + \text{H}$) (Schéma 140).



118

Schéma 140

Les composés **119** (mélange des quatre diastéréoisomères) et **120** (mélange des quatre diastéréoisomères) ont également été protégés dans les mêmes conditions que pour **112**, avec des rendements acceptables et sans perte de sélectivité (Tableau 34).



Entrée	Réactif	n	Produit	Rendement
1	112	1	121	65%
2	119	2	122	51%
3	120	3	123	65%

Tableau 34

6.3. Résultats de la cycloaddition [2+2].

6.3.1. Cétènes.

Le seul candidat précurseur de cétène est **117**. La fonction ester de ce composé doit être déprotégée avant la cycloaddition.

6.3.1.1. Hydrolyse de l'ester benzylique

De nombreuses méthodes décrites dans la littérature permettent la déprotection des esters benzyliques.

* La plus connue est certainement l'hydrogénation en présence d'un catalyseur au Pd/C. Cette méthode est à éviter dans notre cas étant donné la présence d'une oléfine terminale.¹¹⁸

* Les hydrolyses acide ou basique sont également à proscrire à cause du risque d'élimination de Peterson entre le groupement silylé et l'acétate. En effet, une hydrolyse basique au NaOH conduit à un mélange du produit d'hydrolyse de l'acétate et du produit résultant de l'élimination de Peterson.

* Une autre méthode de déprotection des esters se base sur le « principe des acides et bases durs et mous ». C'est le cas par exemple en présence de trihalogénure d'aluminium, nucléophile dur qui a une grande affinité pour l'oxygène et qui va se coordonner à l'oxygène du groupement carbonyle, de façon à libérer le cation benzylique. Ce cation étant mou, il sera piégé par un nucléophile mou, par exemple un thiol, un dérivé de l'anisole ou de l'aniline (Schéma 141).¹¹⁹

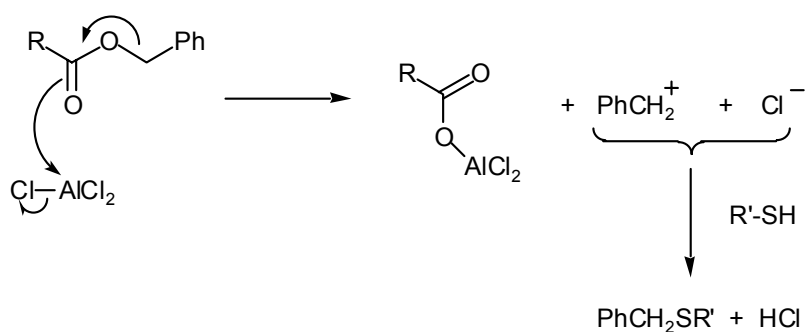


Schéma 141

La déprotection de l'ester benzylique **117** en présence de 3 équivalents de trichlorure d'aluminium et de 6 équivalents d'anisole conduit, après purification à l'acide désiré mais avec un faible rendement.

* Nous citerons également l'emploi de l'iodure de triméthylsilyle (TMSI) qui agit comme un système bifonctionnel se composant d'un acide dur, le silicium, et d'un nucléophile mou, l'iodure. L'atome de silicium réagit très bien avec les composés organiques possédant un oxygène (base dure), formant une liaison Si-O très forte. L'iodure agit ensuite comme un nucléophile mou dans une réaction de déplacement qui clive la liaison oxygène-groupe alkyle avec formation d'un iodure d'alkyle (Schéma 142)¹²⁰

