

CHAPITRE IV :
Les allylsilanes substitués
pour la synthèse d' α -méthylène- γ -
butyrolactones variées et/ou bicycliques.

Les α -méthylène- γ -butyrolactones obtenues jusqu'à présent sont très simples et ne portent qu'un substituant en position γ . Afin d'élargir l'intérêt de notre approche, nous nous sommes tournés vers la synthèse des allylsilanes substitués **377** et **737** (Schéma IV-1). Ce sont des intermédiaires clefs pour la synthèse des α -méthylène- γ -butyrolactones **732** et **734** substituées en β et en γ . En effet, en appliquant une réaction π - π intramoléculaire aux composés **735**, nous génèrerions les systèmes bicycliques **734** (voir chapitre V). De cette manière, nous aurions accès à des composés complexes et variés, plus proches des produits naturels qui nous intéressent.

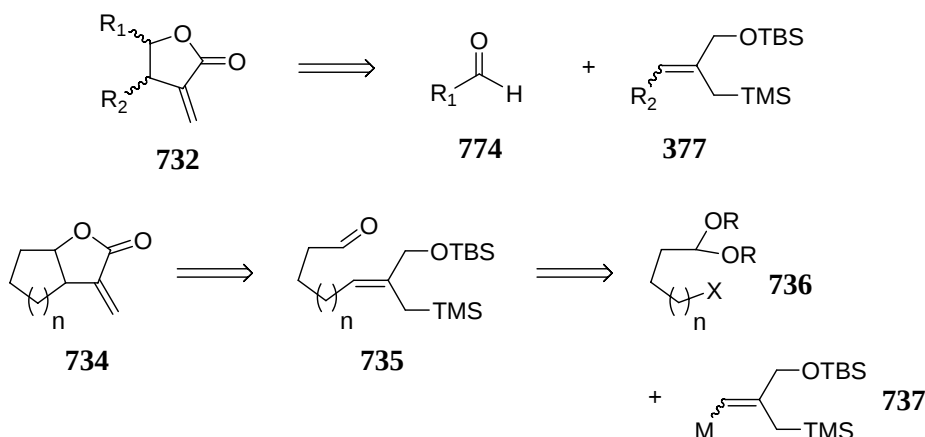


Schéma IV-1

Les deux types d'allylsilanes substitués **377** et **737** constituent donc la cible principale de la deuxième partie de notre thèse. Nous présenterons tout d'abord les différentes voies qui ont déjà été utilisées pour obtenir ce genre de composé.

Ensuite, nous développerons notre approche et discuterons des résultats au niveau sélectivité et au niveau mécanistique.

IV.1. Les méthodes de synthèse des allylsilanes substitués

Les allylsilanes substitués **377** n'ont été que très peu utilisés. Toutefois, ils pourraient facilement être obtenus à partir des esters α,β -insaturés **775** correspondants (Schéma IV-2). Ces derniers ont été produits de plusieurs manières que nous allons présenter dans cette partie. Quant aux allylsilanes **377** eux-mêmes, ils ont été assemblés par différentes méthodes de carbométallation des alcynes.

IV.1.1. La réaction [2+2] des éthers-oxydes acétyléniques

Dès les années soixante²⁵⁰, il était connu que les éthers-oxydes acétyléniques **776** réagissaient en cycloaddition [2+2] avec les aldéhydes, en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Schéma IV-3). Les esters acryliques substitués **777** sont obtenus avec une parfaite sélectivité au niveau de la double liaison.

²⁵⁰ Vieregge, H.; Schmidt, H.M.; Renema, J.; Bos, H.J.T.; Arens, J.F. *Rec. Trav. Chim.* **1966**, 929-951.

cycloaddition est réalisée en présence de TiCl_4 , à basses températures, et fournit les esters α,β -insaturés **786-793** avec des rendements moyens à très bons (Schéma IV-4 – Tableau IV-1). Il faut remarquer que l'utilisation d'une cétone ou d'un chlorure d'acide donne un rendement plus faible (entrées 6 à 8) et un mélange 50/50 des oléfines tétrasubstituées (entrées 7 et 8).

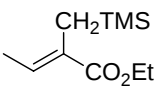
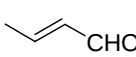
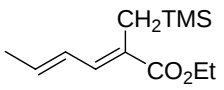
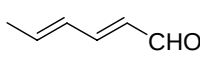
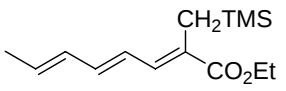
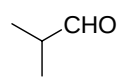
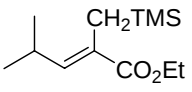
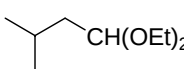
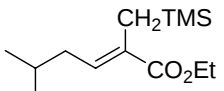
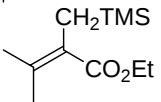
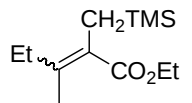
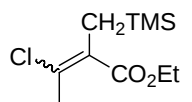
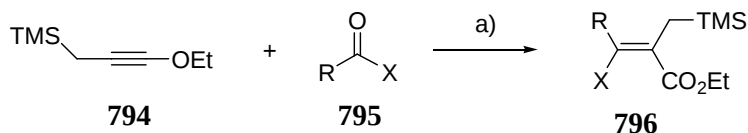
Entrée	Réactif		Produit		Rdt (%)
1	$\text{CH}_3\text{-CHO}$	778		786	70
2		779		787	80
3		780		788	88
4		781		789	67
5		782		790	75
6		783		791	50
7		784		792	40
8		785		793	50

Tableau IV-1

**Schéma IV-4** - Réactifs et conditions :

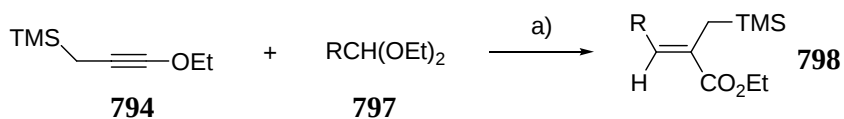
a) **794** (1 éq.), RC(O)X (1 éq.), TiCl_4 (0.75 éq.), DCM, -60°C 5 min. puis -60 à 0°C 5 min. puis 0°C 15 min.

De manière surprenante, la condensation de **794** avec un acétal conduit aussi au produit attendu (entrée 5). Après quelques études supplémentaires²⁵², le groupe de Miginiac a découvert que cette "cycloaddition" [2+2] est en fait plus efficace et plus générale avec les acétals qu'avec les aldéhydes ou les cétones correspondantes.

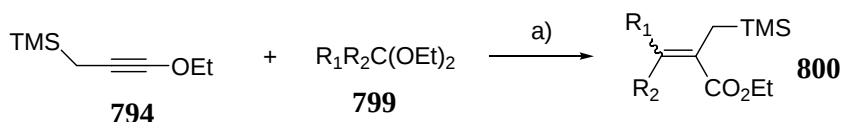
Ainsi, en utilisant les (a)cétals comme substrats et en employant les mêmes conditions réactionnelles, on obtient une grande variété d'esters acryliques substitués **798** et **800** (Schéma IV-5). A titre de comparaison, les rendements obtenus avec les dérivés carbonyles correspondants (aldéhyde ou cétone) sont indiqués entre parenthèses. Malheureusement, à partir des cétals **799**, la sélectivité est très faible et les esters α,β -insaturés sont obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques *Z/E*.

Lors de l'utilisation du diméthyl-acétal **801**, on peut remarquer la formation de deux esters α,β -insaturés.

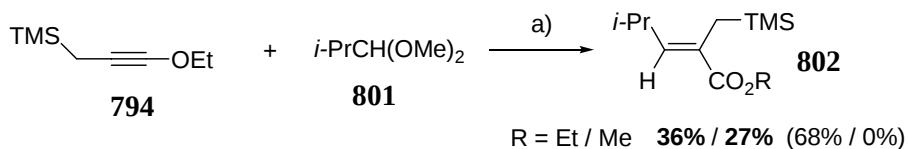
²⁵² Pornet, J.; Rayadh, A.; Miginiac, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5479-5482.



R = CH ₃	81% (70%)	MeOCH ₂ C≡C	39% (-----)
CH ₃ CH=CH	84% (80%)	PhC≡C	48% (-----)
<i>n</i> -Pr	78% (-----)	<i>n</i> -BuC≡CCH ₂	50% (-----)
<i>i</i> -Pr	75% (68%)	Cl(CH ₂) ₄	70% (-----)
CH ₂ =CHCH ₂	48% (-----)	Ph	67% (-----)



R ₁ = R ₂ = CH ₃	92% (50%)
R ₁ = CH ₃ R ₂ = Et	82% 60/40 (40%)
R ₁ = R ₂ = Et	67% (41%)
R ₁ = CH ₃ R ₂ = ClCH ₂	70% 65/35 (43%)
R ₁ = Ph R ₂ = CH ₃	44% 62/38 (-----)

**Schéma IV-5** - Réactifs et conditions :

a) **794** (1 éq.), acétal (1 éq.), TiCl₄ (0.75 éq.), DCM,
-60 °C 5 min. puis -60 à 0°C 5 min. puis 0 °C 15-30 min.

Ce résultat suggère que la réaction transiterait par un intermédiaire de type **803** (Schéma IV-6). Dans ce cas précis, la réaction pourrait évoluer à partir du groupe éthoxy- ou méthoxy- vers l'un ou l'autre des produits **804** ou **805**.

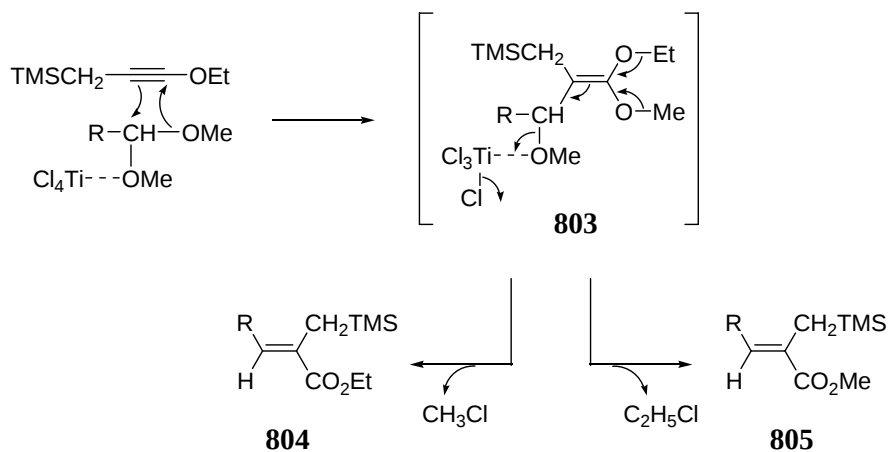


Schéma IV-6

IV.1.2. La réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth (EHW)

Le groupe de Hoffmann fut le premier à utiliser le phosphonate **806** pour la synthèse d'esters acryliques substitués²⁵³. Ce phosphonate a été formé *in situ* par l'addition d'iodométhyltriméthylsilane sur l'anion du triéthylphosphonoacétate **719** dans le diméthoxyéthane (Schéma IV-7). Ensuite, la même opération est répétée avec l'acétaldéhyde pour former l'ester α,β -insaturé **807**.

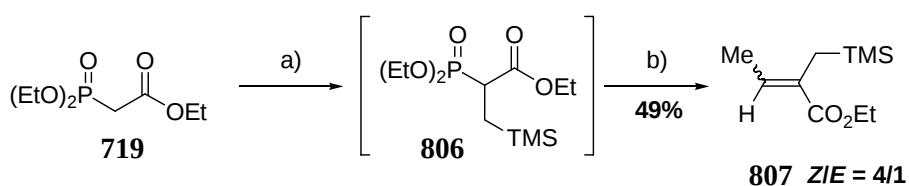


Schéma IV-7 - Réactifs et conditions :

- a) 1. NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C 2. TMSCH₂I (1.2 éq.), 0 °C puis 70 °C, 3h
 b) 1. NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C 2. MeCHO (1.2 éq.), 0 °C puis t.a., 3h

²⁵³ Henning, R.; Hoffmann, H.M.R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2305-2308.

Un peu plus tard, une méthode sans solvant a également été mise au point pour la synthèse du phosphonate **806**²⁵⁴.

En utilisant du chlorométhyltriméthylsilane et de l'iodure de sodium en présence de carbonate de potassium, le phosphonate peut être alkylé avec un bon rendement (Schéma IV-8). Cependant, le temps de réaction est fort long.

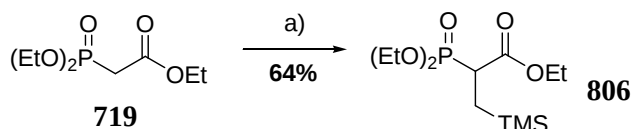


Schéma IV-8 - Réactifs et conditions :

a) K₂CO₃ (2 équ.), TMSCH₂Cl (1.2 équ.), NaI (0.5 équ.), 60 °C, 8 jours

La méthode utilisant le diméthoxyéthane comme solvant est la plus usitée par les quelques groupes qui ont employé ce phosphonate, soit *in situ*, soit en phase pure pour la synthèse d'esters acryliques substitués. Le rapport des isomères *Z* et *E* varie en fonction de l'aldéhyde et du solvant utilisés lors de la réaction d'EHW avec, dans tous les cas, une préférence pour l'isomère *Z* (Schéma IV-9).

- Au départ des aldéhydes-esters **808**, le groupe de Hoffmann²⁵⁵ a généré les allylsilanes **809** avec un rapport *Z/E* assez constant. [1]
- A partir de l'aldéhyde-acétal **810**, les allylsilanes obtenus par le groupe de Kuroda²⁵⁶ ont été séparés par chromatographie sur silice et ont été obtenus séparément dans un rapport de 3/1. [2]

²⁵⁴ Kirschleger B.; Queignec, R. *Synth. Commun.* **1986**, 926-928.

²⁵⁵ Hoffmann, H.M.R.; Rabe, J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3849-3859.

²⁵⁶ Kuroda, C.; Shimizu, S.; Satoh, J.Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 286-288.

