

CHAPITRE 4 : ETUDES DE REACTIONS

D'ALLYLMETALLATION ASYMETRIQUES CATALYTIQUES :

RESULTATS.

4.1. Objectif et stratégie.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'un des objectifs de notre thèse consiste à développer une réaction d'allylmétallation asymétrique catalytique permettant la synthèse de synthons de type **85**. Pour ce faire, nous proposons d'étudier l'addition de composés du type 1,3-bis(silyl)propène **86** ou 1-silyl-3-stannyl-1-propène **87** sur le benzaldéhyde (Schéma 93).

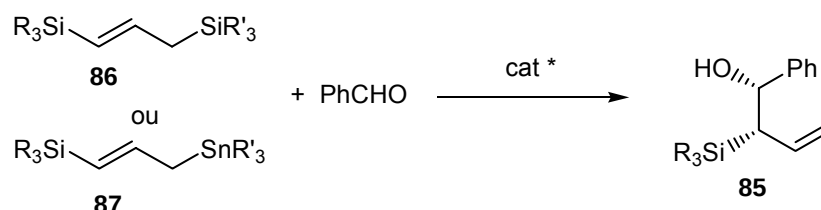


Schéma 93

Les réactions d'allylmétallations asymétriques d'aldéhydes ont été longuement étudiées (Chapitre 3). L'originalité de notre travail réside dans la présence d'un groupement silylé en position terminale de l'allylsilane ou de l'allylstannane. Grâce à ses effets électronique et stérique, ce groupement silylé devrait influencer la réactivité et la sélectivité de la réaction d'allylmétallation.

Si l'on considère que l'état de transition est cyclique de forme chaise et que le silane (ou le stannane) attaque par la face *si* de l'aldéhyde, on aboutit à un état de transition dans lequel le cation est stabilisé par un double effet β . Une désilylation en position terminale, en présence de fluorure par exemple, conduirait à l'alcool homoallylique **85** désiré (Schéma 94).

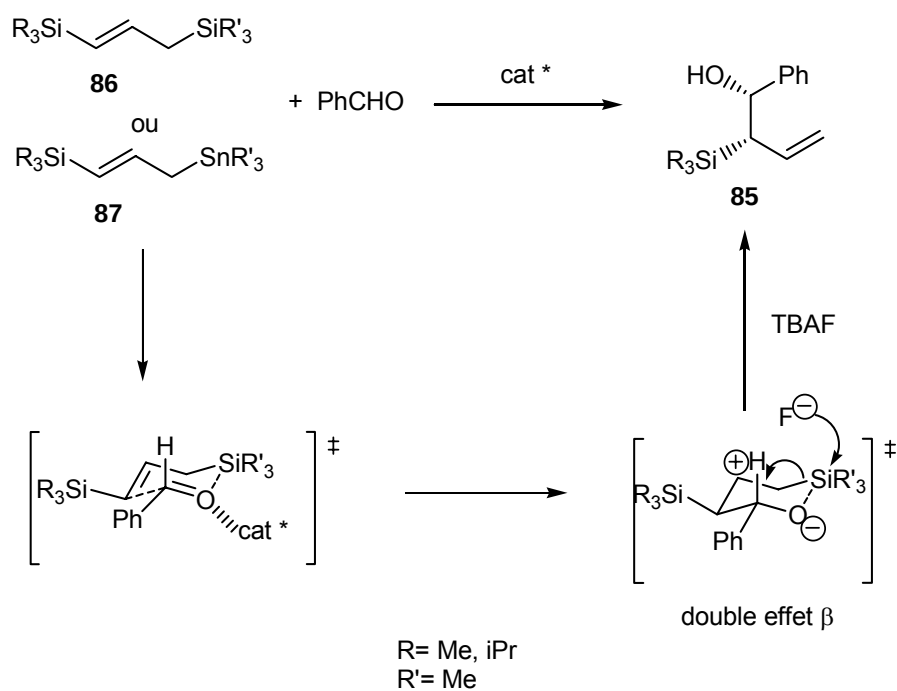


Schéma 94

4.2. Résultats.

4.2.1. Les catalyseurs au titane.

4.2.1.1. Catalyse par le BINOL-TiF₄

Nous avons commencé nos essais de catalyse avec le BINOL-TiF₄ (Tableau 19) décrit par Carreira, car à notre connaissance, c'était le seul composé décrit jusqu'alors qui catalysait l'addition d'un allylsilane sur un aldéhyde avec de bons rendements et excès énantiomériques.⁶⁹

Etude de la réaction modèle d'addition d'allylsilanes sur le benzaldéhyde :

Entrée	Substrat	Conditions	Produit	Rendement et ee
1		10 mol% cat, 4h, 0°C		70% rdt, 68% ee
2		10 mol% cat rac, 4h, 0°C + 1 nuit, TA		10% rdt
3		10 mol% cat, 6 jours, TA		26% rdt, 0% ee
4		10 mol% cat, 3 jours, 0°C + 3 jours, TA		54% rdt, 0% ee
5		25 mol%, 4 jours, TA		100% conversion, 0% ee
6		50 mol%, 2 jours, TA		100% conversion, 0% ee
7		10 mol%, 2 jours, TA	88	Produit de départ + produits de dégradation
8		10 mol%, 4 jours, TA	Mélange complexe	