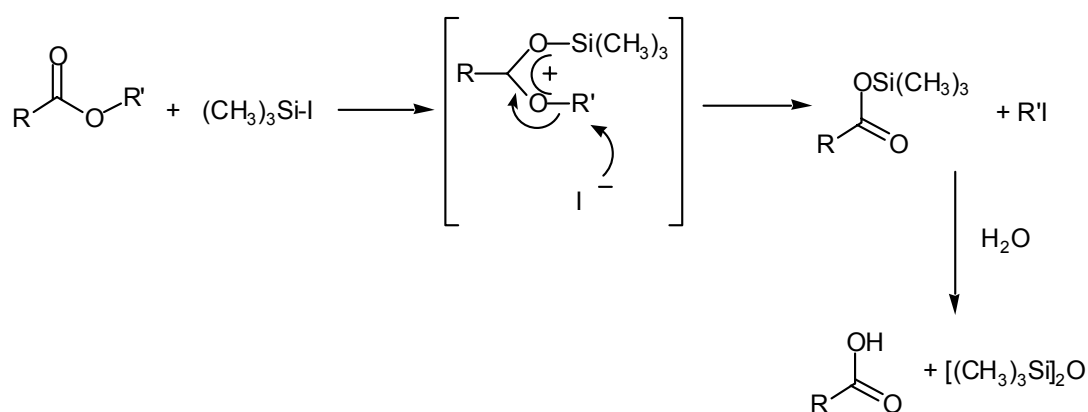


Schéma 142

Le clivage des esters par l'iodure de triméthylsilyle est plus rapide pour les esters benzylique et *tert*-butylique, ce qui permet de cliver ces esters sélectivement en présence d'esters méthyliques, éthyliques et *isopropyliques* à 25°C. L'iodure de triméthylsilyle n'affecte pas non plus les doubles liaisons, les cétones, thioethers, amines et amides.

L'hydrolyse de l'ester benzylique **117** en présence de TMSI, quelles que soient les conditions utilisées, a chaque fois abouti à la dégradation du produit de départ.

* Nous avons ensuite testé l'hydrolyse de l'ester **117** en présence d'un nucléophile mou, l'anion phénylsélénolate¹²¹ : quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées, on récupère le produit de départ ainsi que des produits de dégradation.

* L'hydrolyse en présence de tribromure de bore, acide de Lewis dur, connu pour cliver de façon douce des esters dans les peptides,¹²² conduit également à la dégradation du produit de départ.

6.3.2. Sels de cétène-iminium.

6.3.2.1. $n=1$.

6.3.2.1.1. Cycloaddition en série racémique

La première étape de la réaction de cycloaddition [2+2] conduit à l' α -triflylénamine. Celle-ci s'ionise spontanément en cation cétène-iminium (Schéma 143).¹²³ Ce dernier subit ensuite la cycloaddition selon le mécanisme décrit précédemment (§1.2.1.2).

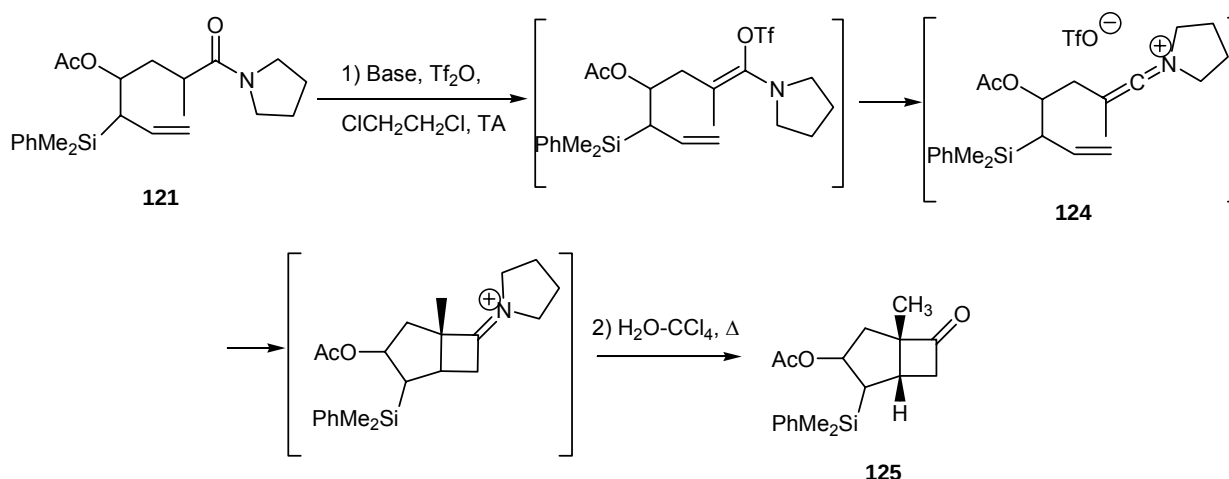
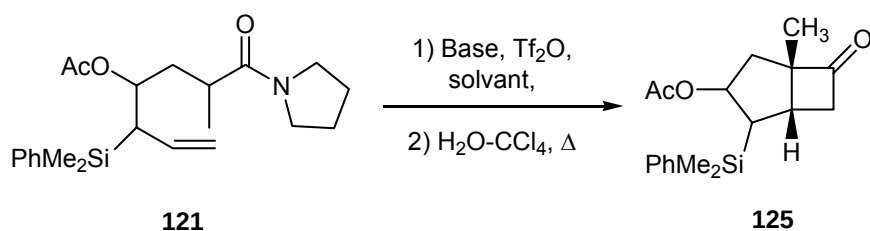


Schéma 143

En pratique, **121** et la base sont dissous dans le solvant et une solution d'anhydride triflique est ajoutée goutte à goutte à température ambiante. La solution est agitée un certain nombre d'heures à température ambiante ou à reflux du solvant, puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans un mélange eau-tétrachlorure de carbone afin d'hydrolyser la fonction iminium.