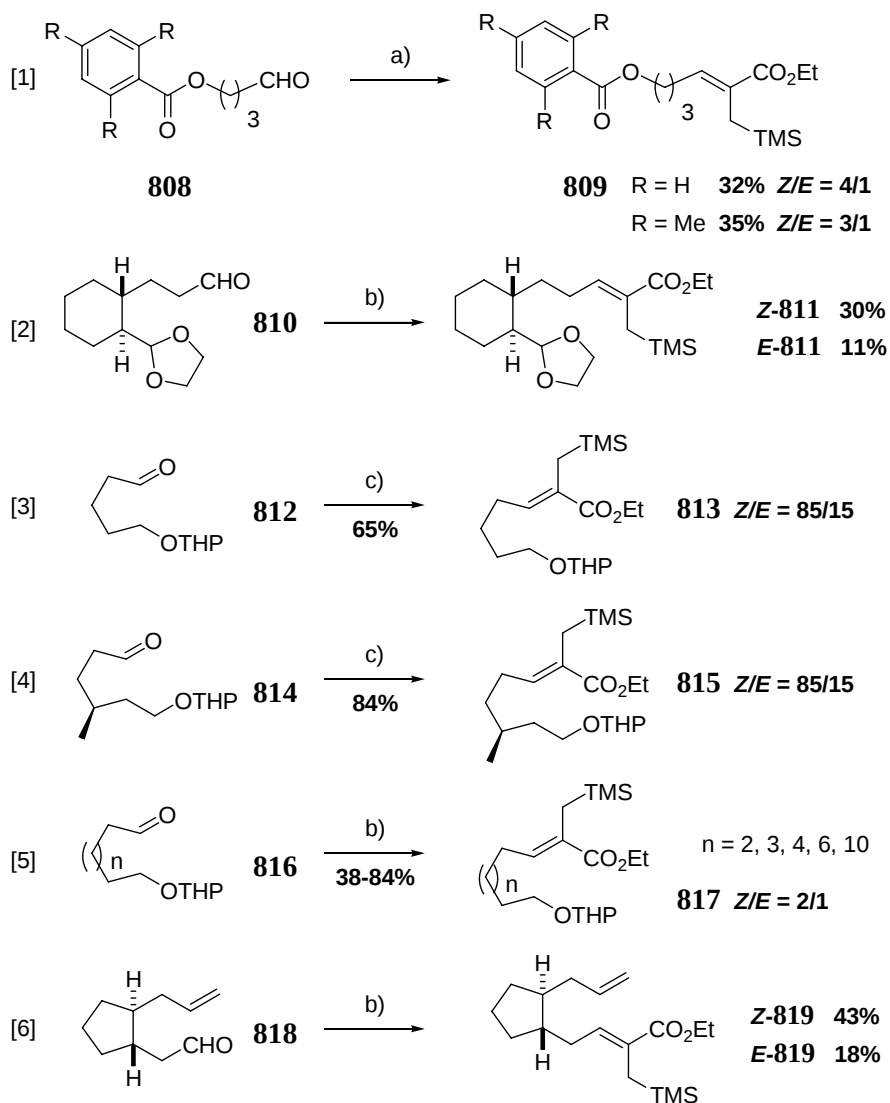


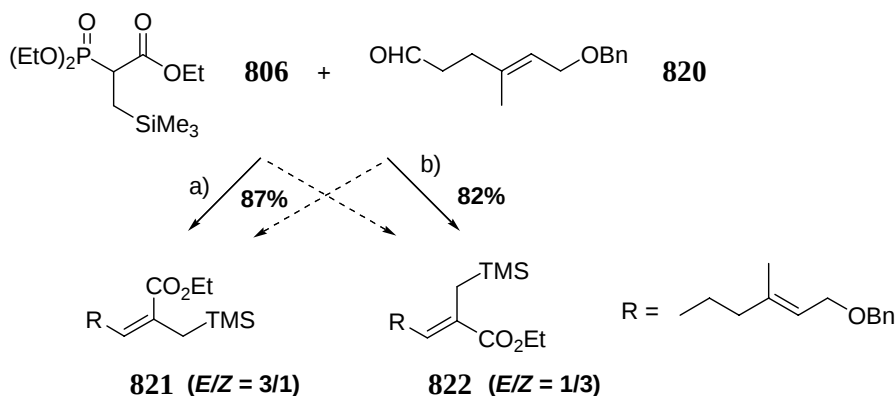
Schéma IV-9 - Réactifs et conditions :

- a) 1. $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ **719** (1 éq.), NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C
2. TMSCH_2I (1.1 éq.), 70 °C, 4h
3. NaH (1.1 éq.), 0 °C puis t.a.
4. aldéhyde (1 éq.), 0 °C puis t.a., 16h
- b) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2(\text{CH}_2\text{TMS})\text{CO}_2\text{Et}$ **806** (1 éq.), NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C puis t.a., 16h
- c) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2(\text{CH}_2\text{TMS})\text{CO}_2\text{Et}$ **806** (1 éq.), NaH (1.1 éq.), THF, 0 °C puis t.a., 16h

- Les aldéhydes-acétals **812** et **814** ont également été utilisés²⁵⁷ dans la réaction d'EHW et les allylsilanes ont été isolés avec un bon rapport de 85:15. Cette fois, le THF a été employé comme solvant. [3] et [4]

Par contre, en utilisant les conditions de Hoffmann (dans le DME), le groupe de Kuroda²⁵⁸ n'a obtenu qu'un rapport <3/1. [5] et [6]

Lors de leur synthèse totale du copalol²⁵⁹, Coates *et al.* ont montré l'influence de la base employée pour la déprotonation du phosphonate **806**. Au départ de l'aldéhyde **820**, l'utilisation de NaH à température ambiante conduit préférentiellement à l'isomère *Z* **822** (Schéma IV-10). A l'inverse, lorsque le KH et l'éther-couronne 18-C-6 sont employés à -78 °C, c'est l'isomère *E* **821** qui est obtenu majoritairement. Les rapports E/Z restent cependant bien modestes.



²⁵⁷ a) Giguere, R.J.; Duncan, S.M.; Bean, J.M.; Purvis, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6071-9074.

b) Giguere, R.J.; Tassely, S.M.; Rose, M.I. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4577-4580.

²⁵⁸ a) Kuroda, C.; Ohnishi, Y.; Satoh, J.Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2613-2616.

b) Kuroda, C.; Inoue, S.; Takemura, R.; Satoh, J.Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 521-526.

c) Kuroda, C.; Nogami, H.; Ohnishi, Y.; Kimura, Y.; Satoh, J.Y. *Tetrahedron* **1997**, 53, 839-858.

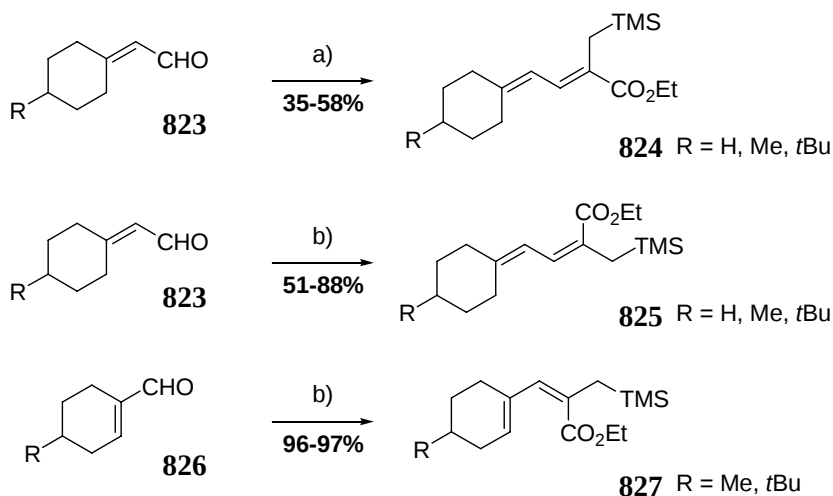
d) Kuroda, C.; Anzai, S. *Chem. Lett.* **1998**, 875-876.

²⁵⁹ Yee, N.K; Coates, R.M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4598-4608.

Schéma IV-10 - Réactifs et conditions :

- a) 1. phosphonate (1 éq.), KH (1.1 éq.), THF, 0 °C, 1.5h puis 18-crown-6 (6 éq.)
 2. aldéhyde (1.1 éq.), THF, -78 °C, 6h puis t.a., 30 min.
 b) 1. phosphonate (1 éq.), NaH (1.1 éq.), THF, 0 °C, 1.5h
 2. aldéhyde (1.1 éq.), THF, 1h

Au départ des aldéhydes α,β -insaturés, le choix des substituants présents sur l'atome de phosphore du phosphonate est primordial pour contrôler la sélectivité du produit formé²⁶⁰ (Schéma IV-11). En effet, avec le diéthoxyphosphonate **806**, les aldéhydes **823** sont transformés en allylsilanes correspondants **824** exclusivement Z, avec des rendements moyens. A l'inverse, avec le diphénoxyphosphonate **828**, l'isomère E est formé sélectivement (**825** et **827**). Les rendements sont excellents lorsque les aldéhydes **826**, possédant une double liaison C-C endocyclique, sont utilisés.

**Schéma IV-11** - Réactifs et conditions :

- a) (EtO)₂POCH₂(CH₂TMS)CO₂Et **806** (1.6 éq.), NaH (1.8 éq.), DME, 0 °C puis t.a., 14h
 b) (PhO)₂POCH₂(CH₂TMS)CO₂Et **828** (1.4 éq.), NaH (1.7 éq.), THF, -60 °C, 4h puis t.a., 12h

²⁶⁰ a) Kuroda, C.; Koshio, H. *Chem. Lett.* **2000**, 962-963.

b) Kuroda, C.; Kasahara, T.; Akiyama, K.; Amemiya, T.; Kunishima, T.; Kimura, Y. *Tetrahedron* **1997**, 53, 839-858.

Enfin, le groupe de Omura a développé une méthode originale pour obtenir exclusivement l'isomère Z^{261} . Après avoir effectué la réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth, l'ester **830**, obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères Z/E dans un rapport 3/1, est transformé en chlorure d'acide correspondant **831** (Schéma IV-12). De façon remarquable, ce dernier a alors été obtenu sous la forme du seul isomère Z .

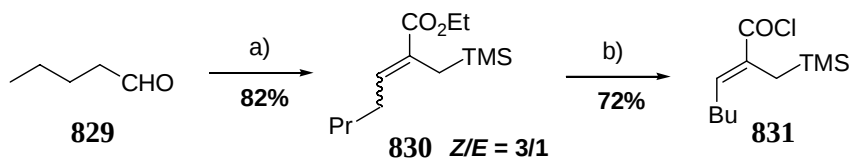


Schéma IV-12 - Réactifs et conditions :

- a) 1. $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ **719** (1 éq.), NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C
 2. TMSCH_2I (1.1 éq.), 70 °C, 4h
 3. NaH (1.1 éq.), 0 °C puis t.a.
 4. aldéhyde (1 éq.), 0 °C puis t.a., 16h
 b) 1. KOH (excès), 0 °C puis t.a. 2. SOCl_2 (excès)

IV.1.3. La réaction de couplage avec les β -triméthylsilylesters

L'éthyl- β -triméthylsilylpropionate **832** est aussi un réactif de choix pour la synthèse des esters acryliques silylés substitués (Schéma IV-13). Le groupe de Yamakawa a étudié sa réactivité²⁶² en présence des aldéhydes **833**. Après déprotonation et condensation, les β -hydroxyesters **834** subissent une élimination subséquente d'eau pour générer sélectivement les allylsilanes **835** désirés. Ceux-ci, obtenus avec un bon rendement, possèdent uniquement la géométrie Z .

²⁶¹ Hirose, T.; Sunazuka, T.; Shirahata, T.; Yamamoto, D.; Harigaya, Y.; Kuwajima, I.; Omura, S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 501-503.

²⁶² Nishitani, K.; Yamakawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 27, 655-658.

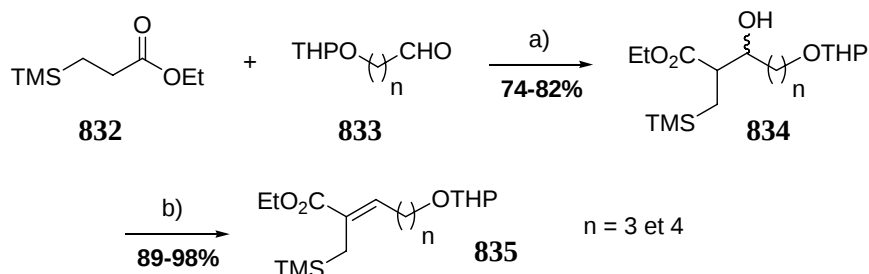


Schéma IV-13 - Réactifs et conditions :

- a) Cy_2NH , BuLi, THF, -78°C
 b) 1. MsCl, Et_3N , DCM, 0°C 2. DBU, benzène, reflux

La même méthode a également été appliquée à l'aldéhyde-époxyde **836** pour obtenir l'allylsilane **838** correspondant²⁶³ (Schéma IV-14). Toutefois, dans ce cas, même si la sélectivité reste très élevée en faveur de l'isomère Z, l'allylsilane **838** est obtenu sous la forme d'un mélange Z/E.

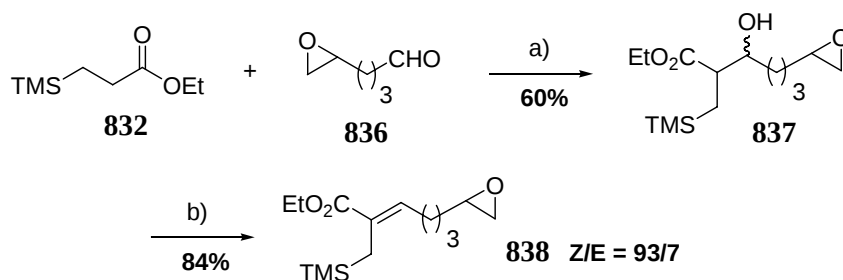


Schéma IV-14 - Réactifs et conditions :

- a) BuLi, THF, -78°C
 b) 1. MsCl, Et_3N , DCM, 0°C 2. DBU, benzène, reflux

Ces allylsilanes **835** et **838** sont ensuite utilisés pour la formation d' α -méthylènelactones par réaction de Sakurai intramoléculaire et cyclisation en milieu acide.

²⁶³ Nishitani, K.; Harada, Y.; Nakamura, Y.; Yokoo, K.; Yamakawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7809-7812.

IV.1.4. La carboxylation des triméthylsilyllallènes

Le groupe de Mori a démontré récemment qu'il était possible par une réaction one-pot, d'accéder aux esters α,β -insaturés qui nous intéressent au départ de triméthylsilyllallènes²⁶⁴. Pour cela, ils ont utilisé le CO_2 comme synthon C1 et le nickel(0) comme catalyseur (Schéma IV-15). Une source d'hydruure est alors additionnée et la réaction est chauffée à 50 °C pour générer l'acide qui sera directement estérifié. Le tableau IV-2 reprend les différents esters acryliques **841-844** obtenus.

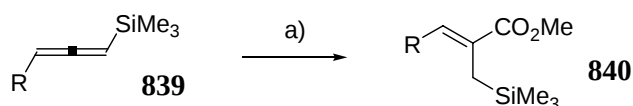
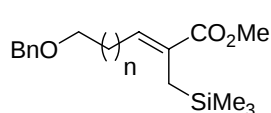
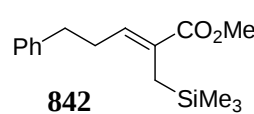
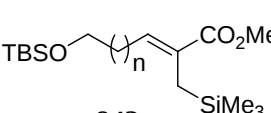


Schéma IV-15 - Réactifs et conditions :

a) CO_2 (1 atm), $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (1 éq.), DBU (2 éq.), toluène, 0 °C, 3h

b) PhMe_2SiH (4 éq.), 50 °C, 13h

c) H_3O^+ puis CH_2N_2 (excès), Et_2O

Entrée	Allène (R)	Produit	Rdt (%)
1	$-(\text{CH}_2)_2\text{OBn}$		n = 1 64
2	$-(\text{CH}_2)_3\text{OBn}$	841	n = 2 59
3	$-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$		66
4	$-(\text{CH}_2)_2\text{OTBS}$		n = 1 59
5	$-(\text{CH}_2)_3\text{OTBS}$	843	n = 2 78

²⁶⁴ Takimoto, M.; Kawamura, M.; Mori, M. *Synthesis* **2004**, 791-795.