Tableau 19

Le tableau 19 montre que plus les substituants sur le silicium sont gros, meilleur est le rendement et plus rapide est la réaction (entrée 3 vs. entrée 4). On observe que la présence d'un seul atome de silicium en position 3 est préférable à celle d'un atome d'étain ou de plusieurs atomes de silicium (entrées 4, 7 et 8). Enfin, le tableau 19 montre que, quels que soient la nature de l'allylsilane de départ, les quantités de catalyseur introduites et les temps de réaction, on obtient toujours un produit d'addition dont les excès énantiomériques sont nuls (entrées 1-6). Afin d'essayer de comprendre pourquoi les excès énantiomériques sont nuls et pourquoi l'on obtient le régiosomère du composé désiré, il faut regarder de plus près le mécanisme de la catalyse par le BINOL-TiF₄ (Schéma 75, page 56).⁹⁶ Le catalyseur **73** est préparé *in situ* au départ de l'adduit TiF₄-binaphthol **72**. Les deux molécules de HF perdues à ce

stade sont neutralisées par deux molécules d'allyltriméthylsilane. Il se peut toutefois qu'un peu d'acide fluorhydrique soit présent dans le milieu et catalyse l'addition de l'allylsilane sur l'aldéhyde. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons procédé à la réaction décrite à l'entrée 4 du tableau 19 en présence de 10 mol% de di-*tert*butyl-4-méthylpyridine. Il s'agit d'une base non nucléophile qui va permettre de piéger l'acide éventuellement présent dans le milieu. Dans ces conditions, même après 11 jours d'agitation à température ambiante, on n'observe aucune trace de produit d'addition ! Ceci est donc bien la preuve que la catalyse observée était due à l'acide présent ; il est dès lors normal de ne pas observer d'excès énantiomérique. Le catalyseur BINOL-TiF₄ en tant que tel n'est donc pas suffisamment puissant pour catalyser l'addition de composés du type 1,3-bis-silyl-propène sur les aldéhydes. Est-ce dû à un problème stérique (groupement silicium trop gros) ou à un problème électronique (mauvais choix de l'acide de Lewis) ? Les paragraphes suivants vont détailler la démarche entreprise afin de solutionner ce problème de réactivité.

Mais regardons tout d'abord pourquoi nous obtenons le régioisomère du produit d'addition.

Si l'on considère que l'état de transition correspondant à l'addition de l'allylsilane **13** sur un aldéhyde est antipériplanaire et non plus cyclique de forme chaise comme supposé au schéma 94, le groupement silylé qui s'en ira est le plus encombrant des deux, c'est-à-dire celui conduisant au composé **89** (Schéma 95). Ce dernier s'isomérise ensuite dans les conditions de l'expérience pour donner **90**.

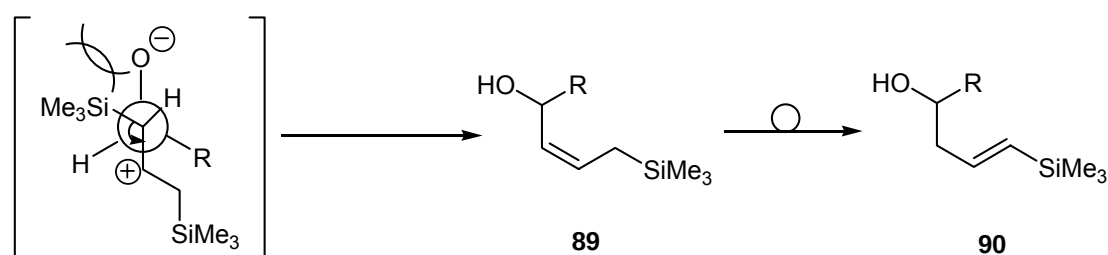


Schéma 95

Un état de transition antipériplanaire semble donc plus adapté à la description des résultats obtenus lors de l'addition de composés du type 1,3-bis-silyl-propène sur les aldéhydes qu'un état de transition cyclique.

4.2.1.2. Catalyse par le (S)-N-(3,5-di-tert-butylsalicylidène)-1,1-diphényl-2-benzyl-β-aminoéthanolato-(N,O,O')-difluorotitane **91**

4.2.1.2.1. Littérature

Nous avons ensuite testé un autre catalyseur à base de titane et de fluorures. Ce catalyseur a été mis au point par l'équipe du Prof. O. Riant pour la catalyse de couplages pinacoliques d'aldéhydes.⁹⁷ Ainsi, en présence de trois équivalents de manganèse dans l'acétonitrile à -10°C , on obtient, au départ du benzaldéhyde, le produit résultant du couplage avec un rendement de 95% et un excès énantiomérique de 77% (Schéma 96).