Le tableau 35 présente les différentes conditions réactionnelles testées et les résultats obtenus au départ d'un mélange d'isomères de **121**.



Entrée	n _{éq} 121	base	n _{éq} base	n _{éq} Tf ₂ O	Solvant, T	temps	rendement	% élimination
1	1	DTMP	1,2	1,05	CH ₂ Cl ₂ , TA	7h addi, 16h agit	12%	15%
2	1	DTMP	1,2	1,05	CH ₂ Cl ₂ , Δ	7h addi, 1 sem agit	12%	85%
3	1	DTMP	1,2	1,05	ClCH ₂ CH ₂ Cl, Δ	7h addi, 18h agit	36%	45%
4	1	Collidine	1,2	1,05	ClCH ₂ CH ₂ Cl, TA	7h addi, 17h agit	25%	18%
5	1	Collidine	1,2	1,05	ClCH ₂ CH ₂ Cl, TA	3h addi	51%	20%
6	1	Collidine	1,2	1,05	ClCH ₂ CH ₂ Cl, TA	20 min addi	47%	10%
7	1	Collidine	1,2	1,05	ClCH ₂ CH ₂ Cl, TA	20 min addi, 1h agit	52%	20%

Tableau 35

On constate que la di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (DTMP) est probablement trop encombrée pour déprotoner **121**, car les rendements pour les entrées 1, 2 et 3 sont faibles. Lorsque l'on passe à la 2,4,6-collidine, les rendements augmentent (entrées 4 et 5).

On constate également chaque fois la présence d'un produit secondaire résultant d'une élimination de Peterson. Cette réaction secondaire semble moins rapide que la cycloaddition, car, quand les temps d'addition et d'agitation diminuent, les rendements en cycloadduit augmentent et les rendements en produit d'élimination diminuent (entrées 4 à 7). Le rendement maximum est obtenu pour une période d'addition de 20 minutes, suivie d'une heure d'agitation avant évaporation et hydrolyse. A ce stade, la réaction n'est pas complète, mais si on laisse réagir plus longtemps, on forme plus de produit secondaire.

Le produit d'élimination de Peterson a été purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éther éthylique 1 – 1 cyclohexane), puis analysé par RMN du proton. On

observe un mélange 30-70 des isomères *cis* et *trans*. L'isomère *trans* se caractérise par un doublet de triplet à 5,63 ppm (H5), un doublet de doublet à 6,06 ppm (H4), un doublet de doublet de doublet à 6,25 ppm (H3) et deux doublets de doublets à 5,07 et 4,94 ppm (H2 et H1) ; tandis que l'isomère *cis* est caractérisé par un doublet de triplet à 5,40 ppm (H5'), un doublet de doublet à 6,02 ppm (H4'), un doublet de doublet de doublet à 6,63 ppm (H3') et deux doublets de doublets à 5,16 et 5,08 ppm (H2' et H1'). En RMN du carbone, le carbone b sort à 136,8 ppm, tandis que le carbone b' sort à 131,95 ppm (Schéma 144).