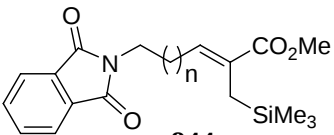
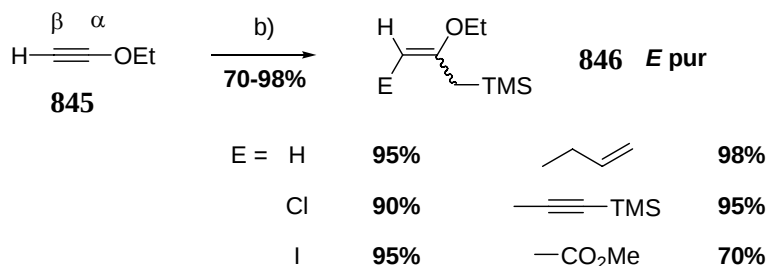
Entrée	Allène (R)	Produit	Rdt (%)
6	-(CH ₂) ₂ Phtalimide	 844	n = 1 50
7	-(CH ₂) ₃ Phtalimide		n = 2 45

Tableau IV-2

IV.1.5. La carbométallation au cuivre

La carbométallation des alcynes est une méthode fort utilisée pour l'obtention d'oléfines tri- et tétrasubstituées de stéréochimie contrôlée. De nombreux travaux ont été réalisés dans cette voie avec des dérivés de cuivre et, plus particulièrement, pour la synthèse d'allylsilanes substitués.

A partir de divers alcynes, le groupe de Vermeer fut un des premiers à synthétiser les allylsilanes correspondants en utilisant le triméthylsilylméthylcuivre(I) ou son dérivé ate²⁶⁵. Le groupe fonctionnel présent sur la triple liaison dirige l'addition du synthon « Me₃SiCH₂⁻ ». Selon la nature de ce substituant, l'addition s'effectuera soit en position α, soit sur le centre carboné β. Quelques exemples sont décrits dans le Schéma IV-16.



²⁶⁵ Kleijn, H.; Vermeer, P. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5143-5148.

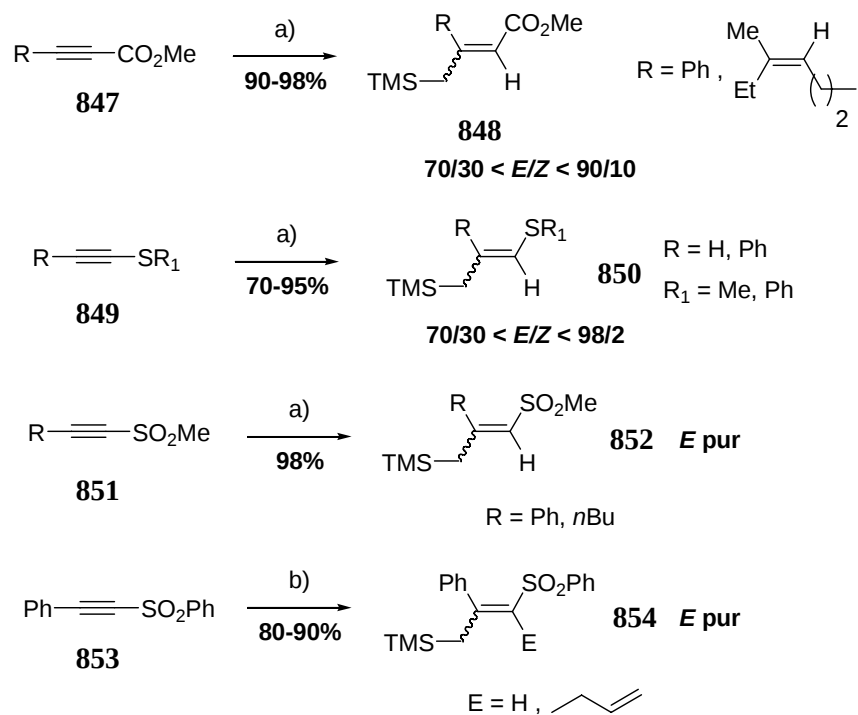


Schéma IV-16 - Réactifs et conditions :

- a) 1. LiCuBr₂ (1 éq.), TMSCH₂MgCl (1 éq.), THF, -60 °C, 15 min.
 2. alcyne (1 éq.), -60 °C puis -30 °C, 1h
 b) 1. LiCuBr₂ (1 éq.), TMSCH₂MgCl (1 éq.), THF, -60 °C, 15 min.
 2. alcyne (1 éq.), -60 °C puis -30 °C, 1h puis E⁺

En utilisant une quantité catalytique de cuivre, le groupe de Normant a mis au point une méthode sélective d'alkylation des alcools propargyliques²⁶⁶. Ce protocole permet la formation stéréosélective des oléfines **856** en utilisant le triméthylsilyl-méthylgrignard **857** (Schéma IV-17). Toutefois, la réaction est lente et les rendements sont assez faibles.

²⁶⁶ Foulon, J.P.; Bourgain-Commerçon, M.; Normant, J.F. *Tetrahedron* **1986**, 42, 1389-1397.

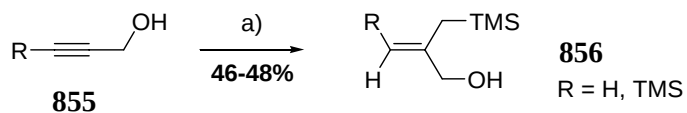


Schéma IV-17 - Réactifs et conditions :

- a) 1. EtMgBr (1 éq.), Et₂O, -10 °C
 2. CuI (10 mol%), TMSCH₂MgCl **857** (1 éq.), Et₂O, -10 °C puis t.a., 26h

Cette méthodologie a ensuite été améliorée par le groupe de Trost²⁶⁷ et appliquée à l'alcool propargylique **858** (Schéma IV-18). La réaction est toujours lente mais le rendement est meilleur.

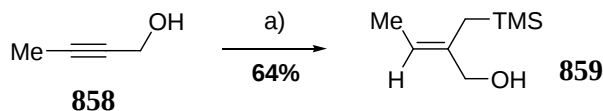
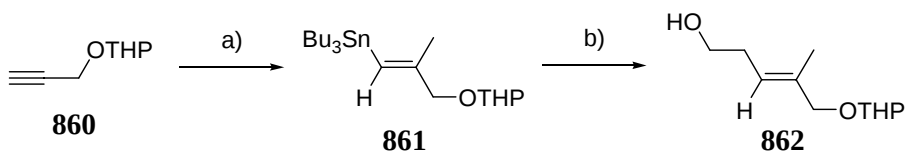


Schéma IV-18 - Réactifs et conditions :

- a) 1. *s*-BuMgCl (1 éq.), Et₂O, -20 °C, 10 min.
 2. CuCl (10 mol%), TMSCH₂MgCl **857** (1 éq.), Et₂O, -20 °C puis t.a., 3 jours

Peu après, le groupe de Parsons a utilisé un cuprate d'ordre supérieur pour la fonctionnalisation des éthers propargyliques²⁶⁸. Il s'agit du réactif de Lipschutz **863**, un stannyl-cuprate bien plus réactif que les organocuiivreux apparentés (Schéma IV-19). L'allylétain **861** est formé sélectivement puis transmétallé. Il peut alors subir l'addition de l'oxyde d'éthylène pour former l'oléfine trisubstituée **862**.



²⁶⁷ Trost, B.M.; Matelich, M.C. *Synthesis* **1992**, 151-156.

²⁶⁸ Parsons, P.J.; Booker-Milburn, K.; Brooks, S.H.; Martel, S.; Stefinovic, M. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2159-2165.

Schéma IV-19 - Réactifs et conditions :

- a) $[\text{Bu}_3\text{Sn}(\text{Bu})\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2]$ **863** (1.4 éq.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min. puis MeI (5 éq.)
 b) 1. Me_2CuLi (1.1 éq.), Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$
 2. oxyde d'éthylène (excès), Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ puis t.a.

Les organocuprates d'ordre supérieur de type R_2CuXLi_2 sont indiscutablement plus réactifs que les organocuvieux RCu (ou RCu.MgX_2). Néanmoins, un des deux groupes R est inutilisable. Or, si ce groupe R est précieux, il est inconcevable de le gaspiller ainsi. C'est pourquoi de nombreux travaux ont été consacrés à l'élaboration d'un groupe non transférable sur le cuivre.

Lors d'une étude récente²⁶⁹, le groupe triméthylsilyl-méthyle, fixé sur un atome de cuivre, a été étudié au niveau réactivité et stabilité. Les résultats montrent que les composés triméthylsilyl-méthylcuprates $\text{R}(\text{TMSCH}_2)\text{CuXLi}_2$ sont fort réactifs pour le transfert de R mais ne transfèrent le groupe TMSCH_2 qu'en infime quantité (<4%) même à $25\text{ }^\circ\text{C}$. Le substituant TMSCH_2 est donc considéré intransférable à partir des organocuprates d'ordre supérieur.

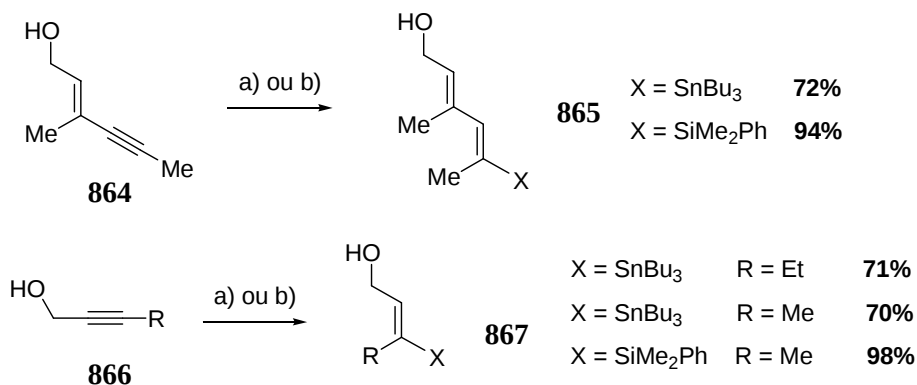
Par la suite, divers stannyl- et silyl-cuprates ont été utilisés pour la carbométallation de triples liaisons. L'addition est sélective mais la réaction nécessite l'ajout de 4 équivalents de $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{CuCNLi}_2$ pour être terminée en 12h²⁷⁰ (Schéma IV-20). De la même manière, il faut 2,5 équivalents de $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{CuCNLi}_2$ pour obtenir une conversion totale en 10h²⁷¹. En outre, dans tous ces cas, l'utilisation d'un additif polaire (MeOH ou H_2O) conduit à une meilleure sélectivité ou un meilleur rendement.

²⁶⁹ Bertz, S.H.; Eriksson, M.; Miao, G.; Snyder, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10906-10907.

²⁷⁰ a) Betzer, J.F.; Ardisson, J.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2279-2282.

b) Betzer, J.F.; Delaloge, F.; Muller, B.; Pancrazi, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780

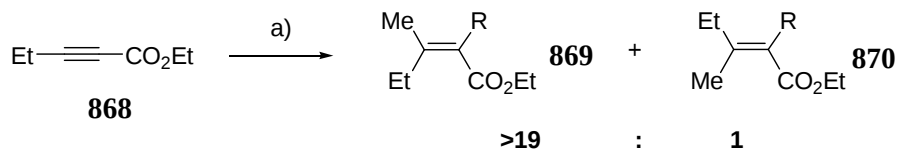
²⁷¹ Betzer, J.F.; Pancrazi, A. *Synlett* **1998**, 1129-1131.

**Schéma IV-20** - Réactifs et conditions :

- a) (Bu₃Sn)₂CuCNLi₂ (4 éq.), THF/MeOH 2/1, -10 °C, 12h
 b) (PhMe₂Si)₂CuCNLi₂ (2.5 éq.), THF/H₂O 7 éq., -10 °C, 10h

Enfin, plus récemment, le groupe de Hall a mis au point la synthèse sélective d'oléfines tétrasubstituées à partir d'esters acétyléniques²⁷².

En effectuant une réaction one-pot: addition de Michaël/capture par un électrophile en présence d'éther-couronne et d'HMPA, les esters α,β -insaturés **869** et **870** sont obtenus (Schéma IV-21). Plusieurs électrophiles ont été utilisés (tableau IV-3) mais les rendements sont variables car l'intermédiaire vinyl-cuivre n'est pas très réactif.

**Schéma IV-21** - Réactifs et conditions :

- a) 1. CuBr.Me₂S (1 éq.), MeLi (2 éq.), THF, 0 °C
 2. ester (1 éq.), THF, -78 °C, 1h
 3. 12-crown-4 (1 éq.), HMPA (2 éq.) puis RX (Y éq.), -78 °C puis 0 °C, 2 à 3h

²⁷² Zhu, N.; Hall, D.G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6066-6069.

Entrée	Electrophile (RX, Y éq.)	Rdt (%)
1	$\text{ICH}_2\text{SnBu}_3$, 3	80
2	$\text{ICH}_2\text{SiMe}_3$, 3	30
3	BrCH_2Ph , 4	40
4	$\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 4	76
5	$\text{BrCH}_2\text{C}(\text{Br})=\text{CH}_2$, 4	57
6	$\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$, 3	78

Tableau IV-3

IV.1.6. La carbométallation avec $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{R}_3\text{Al}$

Une autre méthode de carbométallation des alcynes et d'obtention d'oléfines tri- et tétrasubstituées de manière stéréocontrôlée, a été développée par le groupe de Negishi grâce à l'utilisation de dérivés organométalliques centrés sur le zirconium et l'aluminium.

Dès 1978, le premier résultat a été rapporté avec le phénylacétylène **871**²⁷³. Afin de déterminer la régiosélectivité de cette réaction, l'intermédiaire vinylmétal **872** a été piégé avec du D_2O et l'oléfine *E* **873** a été isolée majoritairement (Schéma IV-22).

Ensuite, la réaction a été réitérée à partir du phénylacétylène deutérié **875** et l'oléfine *Z* **877** fut obtenue majoritairement. Dans les deux cas, on a donc préférentiellement une addition *cis* avec approche du métal sur la triple liaison du côté le moins encombré.

²⁷³ Van Horn, D.E.; Negishi, E.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252-2254.

Lors de la formation des oléfines **882** et **884**, l'addition de l'électrophile sur le vinylmétal est catalysée par un complexe du Pd(0) en présence de ZnCl₂ comme acide de Lewis²⁷⁴ (Schéma IV-24). Les alcools homoallyliques **887**, quant à eux, sont formés par l'addition d'un époxyde sur le complexe ate du vinylmétal **886**²⁷⁵.

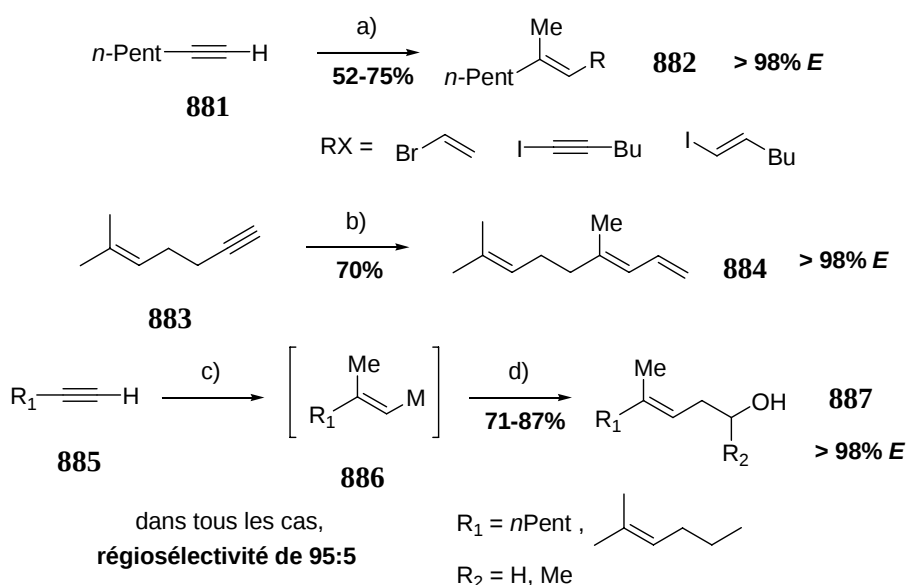


Schéma IV-24 - Réactifs et conditions :

- a) 1. Cp₂ZrCl₂ (1 éq.), Me₃Al (2 éq.), alcyne (1 éq.), DCE, t.a., 3h
 2. ZnCl₂ (1 éq.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), RX (excès), t.a.
 b) 1. Cp₂ZrCl₂ (1 éq.), Me₃Al (2 éq.), alcyne (1 éq.), DCE, t.a., 3h
 2. ZnCl₂ (1 éq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%),
 DIBAL-H (10 mol%), BrCH=CH₂ (excès), t.a.
 c) Cp₂ZrCl₂ (1 éq.), Me₃Al (10 éq.), alcyne (1 éq.), DCE, t.a., 12h
 d) 1. évaporation solvant + Me₃Al (excès) puis BuLi (1 éq.), hexane, - 78 °C
 2.  (excès) ou  (2 éq.), -30 °C

²⁷⁴ Negishi, E.-I.; Okukado, N.; King, A.O.; Van Horn, D.E.; Spiegel, B.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254-2256

²⁷⁵ Kobayashi, M.; Valente, L.F.; Negishi, E.-I. *Synthesis* **1980**, 1034-1035.