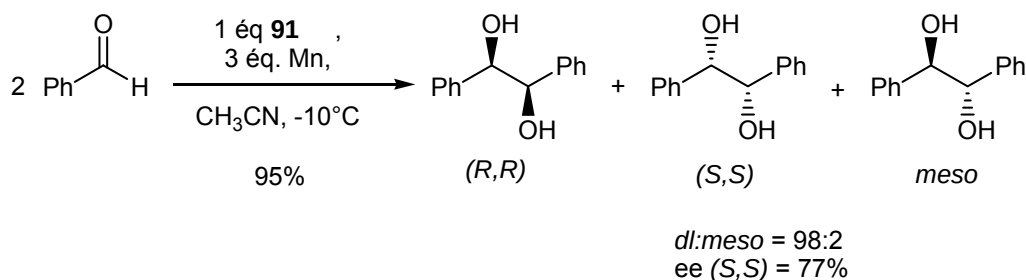


Schéma 96

91 est synthétisé *in situ* au départ du dérivé chloré en présence de tétrabutylammoniumtriphényldifluorosilicate (TBAT) comme agent fluorant (Schéma 97).

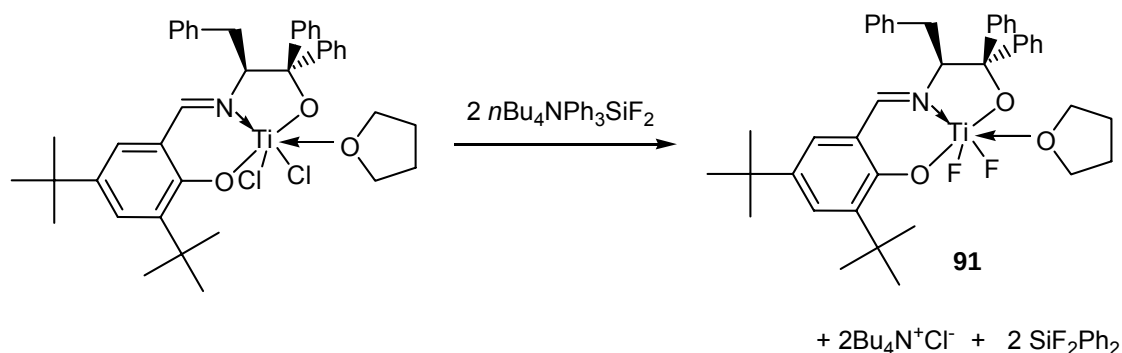
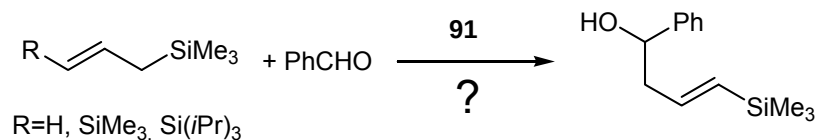


Schéma 97

4.2.1.2.2. Résultats

Nous avons testé ce catalyseur pour l'addition de différents allylsilanes sur le benzaldéhyde (Tableau 20).



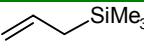
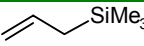
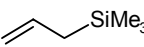
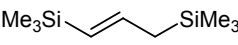
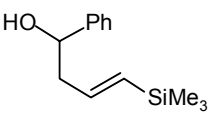
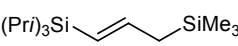
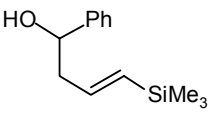
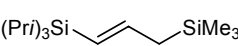
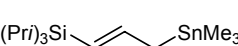
Entrée	Substrat	Conditions	Produit	Rendement et ee
1		5 mol% cat, 48h, TA		
2		100 mol%, 2h à -70°C + 5h à -50°C + 24h à 0°C	Produits de dégradation	
3	 13	5 mol%, 2 jours, TA		44% rdt, 0% ee
4	 101	5-20 mol%, 1-3 jours, -78°C-TA		100% conversion, produit non isolé, 0%ee
5	 101	100 mol% cat, 2h à -70°C + 5h à -50°C + 24h à 0°C	Produits de dégradation	
6	 88	5 mol%, 2 jours à -20°C	88	100% produit de départ

Tableau 20

Le tableau 20 montre que le catalyseur **91** n'est pas assez efficace pour catalyser l'addition de l'allyltriméthylsilane sur le benzaldéhyde (entrée 1). On constate également que l'on a à nouveau des rendements moyens en produits d'addition, mais que ces produits sont les régioisomères des produits désirés et qu'en plus les excès énantiomériques sont nuls. Le mécanisme de la catalyse par **91** n'est pas connu à l'heure actuelle, mais les différentes observations que nous avons faites nous laissent penser que celui-ci est fort semblable à celui de la catalyse par le BINOL-TiF₄.

4.2.1.3. Catalyse par un dérivé du stilbènediamine-bis-sulfonamide

Corey a décrit de nombreux dérivés des stilbènediamines pour la catalyse énantiosélective de la réaction de Diels-Alder ou comme inducteurs chiraux dans l'allylation d'aldéhydes.⁶⁰ Nous avons voulu tester ce genre de composés pour la catalyse des réactions d'addition d'allylsilanes sur les aldéhydes. Nous avons choisi le dérivé bis-sulfonamide en raison de sa grande électronégativité. Nous l'avons couplé à du fluorure de titane, espérant ainsi que le fluorure active la réaction par interaction avec le groupement silyle (Schéma 98).