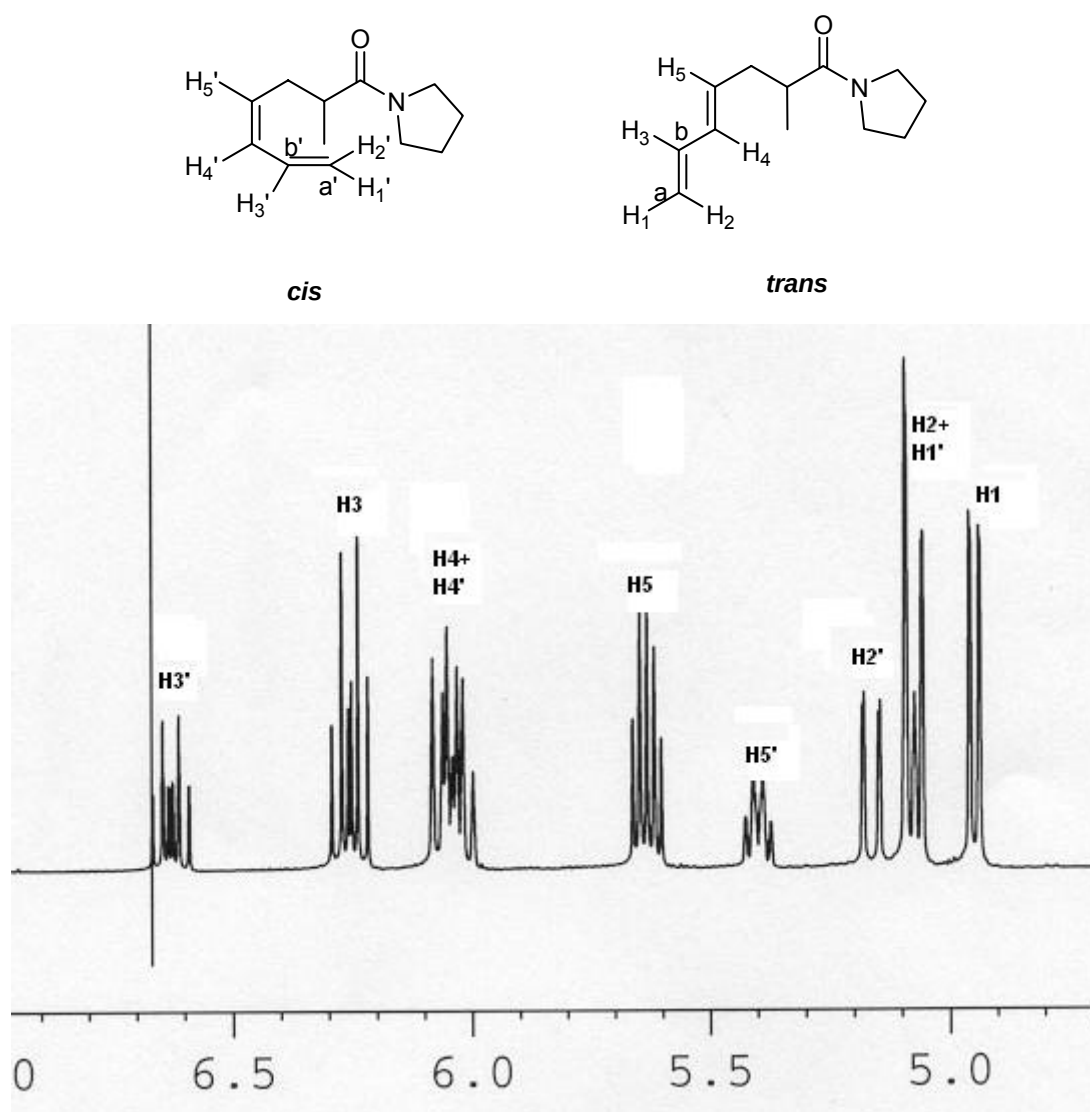


Schéma 144

Le produit **125** est quant-à-lui caractérisé en RMN du proton par un doublet de doublet de doublet à 2,63 ppm, caractéristique du proton en tête de pont. Les protons en α du carbonyle sortent sous forme de doublet de doublet respectivement

à 3,07 et 3,14 ppm. On observe également un doublet de doublet à 5,44 ppm, correspondant au proton au pied de l'acétate.

En RMN du carbone, le carbonyle de la cyclobutanone sort à 216,5 ppm, tandis que le carbone quaternaire sort à 71 ppm.

L'analyse de masse en impact électronique nous confirme la présence du produit par l'apparition du pic moléculaire à 316 Th, ainsi qu'un pic à 274 Th correspondant à la perte du fragment cétène. La perte de ce fragment est très caractéristique des cyclobutanones (Schéma 145).

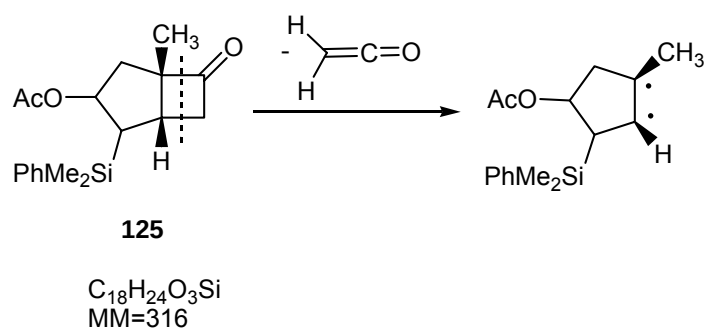


Schéma 145

De même, l'infra-rouge nous montre la présence de la cyclobutanone grâce à une bande très caractéristique à 1777 cm^{-1} . Le cyclobutaniminium quant à lui sortirait à 1740 cm^{-1} .

6.3.2.1.2. Cycloaddition en série asymétrique

La réaction de cycloaddition a été réalisée au départ de l'isomère **108** énantiomériquement pur : deux cycloadduits diastéréoisomères sont obtenus (Schéma 135).