Durant les années qui suivirent, le mécanisme de cette transformation fut élucidé petit à petit. Il est apparu rapidement que le zirconium et l'aluminium sont tous deux nécessaires pour le bon fonctionnement de cette réaction.

En étudiant l'efficacité des différents systèmes catalytiques possibles (Schéma IV-25) ainsi qu'en découvrant que la réaction fonctionne avec une quantité catalytique de zirconium, il fut mis en évidence que l'intermédiaire vinylmétal est majoritairement le vinylalane **897** (à 95%) et, en 1985, le groupe de Negishi a proposé un mécanisme pour la formation de ce vinylalane²⁷⁶ (Schéma IV-26).

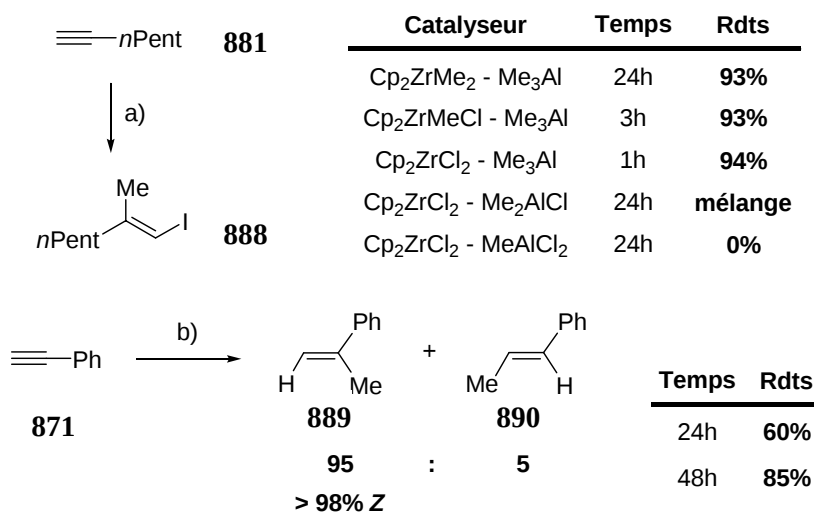


Schéma IV-25 - Réactifs et conditions :

- a) Cp_2ZrX_2 (1 éq.), MeAlX_2 (1 éq.), alcyne (1 éq.), DCE, t.a., temps puis I_2
 b) Cp_2ZrCl_2 (0.1 éq.), Me_3Al (2 éq.), DCE, t.a. puis alcyne (1 éq.), t.a., temps puis H_2O

²⁷⁶ Negishi, E.-I.; Van Horn, D.E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639-6647.

Toutefois, trois possibilités restent envisageables pour la formation des vinylalanes **897**: la coordination de la triple liaison au zirconium, la formation de l'intermédiaire **895** et un échange de métal ou la coordination directe de l'aluminium générant **899**; sans oublier qu'on pourrait former le cycle à 6 chaînons englobant les deux métaux.

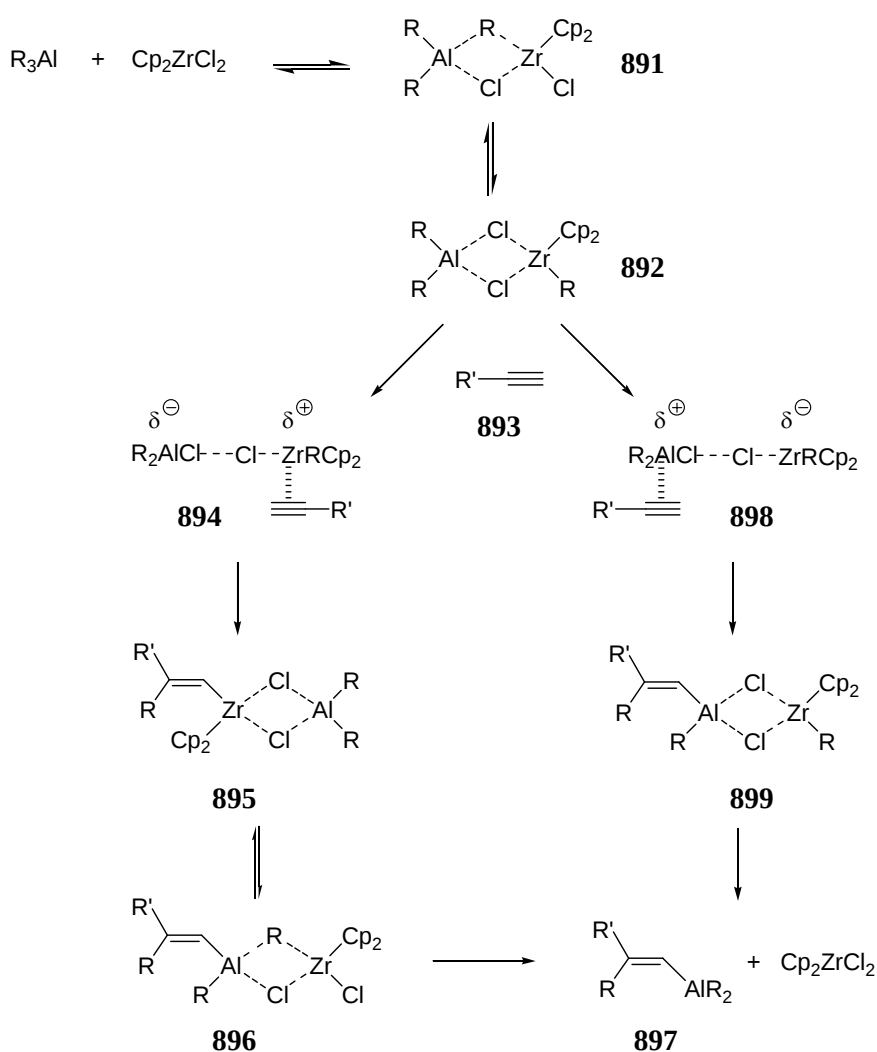


Schéma IV-26

Cette méthodologie fonctionne donc très bien pour la paire $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{Me}_3\text{Al}$. Malheureusement, lorsque $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/n\text{-Pr}_3\text{Al}$ ou $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ est utilisé, la réduction de la triple liaison devient compétitive (Schéma IV-27). Avec un trialkylalane encombré, l'hydrométtallation devient même le processus dominant.

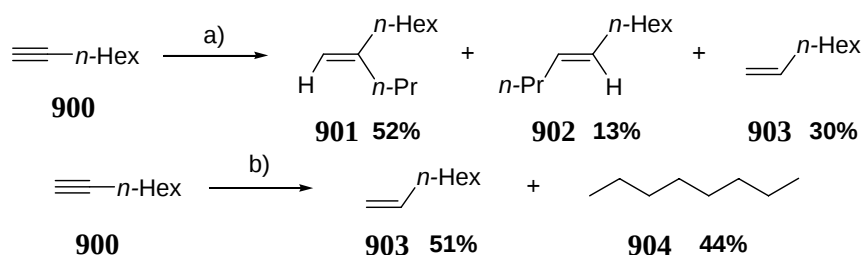
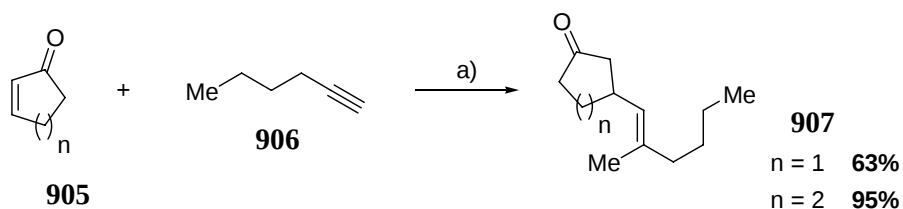


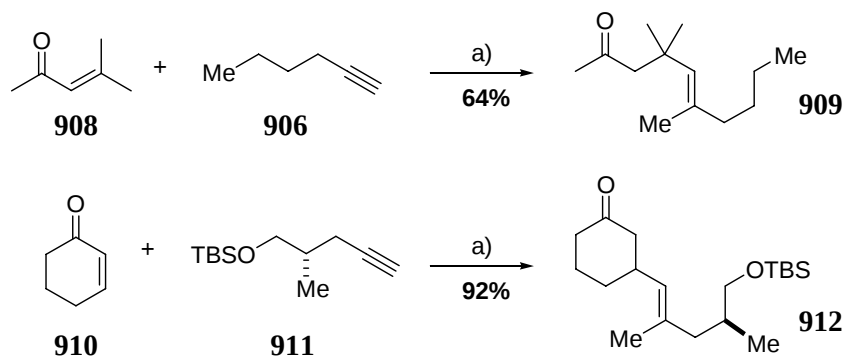
Schéma IV-27 - Réactifs et conditions :

- a) Cp_2ZrCl_2 (1 éq.), $n\text{-Pr}_3\text{Al}$ (2 éq.), alcyne (1 éq.), DCE, t.a., 1h puis H_2O
 b) Cp_2ZrCl_2 (1 éq.), $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ (2 éq.), DCE, t.a. puis alcyne (1 éq.), t.a., 20 min. puis H_2O

En 1990, le groupe de Ireland décrit²⁷⁷ une réaction one-pot carboalumination de triples liaisons terminales/addition [1,4] sur les ènones. La carboalumination est réalisée avec la méthode de Negishi et l'addition [1,4] requiert une transméttallation *in situ* du vinylalane en cuprate (Schéma IV-28). On obtient ainsi en une étape et stéréosélectivement, diverses oléfines trisubstituées attachées en γ d'une cétone.

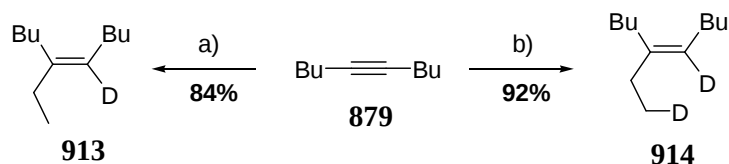


²⁷⁷ Ireland, R.E.; Wipf, P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1425-1426.

**Schéma IV-28** - Réactifs et conditions :

- a) 1. Cp_2ZrCl_2 (0.3 éq.), $n\text{-Pr}_3\text{Al}$ (2.8 éq.), alcyne (1 éq.), 0 °C puis t.a., 3h
 2. additionné sur CuCN (1 éq.), $\text{C}_4\text{H}_9\text{—}\equiv\text{Li}$ (2 éq.), Et_2O , -23 °C, 5 min.
 3. ènone (0.9 éq.), Et_2O , -23 °C, 30 min.

Par la suite, le groupe de Negishi a également utilisé la combinaison $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{Et}_3\text{Al}$ ²⁷⁸ pour fonctionnaliser les alcynes. Si la réaction se déroule bien en employant un équivalent de zirconium, en conduisant au produit monodéutérié **913** (Schéma IV-29), elle donne un résultat inattendu (le composé didéutérié **914**) en présence d'une quantité catalytique de Cp_2ZrCl_2 .

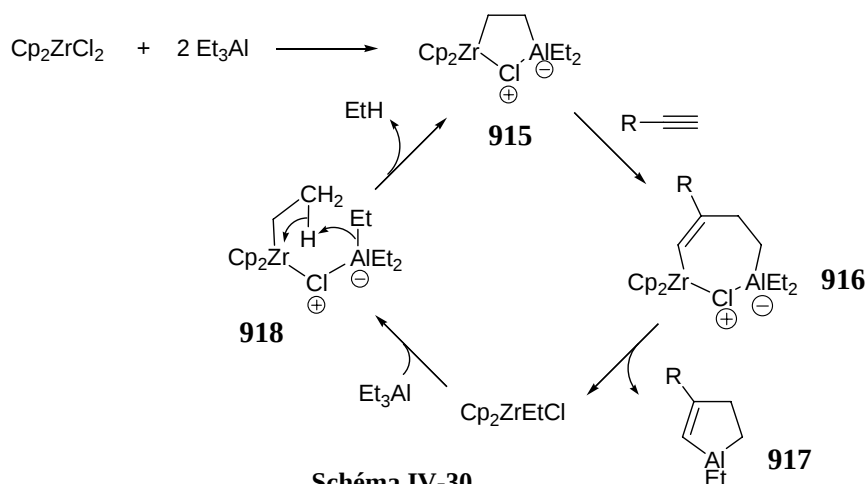
**Schéma IV-29** - Réactifs et conditions :

- a) Cp_2ZrCl_2 (1 éq.), Et_3Al (3 éq.), alcyne (1 éq.), DCE, t.a., 2h puis D_2O
 b) Cp_2ZrCl_2 (0.1 éq.), Et_3Al (3 éq.), alcyne (1 éq.), DCE, 0 °C puis t.a., 6h puis D_2O

Cette double addition de l'électrophile a suscité une étude approfondie des espèces métalliques impliquées. L'intermédiaire **915** a été caractérisé par RMN et le mécanisme supposé est repris au schéma IV-30.

²⁷⁸ Negishi, E.-I.; Yondakov, D.Y.; Choueiry, D.; Kasai, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577-9588.

La présence d'un hydrogène en β du zirconium dans l'espèce bimétallique **918** permettrait, par élimination d'éthane, la formation de l'intermédiaire **915**.



Ce problème de double addition a ensuite été contourné en utilisant du Et_2AlCl (Schéma IV-31). Malheureusement, la régiosélectivité n'est pas aussi bonne qu'avec Me_3Al .

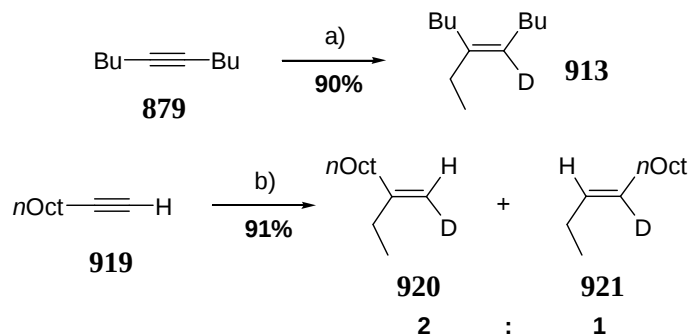


Schéma IV-31 - Réactifs et conditions :

- a) Cp_2ZrCl_2 (0.1 éq.), Et_2AlCl (3 éq.), alcyne (1 éq.), DCE, 0 °C puis 55 °C, 20h puis D_2O
 b) Cp_2ZrCl_2 (0.1 éq.), Et_2AlCl (3 éq.), alcyne (1 éq.), DCE, 0 °C puis t.a., 5h puis D_2O

Enfin, à partir des alcools homopropargyliques et de leurs homologues supérieurs, le groupe de Negishi a mis au point une carboalumination sélective *anti*²⁷⁹. Les produits de carboalumination *syn* **923** (Schéma IV-32) sont inversés *in situ* par isomérisation thermique et coordination à l'aluminium (intermédiaires **924**) pour fournir sélectivement les oléfines **925**.