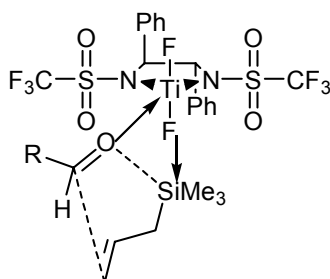


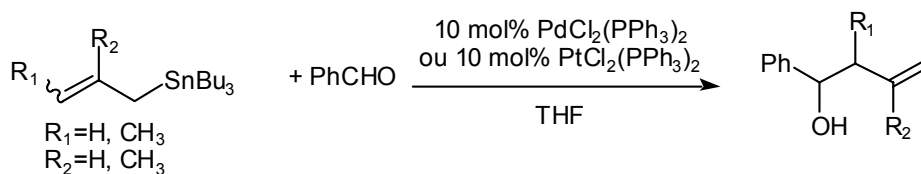
Schéma 98

Malheureusement, même en utilisant 10 mol% de dérivé chiral et en agitant 5 jours à température ambiante, nous n'avons pu retrouver que les produits de départ.

4.2.2. Catalyse par un dérivé du palladium (II)

4.2.2.1. Acquis de la littérature

Il est connu dans la littérature que les dérivés de Pd(II) et de Pt(II) catalysent l'allylation des aldéhydes par les allylstannanes (Tableau 21).⁹⁸ Le rendement varie en fonction de la substitution sur l'allylstannane.



Entrée	Allylstannane	Aldéhyde	Rendement
1		PhCHO	90%
2		PhCHO	37%
3		PhCHO	quantitatif

Tableau 21

Le mécanisme de la catalyse est présenté au schéma 99 : un mélange 1 : 1 d'allylstannane et du dérivé de Pd(II) fournit un complexe π -allylpalladium-chlorure **92** qui réagit encore avec une molécule de **93** pour former un complexe bis- π -allylpalladium **94**. Le cycle catalytique commence par la formation d'un complexe π -allyl- σ -allyl palladium au départ de **94** et de l'aldéhyde ; ce complexe se transforme ensuite en dérivé homoallyloxypalladium. Ce dernier réagit avec **93** pour donner l'homoallyloxystannane ainsi que **94** régénéré.