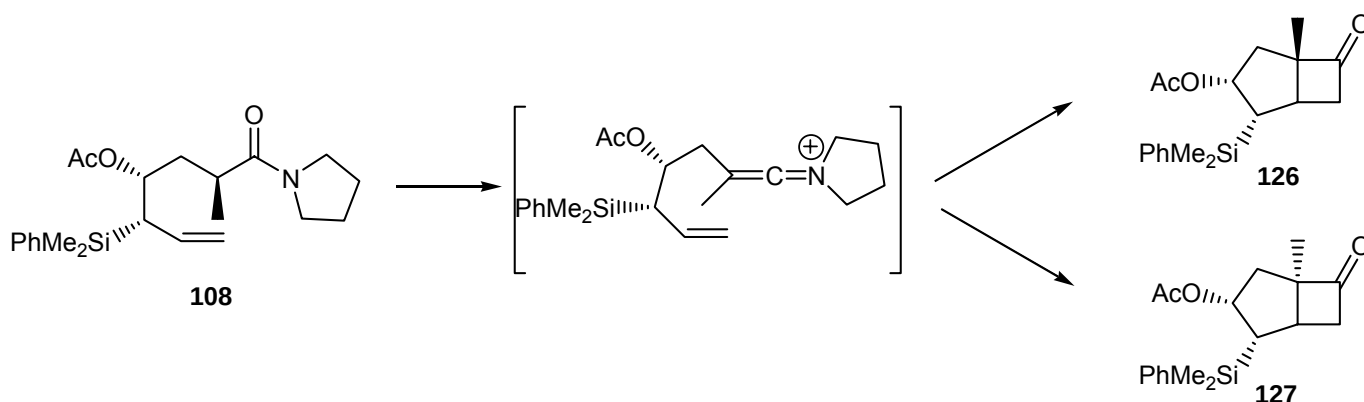


Schéma 135

La sélectivité *endo/exo* de la réaction a été mesurée par HPLC chirale (Colonne OD-H – Hexane 99 – 1 *i*PrOH – 1 ml/min – 25°C – 220 nm). Les produits **126** et **127** sont obtenus dans un rapport 87/13, caractéristique de la sélectivité *endo/exo* de la réaction de cycloaddition [2+2].

L'attribution des pics a été réalisée grâce à l'analyse des effets NOE en RMN du proton. En effet, pour l'isomère majoritaire, la raie correspondant au proton en tête de pont accuse une augmentation d'intensité de 5% lors de l'irradiation des protons méthyles, et aucune variation d'intensité n'est observée lors de l'irradiation du proton au pied du groupement silicium. Nous en avons déduit que l'isomère majoritaire correspondait à **126**.

Ces observations sont en accord avec les calculs *ab initio* réalisés par J-M. Adam *et al* (Schéma 146 ; voir aussi §1.4, chapitre 1).²¹