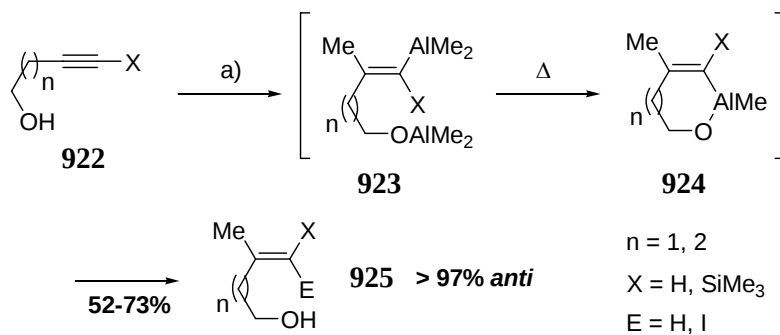


Schéma IV-32 - Réactifs et conditions :

a) Cp₂ZrCl₂ (1 éq.), Me₃Al (3 éq.), alcyne (1 éq.), DCM, 0 °C puis t.a., 20h puis t.a. ou reflux, 3 à 5 jours puis I₂ (1.5 éq.) ou H₂O

IV.1.7. La transformation des séléniures acétyléniques

Une autre méthode pour la formation stéréocontrôlée des oléfines trisubstituées implique l'utilisation des séléniures acétyléniques (Schéma IV-33). Ces derniers subissent l'hydrométallation (a) et la carbométallation (b) de manière stéréosélective. Ils peuvent ensuite être transformés dans les alcènes désirés **928** et **931**. Les oléfines séléniées **927** et **930** sont en réalité des équivalents synthétiques du synthon **932**.

²⁷⁹ Ma, S.; Negishi, E.-I. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 784-785.

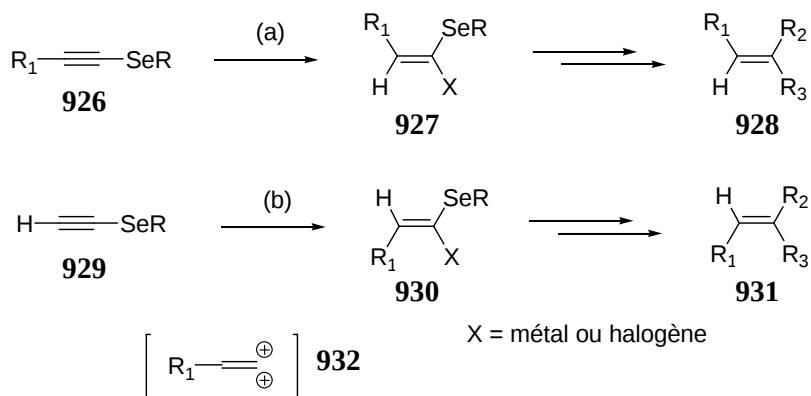
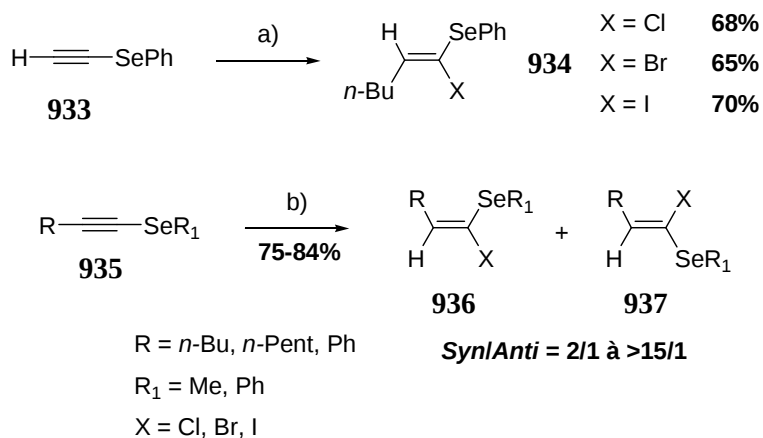


Schéma IV-33

A partir du phénylsélénacétylène **933**, le groupe de Braga²⁸⁰ a utilisé la carbocupration pour former les oléfines halogénées **934**. Dans le cas des acétylènes disubstitués **935**, la transformation est réalisée par addition de HX (Schéma IV-34). Dans ce cas, la sélectivité de l'addition *syn/anti* dépend fortement des conditions utilisées.



²⁸⁰ Comasseto, J.V.; Menezes, P.H.; Stefani, H.A.; Zeni, G.; Braga, A.L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9687-9702.

Schéma IV-34 - Réactifs et conditions :

- a) CuCN (1.4 éq.), BuLi (1.4 éq.), THF, -78 °C puis alcyne (1 éq.), THF, -50 °C puis NBS, NCS ou I₂ (1.25 éq.), THF, -25 °C, 2h
 b) benzène/AcOH (3:1)/HX aqueux concentré ou HgCl₂ (5 mol%), CHCl₃/HX aqueux concentré ou benzène saturé en HX (X= Cl, Br)

Les iodures vinyliques **938**, plus réactifs, sont transmétallés²⁸² au cuivre et, après l'addition d'un électrophile, diverses oléfines **939** peuvent être obtenues (Schéma IV-35). Quant aux sélénio-alcènes bromés, une transmétallation initiale avec du BuLi²⁸¹ est nécessaire pour obtenir les oléfines substituées **941**.

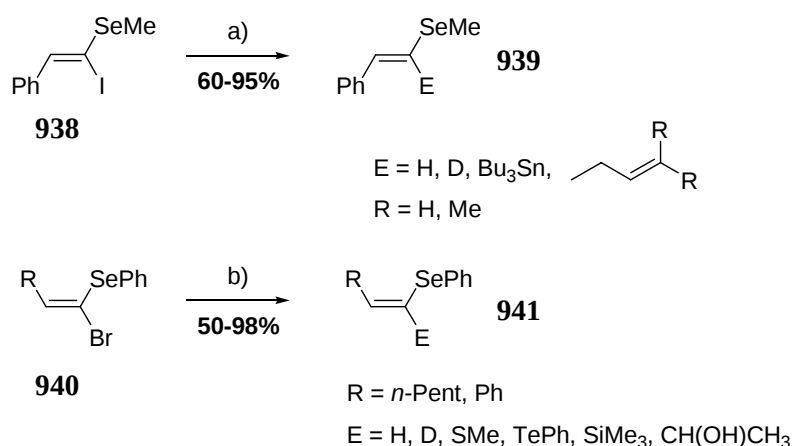


Schéma IV-35 - Réactifs et conditions :

- a) 1. CuCN (2.4 éq.), LiCl (4.8 éq.), THF, -78 °C additionné sur LiNp (2.6 éq.), THF, -100 °C, 10 min. puis alcyne (1 éq.), THF, -78 °C
 2. électrophile (2 éq.), -78°C puis 0 °C, 12h
 b) BuLi (1.5 éq.), hexane, t.a., 5 min. puis électrophile (1.5 éq.), 0 °C puis t.a., 0.1 à 12h

Le groupe de Huang a lui aussi mis au point une séquence pour la synthèse d'oléfines trisubstituées à partir des sélénio-alcènes²⁸².

²⁸¹ Braga, A.L.; Zeni, G.; de Andrade, L.H.; Silveira, C.C. *Synlett* **1997**, 595-596.

²⁸² Huang, X.; Ma, Y. *Synthesis* **1997**, 417-419.

Cette séquence débute par l'hydrostannylation de la triple liaison conduisant aux adduits vinyliques **943** (Schéma IV-36). L'étain est ensuite transmétallé pour insérer divers électrophiles^{284,283} et former les vinylsélénures **944** et **945**.

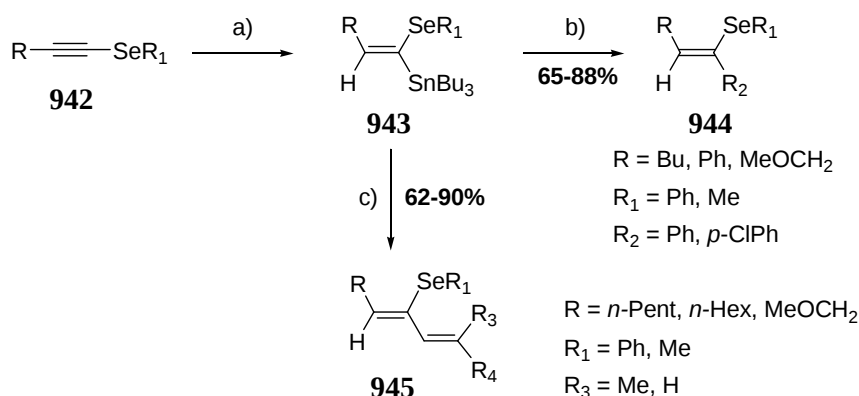


Schéma IV-36 - Réactifs et conditions :

- a) Bu₃SnH, Pd(PPh₃)₄, benzène, t.a.
 b) CuI (0.75 éq.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), R₂I (1.1 éq.), DMF, t.a., 40h
 c) CuI (0.75 éq.), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), $\text{X}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_3-\text{R}_4$ (1 éq.), DMF, t.a., 12 à 40h

Pour compléter la séquence avec certains vinylsélénures, le sélénium est remplacé sélectivement (Schéma IV-37) par traitement avec du méthylgrignard en présence d'une quantité catalytique de sels de nickel (II) pour fournir les oléfines trisubstituées désirées **947**.

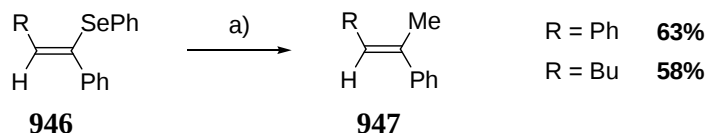


Schéma IV-37 - Réactifs et conditions :

- a) (Ph₃P)₂NiCl₂ (5 mol%), MeMgI (3 éq.), THF, t.a., 48h

²⁸³ Ma, Y.; Huang, X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2956-2955.

Finalement, le groupe de Braga a montré que les bromures vinyliques **948** pouvaient également réagir avec les alcynes terminaux²⁸⁴. La réaction est effectuée en présence de palladium tétrakis(triphénylphosphine) et de pyrrolidine (Schéma IV-38). Elle permet de générer divers énynes sélénés **950** avec de bons rendements.

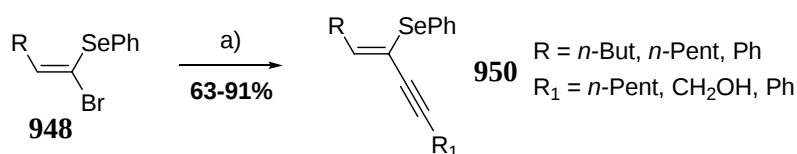


Schéma IV-38 - Réactifs et conditions :
a) Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), pyrrolidine (solvant), t.a., 15 min.
puis R₁-C≡C- (2 éq.), t.a., 5 à 12h

²⁸⁴ Braga, A.L.; Zeni, G.; de Andrade, L.H.; Silveira, C.C.; Stefani, H.A. *Synthesis* **1998**, 39-41.

IV.2. Les allylsilanes substitués : résultats et discussion

IV.2.1. Les premiers essais de carbométallation

De notre côté, nous avons voulu mettre au point une approche originale basée sur la méthode de carbométallation de Negishi (voir section IV.1.5.). En effet, à partir de la paire $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/(\text{TMSCH}_2)_3\text{Al}$, il devrait être possible de générer par carbométallation et en une seule étape, les allylsilanes substitués **952** (Schéma IV-39). Le dérivé $(\text{TMSCH}_2)_3\text{Al}$ ne possédant pas d'hydrogène en β , il pourrait donc être employé sans problème dans cette réaction. Le dichlorure de zirconocène est commercialement disponible et la synthèse *in situ* du tris-(triméthylsilylméthyl)-aluminium **951** a été décrite à partir de trichlorure d'aluminium et de 3 équivalents de TMSCH_2Li ²⁸⁵.

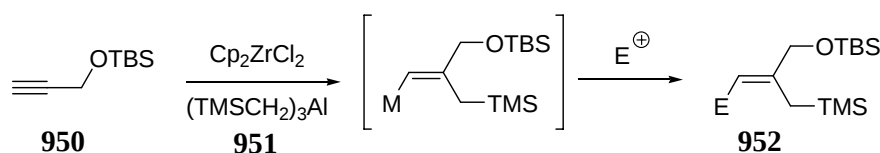
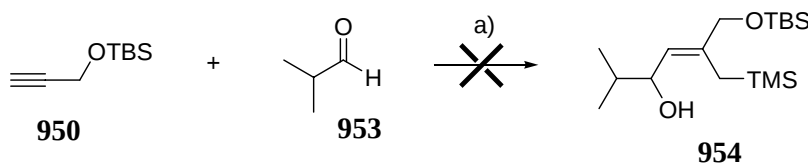


Schéma IV-39

Les premiers essais ont été tentés dans les conditions généralement utilisées par le groupe de Negishi mais en employant le dérivé $(\text{TMSCH}_2)_3\text{Al}$ formé *in situ* (Schéma IV-40). Malheureusement, l'allylsilane désiré **954** n'a jamais été obtenu dans ces conditions. Même après une semaine d'agitation à température ambiante, l'alcool silylé **950** est récupéré. La totale absence de réaction provient probablement de l'étape de formation de $(\text{TMSCH}_2)_3\text{Al}$.

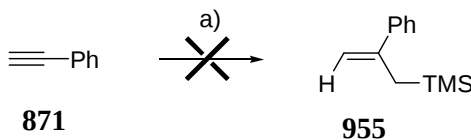
²⁸⁵ Saulnier, M.G.; Kadow, J.F.; Tun, M.M.; Langley, D.R.; Vyas, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8320-8321.

**Schéma IV-40** - Réactifs et conditions :

- a) 1. AlCl_3 (3 éq.), TMSCH_2Li (9 éq.), DCE, t.a., 30 min.
2. Cp_2ZrCl_2 (0.5 éq.), DCE, t.a., 30 min.
3. alcool protégé (1 éq.) puis aldéhyde (1.1 éq.), t.a.

En effet, après l'addition des 3 équivalents de triméthylsilylméthyl-lithium, le milieu devient blanc laiteux à cause de la formation de 3 équivalents de LiCl . En outre, quelques essais en milieu plus concentré ont montré une prise en masse du milieu, sans amélioration de la réactivité.

Afin de vérifier si ce n'est pas notre substrat de départ qui pose problème, la réaction a été réitérée sur le phénylacétylène **871** (Schéma IV-41). C'est en effet à partir de cet alcyne que les meilleurs résultats ont été obtenus dans la littérature. De nouveau, le milieu prend en masse et malgré l'ajout de solvant pour permettre l'agitation, seul le phénylacétylène est récupéré après traitement post-opératoire, même après 4 jours d'agitation.