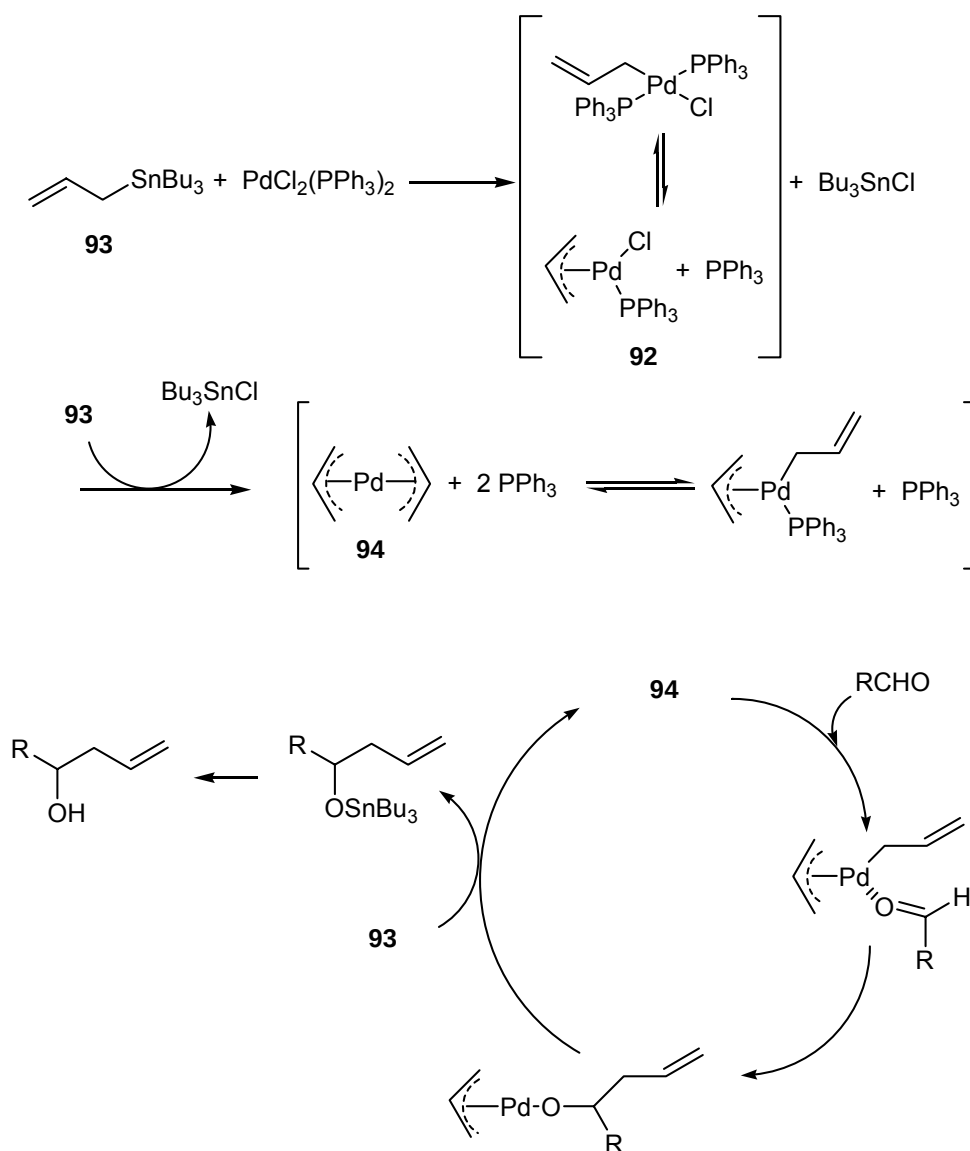


Schéma 99

Les mêmes auteurs ont développé une réaction d'allylation asymétrique catalytique des imines en présence de complexes chiraux bis- π -allylpalladium. Le catalyseur le plus efficace est un dérivé du β -(-)-pinène (Schéma100).⁹⁹

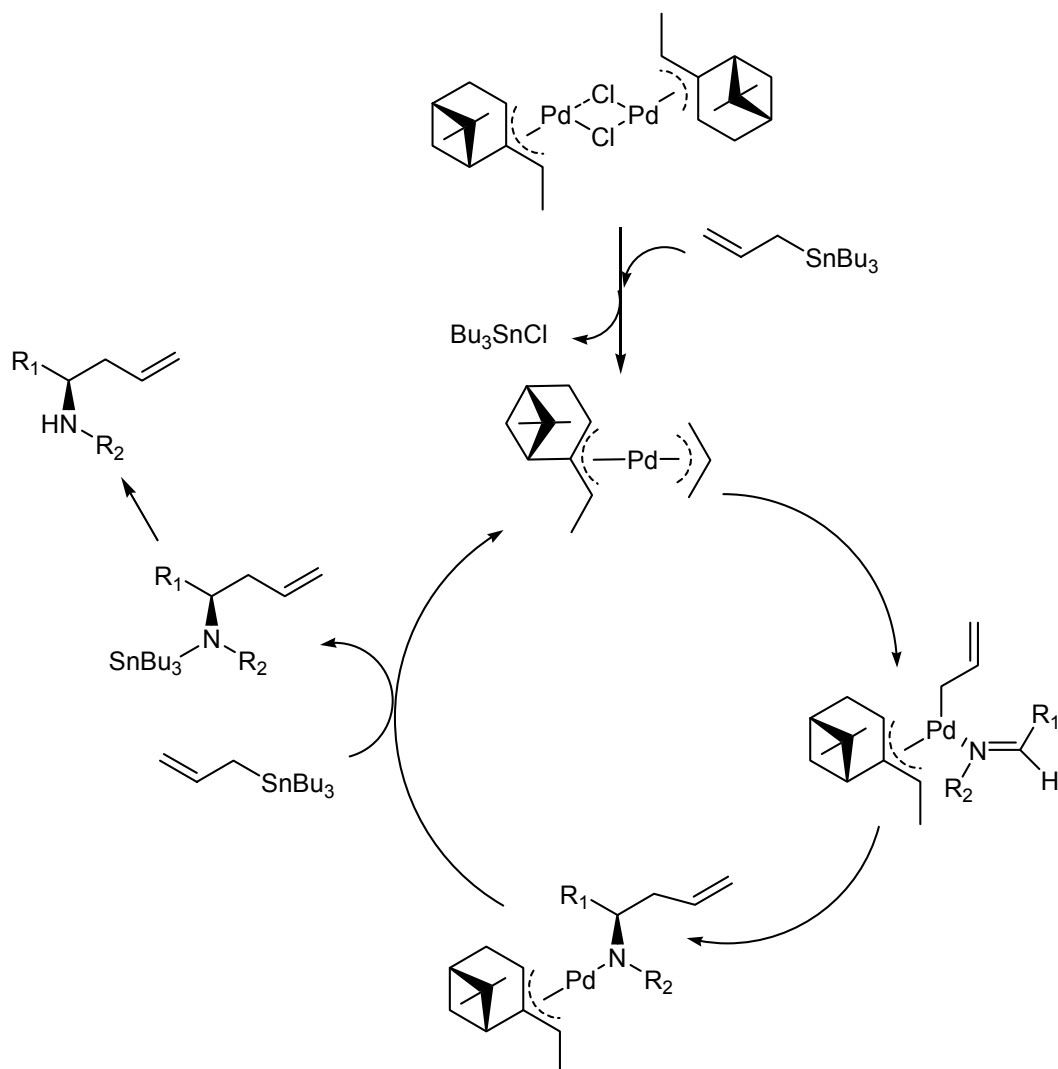


Schéma 100

4.2.2.2. Synthèse du catalyseur

Les résultats obtenus par Nakamura et Yamamoto sur les aldéhydes en racémique et sur les imines en asymétrique, nous ont donné l'idée de tester l'emploi d'un catalyseur chiral sur un aldéhyde.