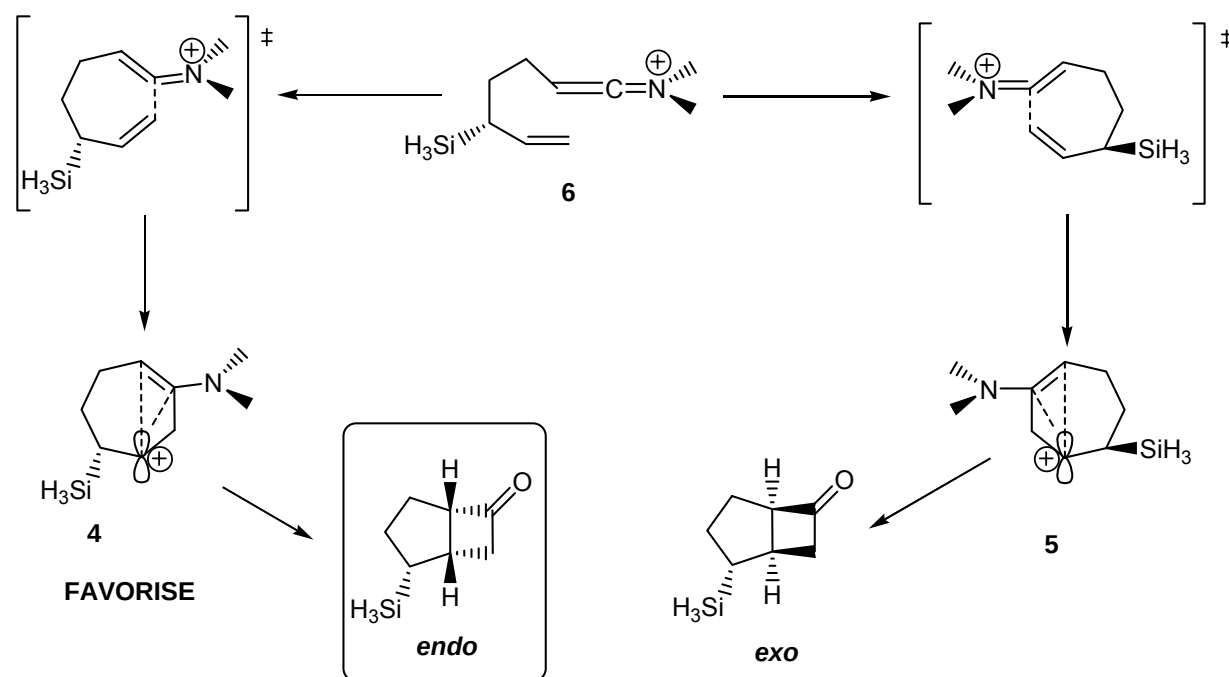


Schéma 146

La présence d'un substituant méthyle n'a donc pas d'influence sur la nature de l'état de transition favorisé.

Nous avons tenté de séparer les deux cycloadduits isomères par HPLC préparative, mais les produits sont très sensibles et se décomposent dans les conditions de la séparation.

Afin de vérifier si la sélectivité *endo/exo* était identique quel que soit l'isomère de départ, la réaction de cycloaddition a été menée au départ d'un mélange des quatre

amides diastéréoisomères. On obtient quatre cycloadduits isomères **126**, **127**, **128** et **129** (Schéma 135).