**Schéma IV-41** - Réactifs et conditions :

- a) 1. AlCl_3 (3 éq.), TMSCH_2Li (9 éq.), DCE, t.a., 30 min.
2. Cp_2ZrCl_2 (0.5 éq.), DCE, t.a., 30 min.
3. alcool protégé (1 éq.) puis H_3O^+ , t.a.

Le problème semble donc bien provenir de la saturation du milieu par les grandes quantités de sel. Une solution consisterait à synthétiser le $(\text{TMSCH}_2)_3\text{Al}$ indépendamment et à l'utiliser pur. Au vu de ces premiers

résultats et avant de nous engager dans des manipulations plus complexes, nous avons décidé de synthétiser les allylsilanes substitués par la réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth. Une fois la faisabilité de notre projet démontrée, nous pourrions alors mettre au point une méthode sélective pour la synthèse des allylsilanes.

IV.2.2. La réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth

D'après la littérature, le phosphonate substitué **806** est aisément accessible et la réaction d'EHW facile à mettre en œuvre. C'est pourquoi nous avons décidé d'appliquer cette méthode à la synthèse de nos allylsilanes.

Tout d'abord, nous avons tenté de reproduire les résultats décrits par le groupe de Kirschleger, dans des conditions sans solvant²⁵⁷.

En mélangeant simplement du K_2CO_3 , du NaI, le $TMSCH_2Cl$ et le triéthylphosphonoacétate **719**, les auteurs affirment observer la formation du phosphonate désiré **806** avec 64% de rendement (Schéma IV-42). Malheureusement dans ces conditions, nous n'avons pu obtenir qu'un très faible rendement.

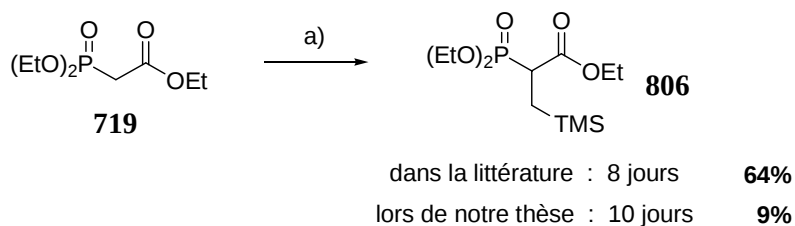


Schéma IV-42 - Réactifs et conditions :

a) phosphonate (1 équ.), $TMSCH_2Cl$ (1.2 équ.), K_2CO_3 (2 équ.), NaI (0.5 équ.), 60 °C

Ni l'utilisation de quantité stoechiométrique de NaI, ni l'ajout d'éther-couronne (18-crown-6) n'a pu améliorer ce résultat. Dès lors, la réaction a été effectuée dans le DME en utilisant les conditions décrites par le groupe de Hoffmann²⁵³. Cependant, nous avons utilisé le système TMSCH₂Cl/NaI à la place du TMSCH₂I, fort cher (Schéma IV-43). La réaction est terminée en moins de 24h, donne un bon rendement et est transposable sur grosses quantités.

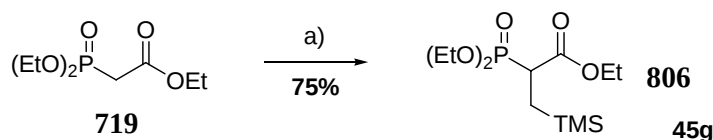


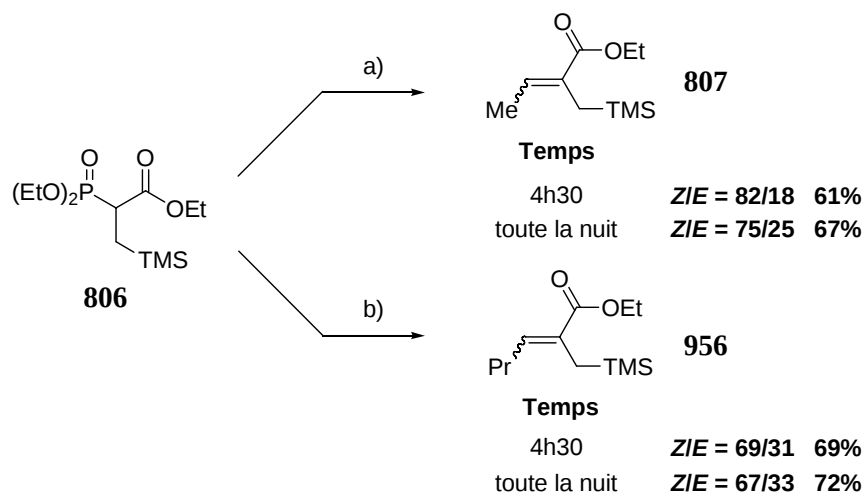
Schéma IV-43 - Réactifs et conditions :

- a) 1. NaH (1.1 équ.), DME, 0 °C, 1h
 2. TMSCH₂Cl (1 équ.), NaI (0.5 équ.), 0 °C puis 70 °C, 17h

Etant ainsi en possession d'une grande quantité de phosphonate de départ, de nombreux essais de réaction d'Emmons-Horner-Wadsworth ont pu être mis en œuvre. La déprotonation du phosphonate **806** suivie de l'addition subséquente d'un l'aldéhyde conduit à la formation des esters acryliques **807** et **956** sous la forme d'un mélange *Z/E* en faveur de l'isomère *Z*²⁸⁶ (Schéma IV-44). En augmentant la durée de réaction, une faible amélioration des rendements, accompagnée d'une légère perte de sélectivité, est observée.

²⁸⁶ Attribué par comparaison avec les analyses antécédentes, voir :

- a) Pernet, J.; Khouz, B.; Miginiac, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1861-1862.
 (étude des déplacements chimiques du méthyle et du proton vinyliques de l'alcool correspondant à **807** en présence de Eu(fod)₃)
 b) Hirose, Tomoyasu; Sunazuka, Toshiaki; Shirahata, Tatsuya; Yamamoto, Daisuke; Harigaya, Yoshihiro; Kuwajima, Isao; Omura, Satoshi. *Org. Lett.* **2002**, 4, 501-503.
 (analyses complètes d'un dérivé de **807** (un groupe butyle à la place du groupe méthyle) et effets NOE sur les isomères *Z* et *E* de l'acide correspondant)

**Schéma IV-44** - Réactifs et conditions :

- a) 1. NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C 2. MeCHO (excès), 0 °C, 15 min. puis t.a., temps
 b) 1. NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C 2. PrCHO (1 éq.), 0 °C, 15 min. puis t.a., temps

Avec l'espoir d'améliorer la sélectivité de la réaction, nous avons réitéré la synthèse de l'ester acrylique en utilisant le *tert*-butyl-diéthylphosphonoacétate **957** (Schéma IV-45). Le phosphonate substitué **806** a été préparé et obtenu avec un rendement similaire à son homologue éthylique. Après condensation de EHW, l'ester α,β -insaturé **959** est isolé. Toutefois, si le rapport des isomères *Z/E* est légèrement supérieur à celui observé précédemment, le rendement a fortement chuté. L'utilisation du phosphonate **957** n'est donc pas une solution viable.

Les allylsilanes désirés **960** et **961** ont été obtenus par réduction chémosélective des esters et protection des alcools primaires résultants (Schéma IV-46). Le rendement de la réaction n'a pas été optimisé pour le composé substitué par un groupement propyle.

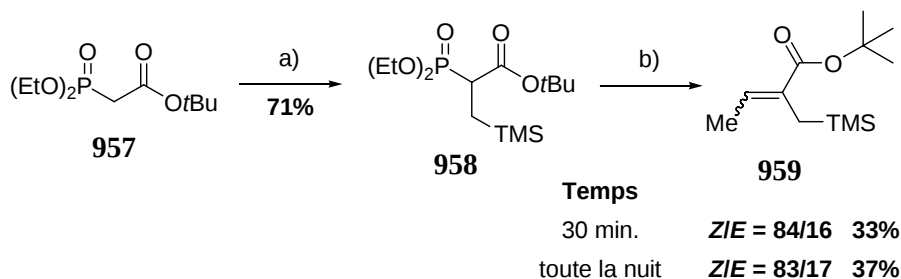


Schéma IV-45 - Réactifs et conditions :

- a) 1. NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C, 1h
 2. TMSCH₂Cl (1 éq.), NaI (0.5 éq.), 0 °C puis 70 °C, 15h
 b) 1. NaH (1.1 éq.), DME, 0 °C 2. MeCHO (excès), 0 °C, 15 min. puis t.a., temps



Schéma IV-46 - Réactifs et conditions :

- a) 1. LiAlH₄ (1.2 éq.), Et₂O, 0 °C, 15 min. puis t.a., 30 min.
 2. TBSCl (1.5 éq.), imidazole (3 éq.), DMF, 0 °C puis t.a., 24h

IV.2.3. La réaction ène avec les allylsilanes substitués

Etant en possession d'une bonne quantité de l'allylsilane **960**, nous avons testé une première réaction ène avec le butyraldéhyde (Schéma IV-47). La condensation qui se déroule à -78 °C, en présence d'une quantité stoechiométrique de Et₂AlCl, a fourni l'adduit ène désiré **963** avec un bon rendement et un rapport d'isomère inchangé.

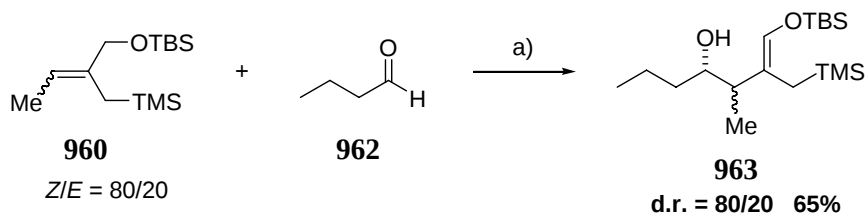


Schéma IV-47- Réactifs et conditions :
 a) aldéhyde (1éq.), Et₂AlCl (1.1 éq.), DCM, -78 °C, 2h

Il est intéressant de noter que le substituant méthyle n'influe pas sur la stéréochimie des produits ènes. En effet, le proton arraché reste toujours exclusivement celui situé au pied du groupe OTBS et l'oléfine est toujours obtenue avec la géométrie (*Z*). A ce stade, deux stéréoisomères sont produits dans un rapport de 80:20. Il convient maintenant de déterminer leur stéréochimie relative de manière non-ambiguë.

A partir de l'état de transition pseudo-chaire habituellement postulé, il est possible de prédire, en fonction de la géométrie de la double liaison de l'allylsilane de départ, quel est l'isomère qui devrait être formé de manière prédominante (Schéma IV-48). En effet, en plaçant sur la chaire tous les substituants en position pseudo-équatoriale, l'isomère *Z* **960** donnerait l'adduit ène *anti* **967** et l'isomère *E* **968** l'adduit ène *syn* **970**.

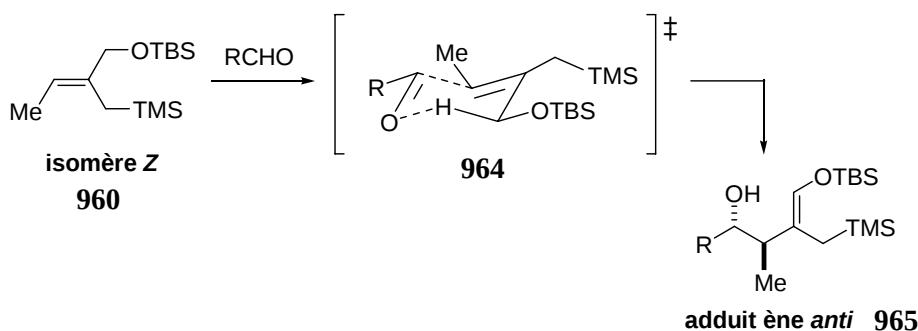
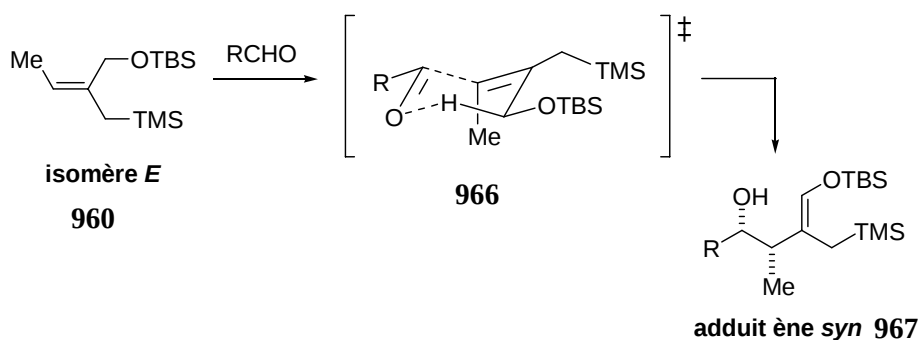
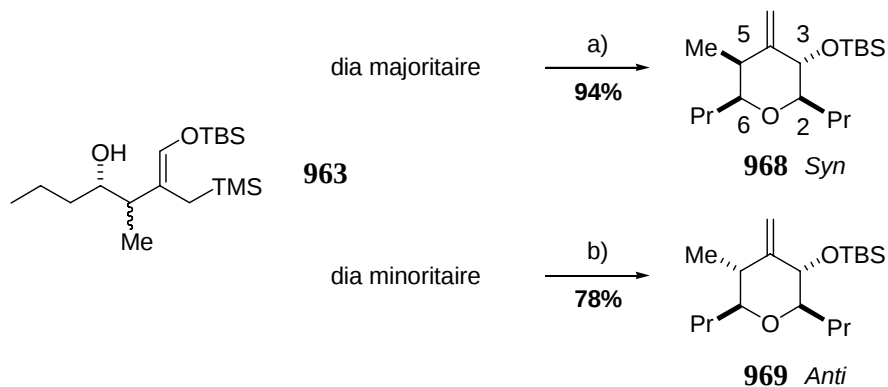


Schéma IV-48



Afin de déterminer la structure du diastéréoisomère majoritaire, nous avons séparé les adduits ènes **963** par chromatographie sur gel de silice et, par réaction I.M.S.C. (variante de la réaction de Sakurai développée au laboratoire^{240b,287}), nous les avons transformés indépendamment en tétrahydropyrannes correspondants (Schéma IV-49).



²⁸⁷ a) Mekhalfia, A.; Markó, I.E.; Adams, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4783-4786.
b) Markó, I.E.; Mekhalfia, A.; Bayston, D.J.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2211-2213.

Ainsi, à partir des isomères majoritaire et minoritaire, nous avons isolé respectivement les tétrahydropyrannes substitués 5,6-*syn* **968** et 5,6-*anti* **969**. Dans ces composés cycliques à six chaînons, les constantes de couplage *syn* et *anti* sont bien différentes (Schéma IV-50). La mesure de ces constantes de couplage permet donc de déterminer sans ambiguïté la stéréochimie relative de l'isomère majoritaire et de l'isomère minoritaire.

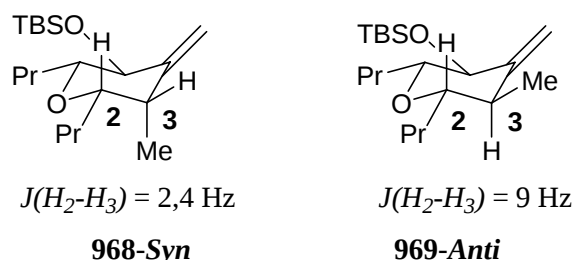


Schéma IV-50

Etonnement, ce résultat correspond à l'inverse de nos prédictions. Dans les états de transition de type Zimmerman-Traxler, il est communément admis qu'il faut placer les substituants volumineux en position pseudo-équatoriale afin de minimiser les interactions stériques défavorables. Avec ces états de transition (Schéma IV-48), la réaction ène entre l'allylsilane **Z 960** et un aldéhyde devrait donc conduire à la formation de l'adduit ène *anti* correspondant **965**.