Nous avons tout d'abord procédé à la synthèse du catalyseur selon la méthode décrite par Heck et Trost.¹⁰⁰

Le composé de départ est le nopol, composé commercial très peu coûteux, dérivé du pinène. La fonction alcool de ce composé est protégée sous forme de tosylate, puis ce tosylate est réduit en méthylène en présence de LiAlH_4 (Schéma 101).

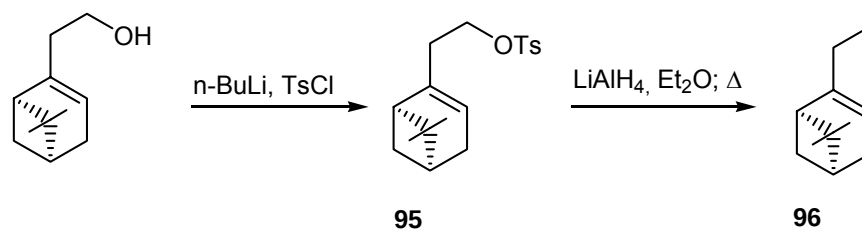


Schéma 101

Le composé **95** est caractérisé en RMN du proton entre autres par un triplet à 3,96 ppm, caractéristique du méthylène en α du tosylate et par un singulet à 2,38 ppm, caractérisant le méthyle du groupement tosylo. L'infra-rouge montre deux bandes caractéristiques de l'élongation des liaisons S-O à 1450 et 1179 cm^{-1} . L'analyse de masse confirme la présence du produit grâce au pic moléculaire à 319 Th en ionisation chimique (ions négatifs).

Le composé **96** est quant-à-lui caractérisé notamment par deux pics à 149,9 et 114,3 ppm en RMN du carbone, caractérisant les carbones de l'oléfine, de même que par deux pics à 27 et 11,9 ppm, caractéristiques du substituant éthyle. En infra-rouge, les bandes correspondant à la sulfone ont disparu, et en masse, on observe le pic moléculaire à 151 Th en ionisation chimique par ions positifs.

Le composé **96** est ensuite mis en présence de PdCl_2 , selon les conditions décrites par Heck, afin d'obtenir le catalyseur désiré (Schéma 102).¹⁰⁰

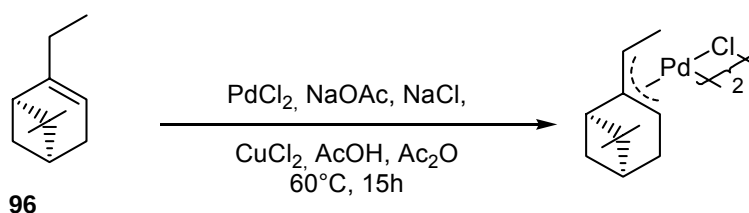


Schéma 102

4.2.2.3. Réactions d'addition

Les résultats obtenus pour la catalyse par les dérivés bis- π -allylpalladium de la réaction d'allylmétallation du benzaldéhyde par les allylsilanes sont présentés dans le tableau 22.

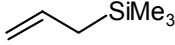
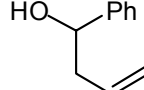
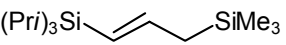
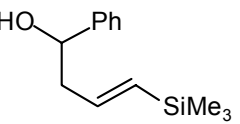
Entrée	Substrat	Conditions	Produit	Rendement
1		5 mol% cat, 66h, TA		100% conversion, 12% ee
2		5-10 mol% cat, 72h, TA		Conversion non totale, 0% ee

Tableau 22

Au regard du tableau 22, on constate que la réaction est très lente, que l'on n'obtient pas le régioisomère souhaité et qu'en plus les excès énantiomériques sont nuls. Nous ne poursuivrons donc pas plus loin nos investigations en la matière.

4.2.3. Catalyse par d'autres acides de Lewis.

Nous avons également testé la réaction d'allylmétallation catalysée par différents acides de Lewis présents au laboratoire ou faciles à synthétiser.

4.2.3.1. Catalyse par le (S)-BINAP.AgX

Les résultats de la littérature obtenus en présence de BINAP-AgOTf ont été décrits au chapitre 3. Nous avons également testé le sel d'argent fluoré. Les résultats sont présentés dans le tableau 23.

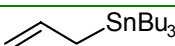
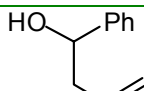
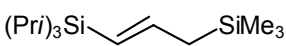
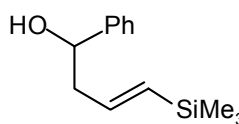
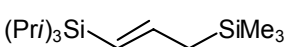
Entrée	Substrat	Conditions	Produit	Rendement
1		5 mol% (S)-BINAP.AgOTf, 2h, -20°C + 23h, -50°C		Non déterminé, 50% ee
2		5 mol% (S)-BINAP.AgOTf, 3.5 jours, -20°C		Non déterminé, 0% ee
3		5 mol% (S)-BINAP.AgF, 3 jours à -40°C + 6 jours à +6°C	Produit de départ	

Tableau 23

Encore une fois, la réaction est extrêmement lente et l'on obtient le régioisomère non désiré avec un excès énantiomérique nul.