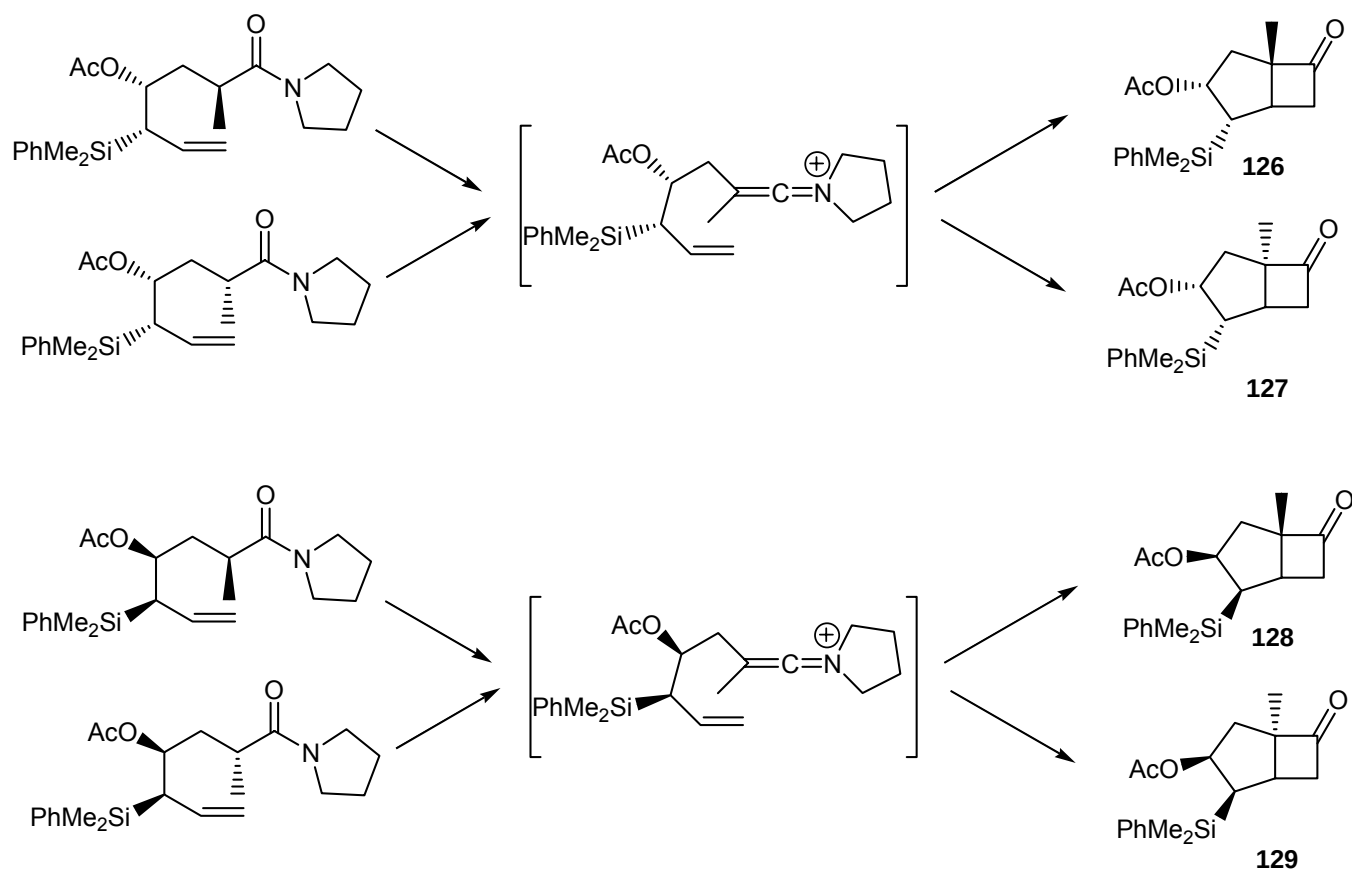


Schéma 135

Le rapport **126** : **127** est de 87/13 et celui **128** : **129** vaut 86/14, ce qui démontre que la sélectivité *endo-exo* est la même quel que soit l'isomère de départ.

6.3.2.2. 6/4.

La réaction de cycloaddition du composé **122** (mélange de quatre isomères) n'a été réalisée qu'une seule fois, en raison de la faible quantité de produit dont nous disposions. L'anhydride triflique a été ajouté sur une période de 7 minutes au mélange **122**–collidine dans le dichloroéthane à température ambiante, puis la solution a été agitée pendant 1h avant évaporation et hydrolyse. Malgré ce temps d'addition très court, on observe déjà la présence majoritaire du produit d'élimination

de Peterson (Schéma 147). On obtient néanmoins le cycloadduit **130** avec un rendement de 23%.

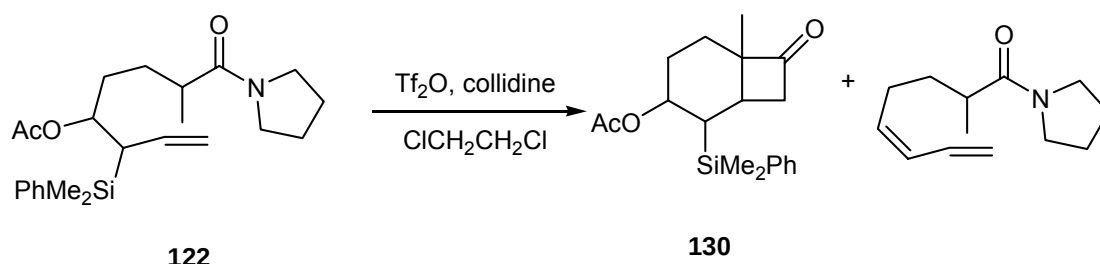


Schéma 147

Les caractéristiques RMN et infra-rouge du produit **130** sont similaires à celles du composé **125**. On observe la présence du pic moléculaire à 315 Th après une GC/masse. On observe également le pic dû à la perte du fragment cétène à 288 Th. La sélectivité *endo-exo* de la cycloaddition est déterminée par HPLC : elle est de 69/31 en faveur de l'isomère *endo*

Lorsque l'on compare la sélectivité de la cycloaddition pour les composés **125** et **130**, on observe à nouveau une diminution de la sélectivité avec l'allongement de la chaîne carbonée. Il s'agit toujours d'un effet entropique : plus la chaîne est longue, plus le nombre de cations homoallyliques est grand et plus il est difficile de les différencier.

Shim et Kim ont également réalisé la synthèse de la 6-méthyl-bicyclo[4.2.0]octan-7-one, mais en l'absence d'un substituant silylé sur la chaîne carbonée (Schéma 148).¹²⁴ Le rendement obtenu est de 33% et la sélectivité *endo/exo* est de 5,2/1. Dans ce cas, c'est l'induction 1,3 entre le méthyle et le groupement alcoxy qui dirige la sélectivité.