Or, il s'avère que le produit majoritaire de cette réaction est l'alcool homoallylique *syn* **967**. Si on considère la coordination de l'acide de Lewis à l'oxygène de l'aldéhyde, on peut observer la présence d'interactions répulsives avec la chaîne R de l'aldéhyde (**970**, Schéma IV-51).

Afin d'expliquer la diastéréosélectivité que nous observons, il devient nécessaire de proposer de nouveaux états de transition.

Deux états de transition de type bateau **971** sont possibles. Cependant, pour éviter les interactions entre l'acide de Lewis et la chaîne R (**971éq**), il faut placer l'aluminium en position pseudo-axiale. Dès lors, **971ax** serait défavorisé par rapport à **971éq**. Toutefois, un état de transition pseudobateau est plus haut en énergie que son homologue pseudochaise à cause de nombreuses interactions répulsives entre substituants éclipsés.

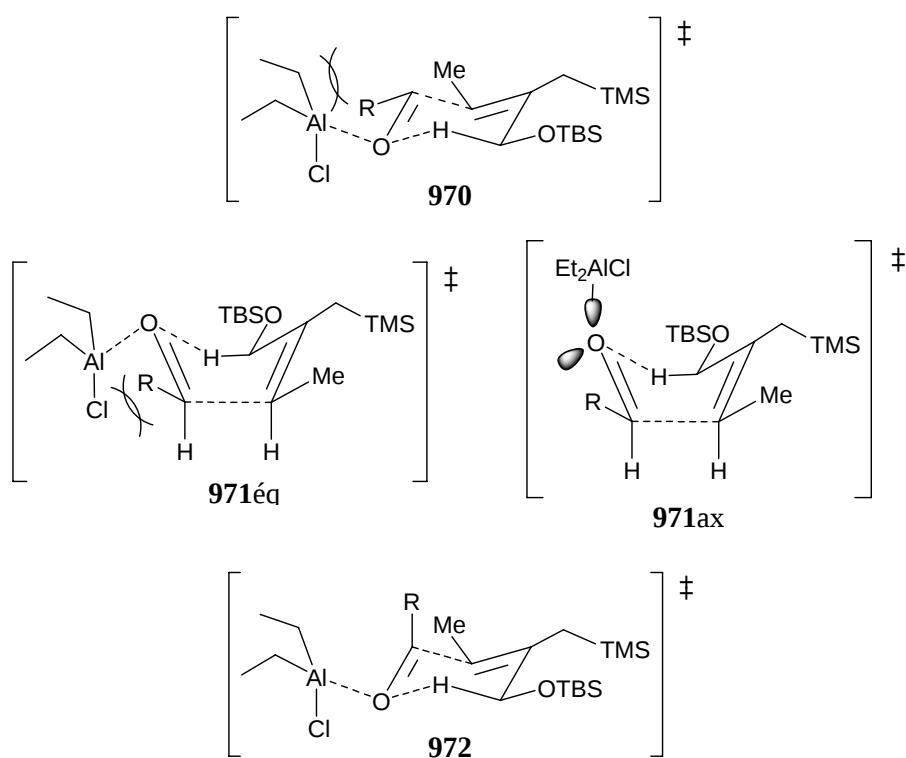


Schéma IV-51

Dans ces conditions, l'état de transition pseudochaise **972**, dans lequel le groupement R est localisé en position pseudo-axiale, apparaît particulièrement attractif.

En effet, il est intéressant de remarquer que ce modèle, en plus d'éliminer les répulsions stériques défavorables entre l'acide de Lewis et le substituant R, ne contient pas d'interactions 1,3-diaxiales. Vu son attrait, nous l'avons donc adopté.

Basé sur ce modèle de l'état de transition, les réactions ènes peuvent donc être rationnalisées comme illustré dans le schéma IV-52. L'isomère *Z* de l'allylsilane **960** donne l'adduit ène *syn* **967** et l'isomère *E* **960** conduit à l'adduit ène *trans* **965**, ce qui concorde avec les résultats expérimentaux.

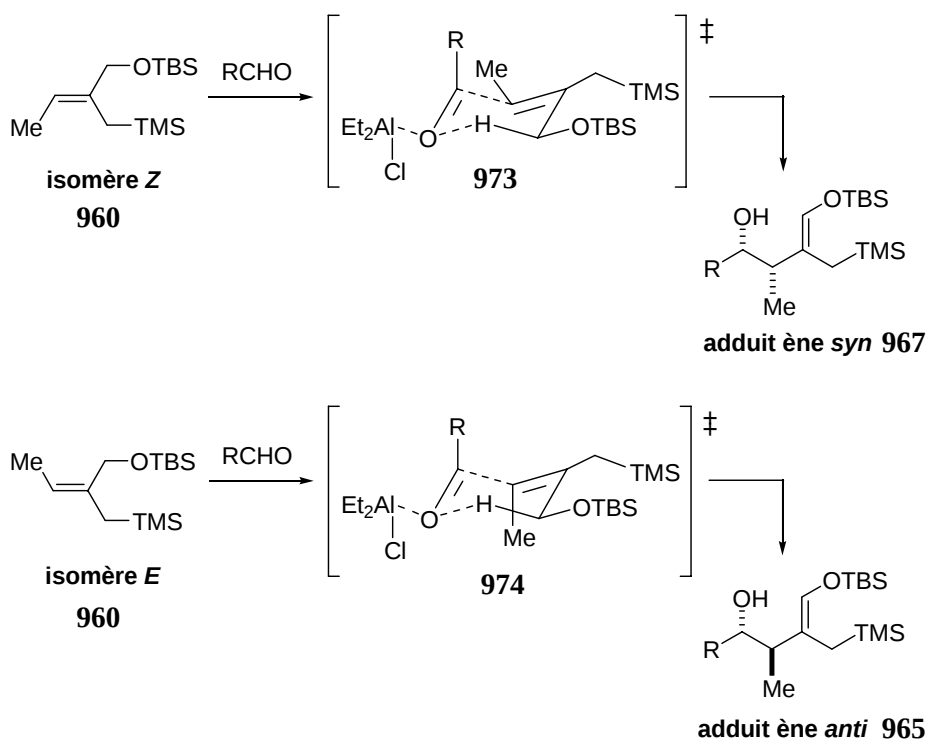


Schéma IV-52

Afin de vérifier s'il ne s'agissait pas d'un cas isolé, nous avons réitéré cette séquence avec deux autres aldéhydes. La réaction ène entre le benzaldéhyde et **960** a fourni le mélange des adduits **976** avec un rendement de 35% (Schéma IV-53). Le rapport des deux diastéréoisomères est de 65/35 et 32% de l'allylsilane Z **960** sont récupérés.

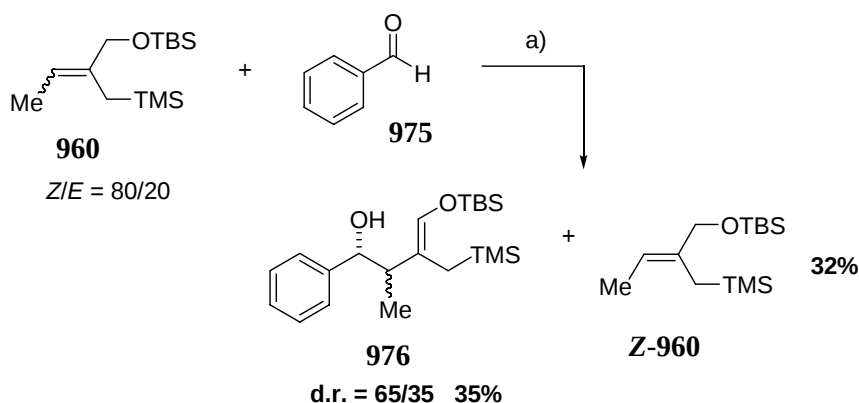


Schéma IV-53 - Réactifs et conditions :
a) aldéhyde (1éq.), Et₂AlCl (1.1 éq.), DCM, -100 °C, 2h30

Malgré l'ajout subséquent de Et₂AlCl ou d'aldéhyde et les tentatives effectuées à -78 et -40 °C, le rendement de la réaction n'a pu être amélioré. En outre, les adduits ènes du benzaldéhyde se sont avérés inséparables.

Nous avons alors utilisé le cyclohexanecarboxaldéhyde et la réaction ène a fourni le mélange des adduits **981** avec un rendement de 49% (Schéma IV-54). Le rapport des deux diastéréoisomères est de 70/30 et 27% de l'allylsilane Z **965** sont récupérés.

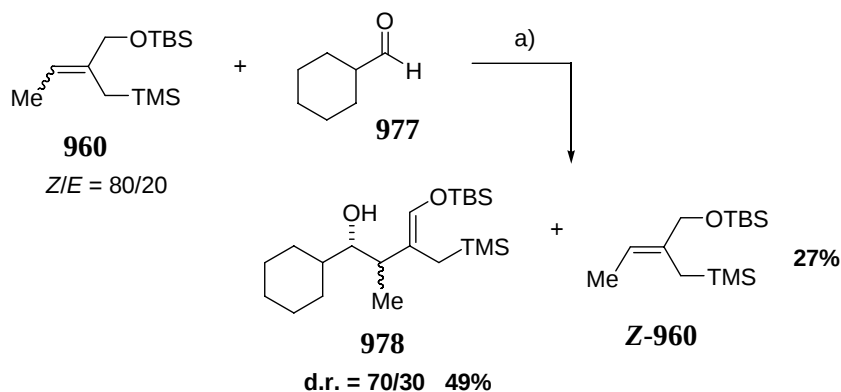


Schéma IV-54 - Réactifs et conditions :
 a) aldéhyde (1éq.), Et₂AlCl (1.1 éq.), DCM, -78 °C, 2h30

De nouveau, malgré l'ajout subséquent de Et₂AlCl ou d'aldéhyde et de diverses tentatives à -40 °C, le rendement de la réaction n'a pu être amélioré. Toutefois, les adduits ène ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. Ils ont ensuite été soumis séparément à la réaction I.M.S.C. (Schéma IV-55). De nouveau, le diastéréoisomère majoritaire est le composé *syn*, ce qui nous conforte dans notre proposition d'un nouvel état de transition pour cette réaction ène.

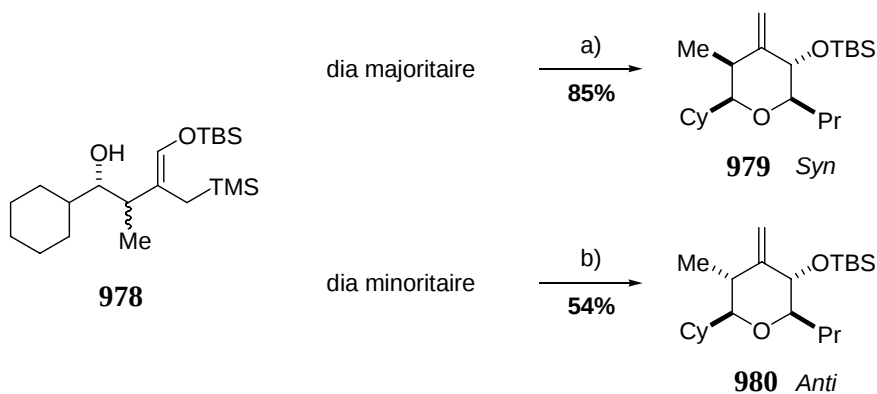


Schéma IV-55 - Réactifs et conditions :
 a) PrCHO (1éq.), BF₃.Et₂O (1.1 éq.), DCM, -78 °C à -30 °C
 b) PrCHO (1éq.), BF₃.Et₂O (1.1 éq.), DCM, -78 °C à -10 °C

Les premiers tests de réaction ène utilisant l'allylsilane **Z-960** pur ont ensuite été réalisés. L'allylsilane **Z-960** a initialement été récupéré des réactions durant lesquelles la conversion n'était pas totale.

Par la suite, les deux isomères *Z* et *E* de l'allylsilane **960** ont été séparés par chromatographie sur gel de silice. Seules de faibles quantités d'allylsilane *E* pur ont pu être isolées car la séparation du mélange *Z/E* dans un rapport 80/20 nous a donné systématiquement une fraction contenant l'allylsilane *Z* pur et une fraction mixte, enrichie en *E* mais jamais pure.

La réaction ène avec l'allylsilane *Z* a formé exclusivement l'adduit *syn* **963** avec un bon rendement (Schéma IV-56). Malheureusement, à partir de l'allylsilane *E*, un mélange des adduits ènes *syn* et *anti* est obtenu et ce, dans un rapport 1:2.

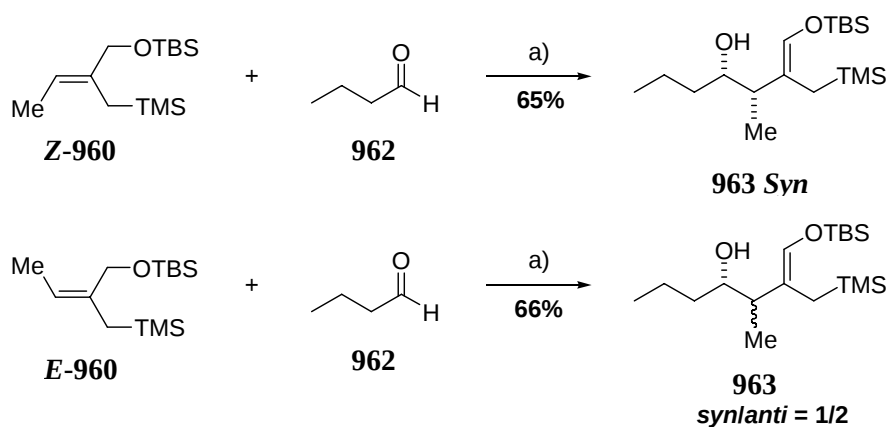


Schéma IV-56 - Réactifs et conditions :
a) aldéhyde (1éq.), Et₂AlCl (1.1 éq.), DCM, -78 °C, 2h

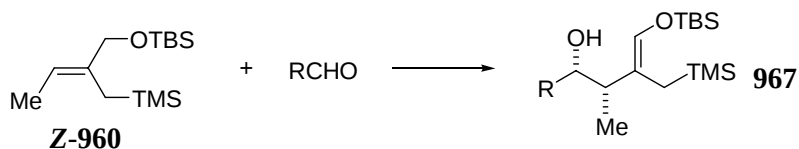
Par la suite, les réactions ont été effectuées avec l'allylsilane **Z** pur. Pour essayer de comprendre pourquoi la conversion n'est pas complète avec le benzaldéhyde **975** et le cyclohexanecarboxaldéhyde **977** (Schémas IV-53 et IV-54), nous avons testé la réaction ène avec divers aldéhydes, tout en variant les conditions (Tableau IV-4).

Au vu des résultats avec le benzaldéhyde **975** et l'*o*-tolualdéhyde **981**, les aldéhydes aromatiques ne semblent pas être des partenaires de choix pour la réaction ène impliquant un allylsilane substitué (maximum 40% de conversion).

Quant à l'acroléine **982** et le crotonaldéhyde **751**, ils sont trop réactifs et conduisent à des réactions compétitives qui nous empêchent, même à -78 °C, de favoriser la réaction ène.