4.2.3.2. Catalyse par un dérivé du vanadium(IV)

Au cours de sa thèse de doctorat, D. Ntirampebura a utilisé un dérivé chiral de vanadium (IV) comme catalyseur de la réaction de Diels-Alder. (Schéma 103).¹⁰¹

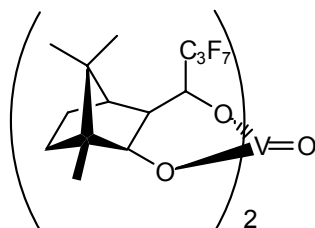


Schéma 103

Il s'est avéré que cet acide de Lewis n'était pas assez puissant pour catalyser l'addition d'un allylsilane sur un aldéhyde (Tableau 24).

Entrée	Substrat	Conditions	Produit
1		20 mol% cat, 24h, -40°C + 4 jours, TA	Produit de départ
2		20 mol% cat, 1 nuit, -40°C + 4 jours, TA	Produit de départ

Tableau 24

4.2.3.3. Catalyse par une oxazaborolidine

E. J. Corey a montré que les oxazaborolidines chirales permettent de réduire des composés carbonylés de façon hautement énantiosélective en présence d'hydruure de bore (Schéma 104).¹⁰²

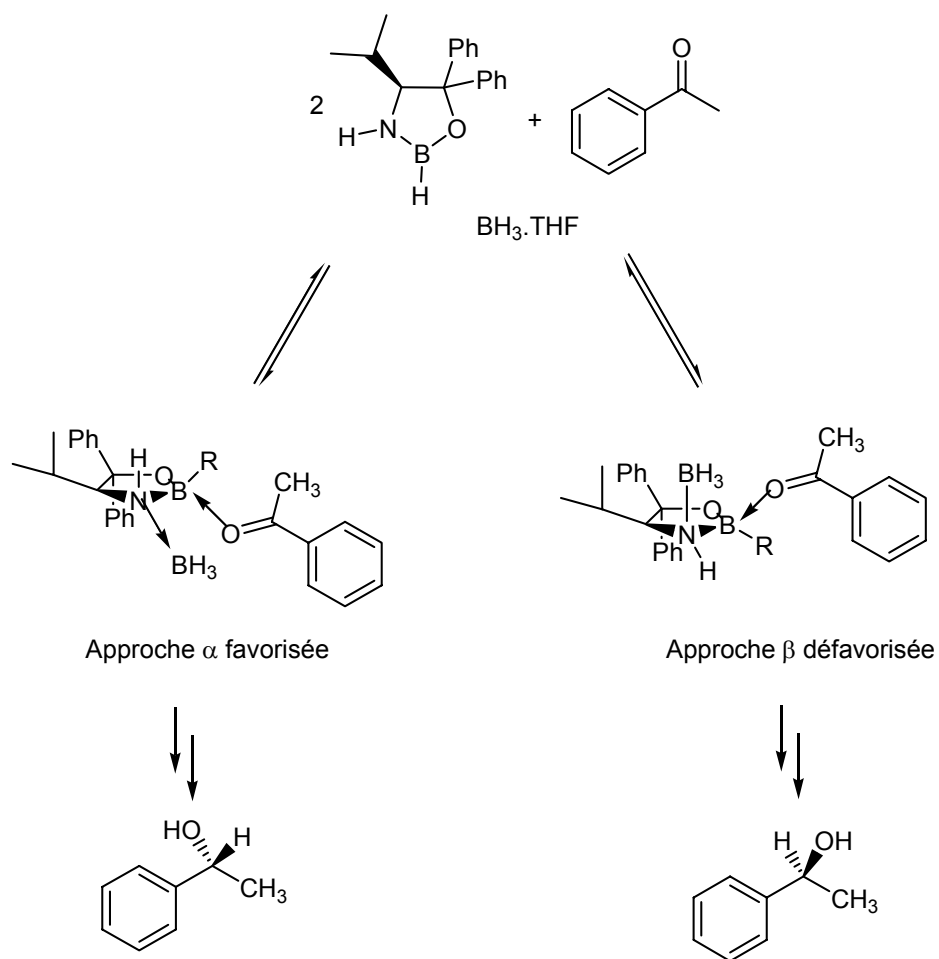


Schéma 104

Sur base des approches présentées ci-dessus, nous pouvons imaginer un état de transition similaire entre l'oxazaborolidine, le benzaldéhyde et l'allylsilane (Schéma 105).

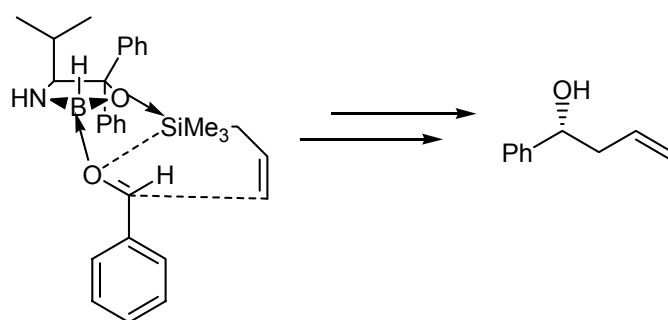


Schéma 105

Nous avons testé la catalyse de la réaction d'addition de l'allyltriméthylsilane sur le benzaldéhyde en présence de (*R*)-2-méthyl-oxazaborolidine. Malheureusement,

même après 23 jours d'agitation à température ambiante, nous avons toujours retrouvé exclusivement le produit de départ.