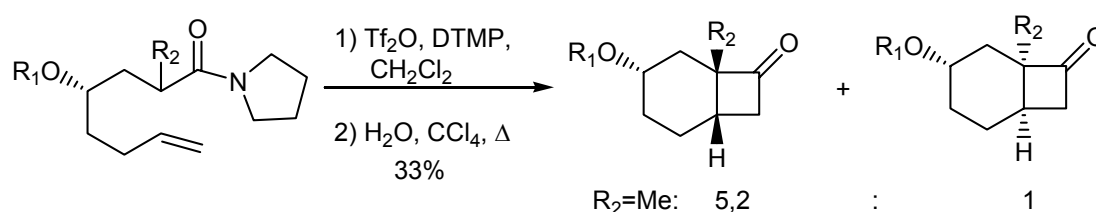


Schéma 148

Les auteurs proposent un modèle permettant de prédire la sélectivité de la réaction de cycloaddition [2+2] pour les bicyclo[4.2.0]octan-7-ones. Dans ce modèle, Shim et Kim se basent sur un mécanisme par étapes, et comparent les deux états de transition de forme chaise TS₁ et TS₂ (Schéma 149). On constate aisément que l'état de transition TS₂ est défavorisé par rapport à TS₁ pour des raisons stériques ; l'état de transition TS₁ conduit à l'isomère *endo*.

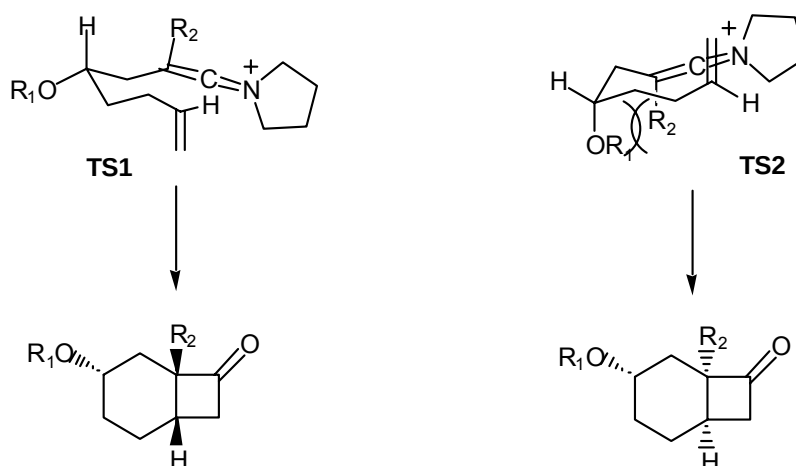
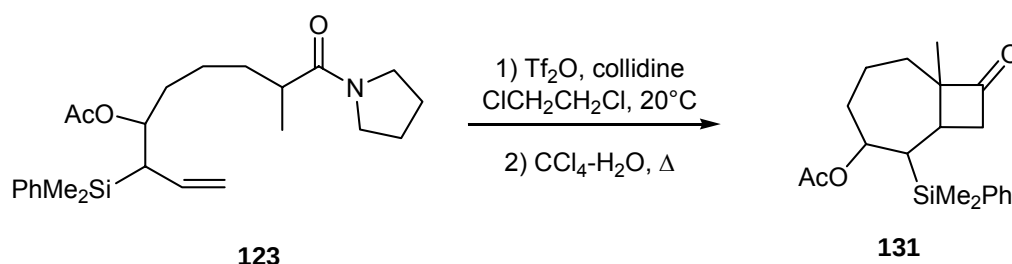


Schéma 149

6.3.2.3. $n=3$.¹

Dans le cas du composé **123** (mélange de quatre isomères), la réaction secondaire d'élimination de Peterson est encore plus rapide que dans les cas précédents et la réaction de cycloaddition est un peu plus lente à cause de l'encombrement stérique dû à la taille du cycle. Les différents essais effectués sont présentés dans le tableau 36.

¹ Cette partie du travail a été réalisée par Xavier Huart, lors de son mémoire de graduat.



Entrée	Temps d'addition Tf_2O	Rendement	Remarque
1	3h	0%	100% produit de Peterson
2	1h30	3%	>90% produit de Peterson
3	1h + 1h agitation	16%	Peu de produit d'élimination + produit de départ

Tableau 36

A la vue du tableau 36, on constate que le meilleur rendement est obtenu pour un temps d'addition d'une heure, suivi d'une heure d'agitation. Un temps d'addition plus court ne permet pas la formation du cycloadduit, tandis qu'un temps de réaction plus long favorise l'élimination de Peterson.

En ce qui concerne les sélectivités, celles-ci ont été déterminées par HPLC sur colonne chirale AD en phase inverse. La sélectivité est de 59/41 en faveur de l'isomère *endo*. Ce résultat confirme donc notre hypothèse selon laquelle la sélectivité de la réaction de cycloaddition diminue avec la longueur de la chaîne à cause d'un effet entropique.

Les caractéristiques analytiques du cycloadduit sont semblables à celles obtenues pour les homologues inférieurs. Toutefois, la présence de **131** est confirmée par l'observation d'un pic à 329 Th en ionisation chimique ; ce pic correspond à la perte d'un méthyle. On observe également un pic à 287 Th correspondant à la perte du fragment cétène.