Avec le cyclohexanecarboxaldéhyde **977**, nous avons systématiquement observé une conversion incomplète de l'allylsilane **Z**. Malheureusement, les essais avec l'isobutyraldéhyde **781** semblent confirmer que les aldéhydes disubstitués en α , étant plus encombrés que leurs homologues portant une chaîne linéaire, conduisent à des transformations partielles.

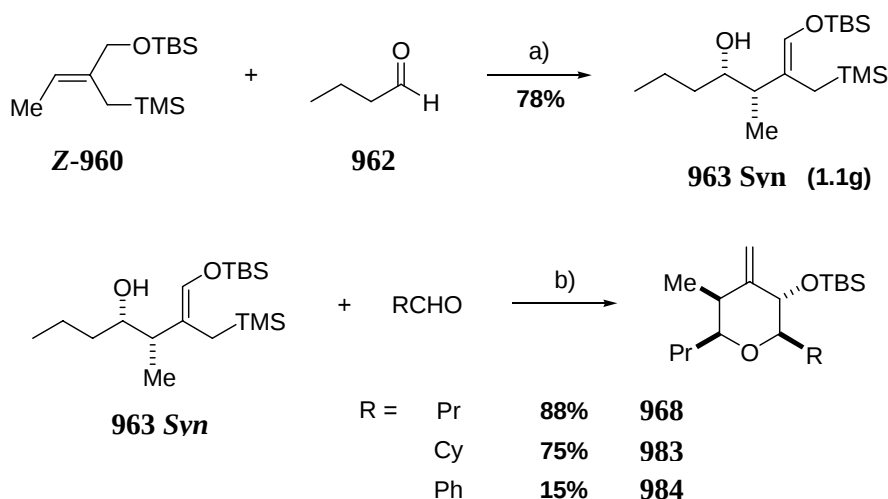
Finalement, la réaction ène avec le butyraldéhyde a été réitérée sur plus grande quantité (1g et pas 150 mg) et a fourni un meilleur rendement (Schéma IV-57). Puis, l'adduit ène a été engagé dans des réactions I.M.S.C. afin d'obtenir divers tétrahydropyrannes substitués. Les rendements sont bons sauf avec le benzaldéhyde même s'il est fraîchement distillé.



aldéhyde	catalyseur	conditions	résultats
 975	Et ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -78 °C, 0.1M	<40% conversion
	Et ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -78 °C, 0.33M	<40% conversion
 981	Et ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -78 °C, 0.1M	<40% conversion
	Me ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -78 °C, 0.33M	<20% conversion
 982	Et ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -78 °C, 0.1M	en traces *
 751	Et ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -78 °C, 0.33M	en traces *
	Et ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -40 °C, 0.33M	en traces *
 781	Et ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -78 °C, 0.1M	~40% conversion
	Et ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -78 à -40 °C, 0.33M	~60% conversion
 977	Et ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -78 °C, 0.1M	~40% conversion
	Et ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -78 °C, 0.33M	~50% conv., 23%
	Et ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -40 °C, 0.33M	~60% conv., 37%
	Me ₂ AlCl (1.1 éq.)	DCM, -78 à -40 °C, 0.33M	<40% conversion

* mélange de nombreux produits non déterminés

Tableau IV-4

**Schéma IV-57** - Réactifs et conditions :

a) aldéhyde (1 éq.), Et₂AlCl (1.1 éq.), DCM, -78 °C, 2h
 b) aldéhyde (1 éq.), BF₃.Et₂O (1.1 éq.), DCM, -78 °C à t.a.

Les résultats obtenus avec l'allylsilane *Z* pur nous ont poussé à réfléchir à nouveau sur la structure de l'état de transition de la réaction ène. Tout d'abord, l'acide de Lewis complexe l'aldéhyde de telle sorte que la chaîne alkyle de l'aldéhyde soit en *trans* par rapport à l'aluminium (Schéma IV-58). En outre, l'état de transition pseudochaise habituellement utilisé et les propositions que nous avons faites jusque là ne tiennent pas bien compte des recouvrements orbitaux nécessaires pour que la réaction soit possible.

En effet, l'approche du composé ène se fait vers l'orbitale π^* de l'aldéhyde et on voit alors qu'on aurait un état de transition proche de celui de la réaction de Diels-Alder. Un état de transition pseudochaise avec la chaîne R de l'aldéhyde et l'acide de Lewis tous deux en position axiale - seule manière de les avoir en *trans* dans le même plan - apporterait trop d'interactions défavorables. A ce stade, les approches "*endo*-R" et "*exo*-R" doivent être considérées.

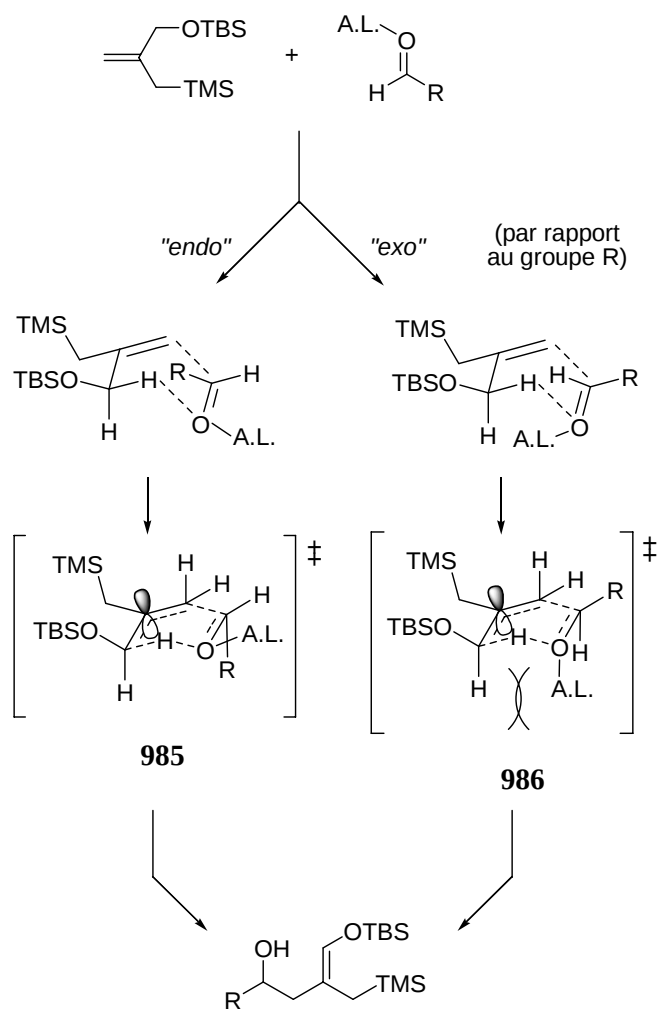


Schéma IV-58

On remarque que l'approche "exo" serait défavorisée par rapport à l'approche "endo" car dans l'état de transition **986**, l'acide de Lewis se retrouve dans une position « pseudo-axiale », générant ainsi des interactions stériques [1,3]-diaxiales avec l'atome d'hydrogène qui lui fait face.

En outre, si l'état de transition est bien "endo", on peut toujours expliquer la formation d'un seul isomère de la double liaison peut être aisément expliquée par l'effet β du silicium et l'absence d'interactions [1,4]-diaxiales (Schéma IV-59).

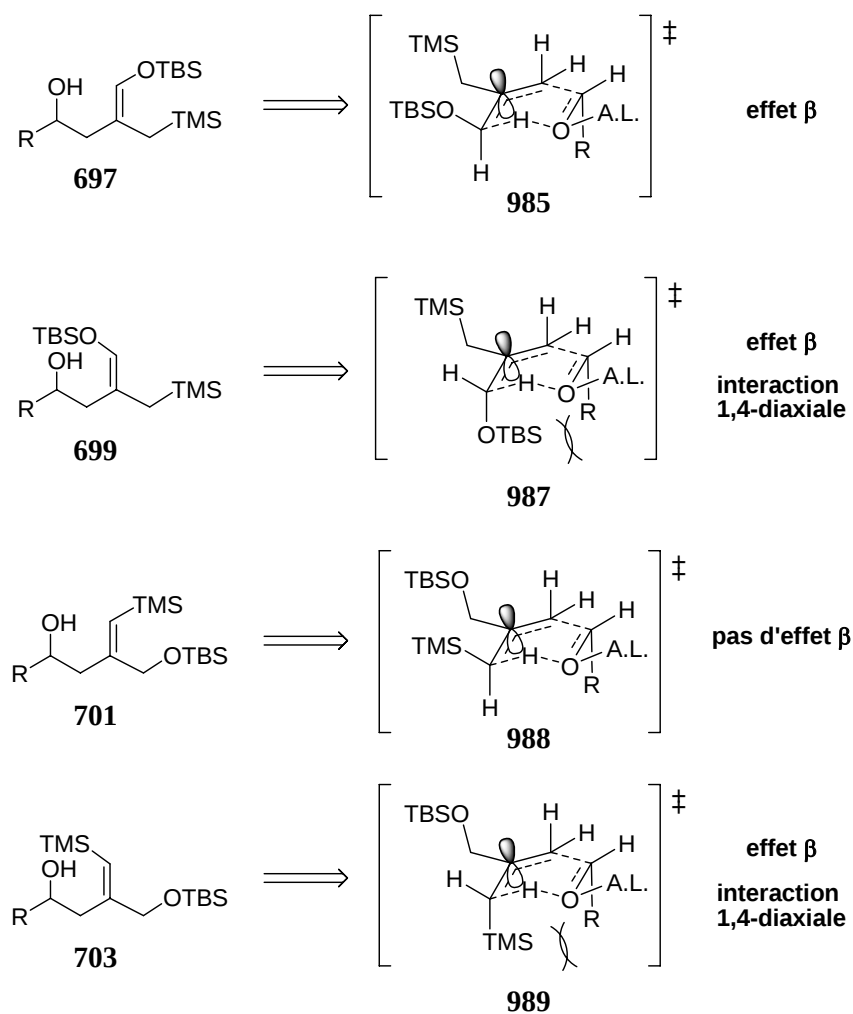


Schéma IV-59

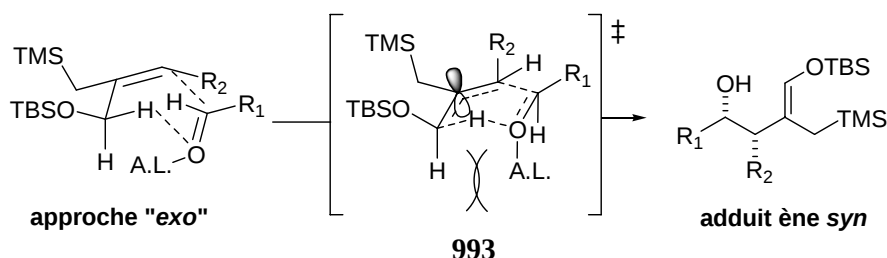


Schéma IV-60 (suite)

Expérimentalement, à partir de l'isomère *Z*, on n'obtient que l'adduit ène *syn*. Cela peut se comprendre car dans l'état de transition **991**, on remarque les interactions avec l'acide de Lewis mais aussi une interaction entre R₁ et R₂.

Lorsque l'aldéhyde est plus encombrant (butyraldéhyde remplacé par cyclohexanecarboxaldéhyde), la conversion n'est pas totale. Ceci pourrait être dû à l'encombrement généré dans l'état de transition **990** par un groupe R₁ plus gros.

Quant à l'isomère *E*, les manipulations ont été réalisées par F. Philippart²⁸⁸. Lorsque le butyraldéhyde est utilisé (R₁ = Pr), les adduits ènes sont obtenus sous forme d'un mélange *syn/anti* dans un rapport 1/2, tandis qu'avec le cyclohexanecarboxaldéhyde (R₁ = Cy), on obtient un rapport *syn/anti* de 1/9. Cette augmentation de sélectivité peut se comprendre en comparant les états de transition **992** et **993**. Lorsque R₁ est plus gros, le premier état de transition est préféré car dans le deuxième, on remarque les interactions avec l'acide de Lewis et celles entre R₁ et R₂.

²⁸⁸ Philippart Freddi, thèse de doctorat, Université catholique de Louvain, en cours.

IV.2.4. La synthèse des α -méthylènes- γ -butyrolactones

Pour compléter le travail de ce chapitre, nous avons encore à transformer les adduits ènes en méthylènelactones correspondantes.

Cette conversion a été réalisée à partir des quatre diastéréoisomères qui ont été isolés (Schéma IV-49 et IV-55). L'application de la séquence de transformation des adduits ène en α -méthylène- γ -butyrolactones a fourni les lactones désirées **994-997** (Schéma IV-61). A partir des adduits ène **963 Syn** et **Anti**, les méthylènelactones **994** et **995** sont obtenues avec de bons rendements. Toutefois, lorsque le substituant est un groupe cyclohexyle, les rendements sont plus faibles pour une raison encore non déterminée.

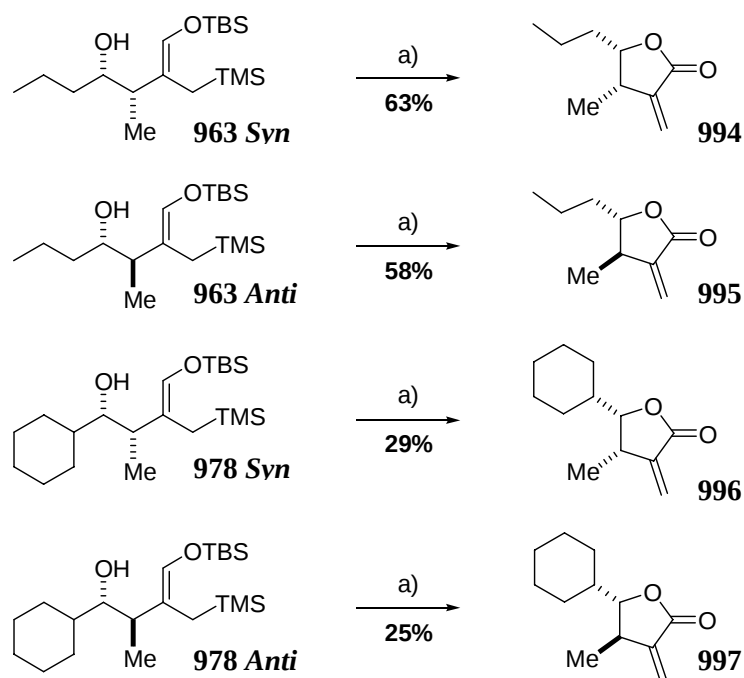


Schéma IV-61 - Réactifs et conditions :

- a) NBS (1 éq.), THF, t.a., 10 min. puis Bu₄NF (2 éq.), THF, t.a., 5 min.
 b) MnO₂ (20 éq.), KCN (1 éq.), CH₃CN, 0 °C puis t.a.

En résumé, nous avons synthétisé l'allylsilane **960** substitué par un groupe méthyle sous forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*. A partir de ce mélange et de l'allylsilane *Z* pur **960**, nous avons effectué de nombreuses réactions ènes. La stéréochimie des adduits ène a été déterminée en les transformant en tétrahydropyrannes correspondants. Pour expliquer la stéréochimie des adduits, inverse à celle que nous avons prévue avec l'état de transition habituellement utilisé, nous avons proposé de nouveaux états de transition pour cette réaction ène. Les états de transition les plus probables impliquent les approches "*endo*" et "*exo*" de l'aldéhyde sur l'allylsilane. Finalement, les adduits ènes ont été convertis en les α -méthylènes- γ -butyrolactones disubstituées **994-997**.