4.2.3.4. Le catalyseur de MacMillan

Au début des années 2000, MacMillan a décrit un nouveau catalyseur permettant à la fois la catalyse énantiosélective de la réaction de Diels-Alder, des alkylations de Friedel-Crafts et des cycloadditions 1,3-dipolaires.¹⁰³ Le dérivé chiral agit ici de façon à former un cation iminium avec une fonction carbonyle, diminuant ainsi l'énergie de l'orbitale LUMO. La formation de cet iminium est réversible ; le cycle catalytique pour la réaction de Diels-Alder est présenté au schéma 106.

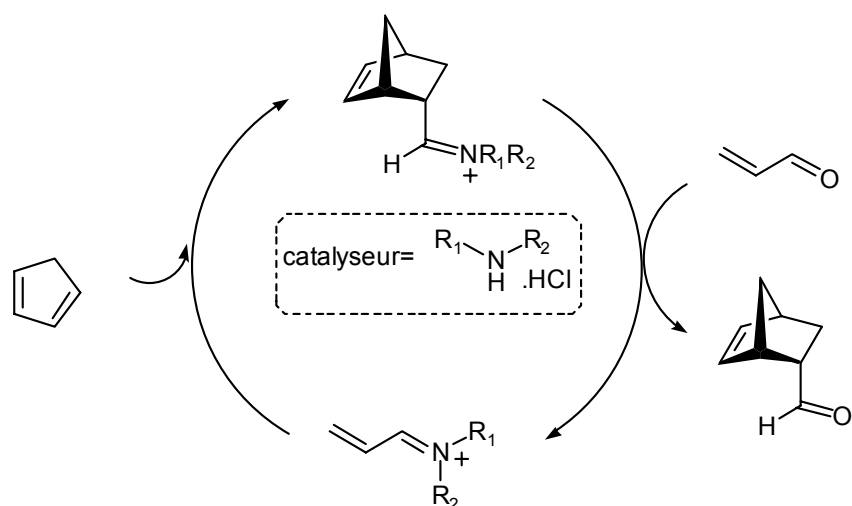


Schéma 106

Le catalyseur de MacMillan est en fait un dérivé imidazole. Celui-ci est synthétisé au départ de l'ester méthylique de la L-phénylalanine qui est d'abord transformé en chlorhydrate. L'ester est ensuite transformé en amide méthylé, l'amine est déprotégée et le dérivé ainsi obtenu est condensé avec l'acétone de façon à obtenir l'imidazolidinone **97** (Schéma 107).¹⁰⁴

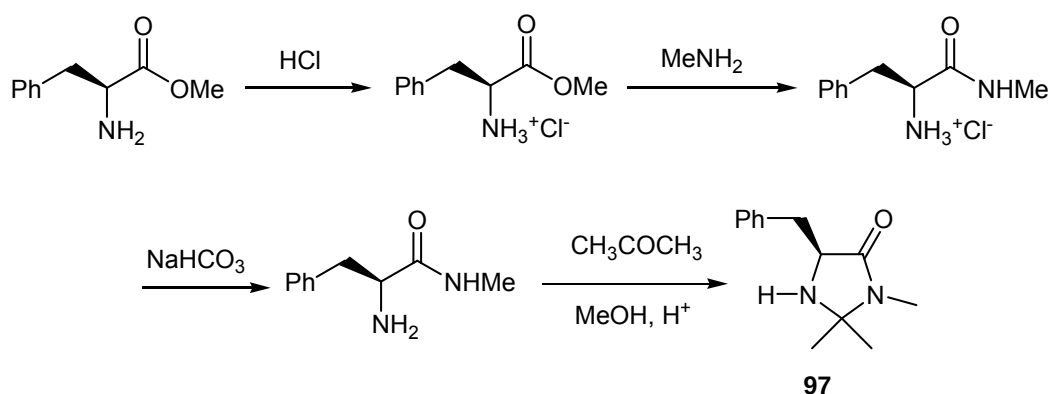


Schéma 107

Nous avons testé ce catalyseur lors de la réaction d'addition de l'allyltriméthylsilane sur le benzaldéhyde, mais, même en présence d'une source de fluorures pour activer le silane, nous avons toujours récupéré le produit de départ, même après 6 jours d'agitation à température ambiante.

4.2.3.5. Catalyse par le système $\text{CuCl}/n\text{-Bu}_4\text{NPh}_3\text{SiF}_2/(\text{R})\text{-BINAP}$.

Une partie de la thèse de doctorat de Jérôme Hoet dans notre laboratoire a pour but de développer l'alkylation asymétrique du benzaldéhyde. L'agent alkylant est le diéthylzinc et le catalyseur qu'il utilise est formé *in situ* au départ de CuCl , de $(\text{R})\text{-BINAP}$ et d'une source de fluorures, le tétrabutylammoniumtriphenyldifluorosilicate. En présence d'1% de ce catalyseur, il obtient l'alcool correspondant avec un rendement quantitatif et 72% d'excès énantiomérique (Schéma 108).

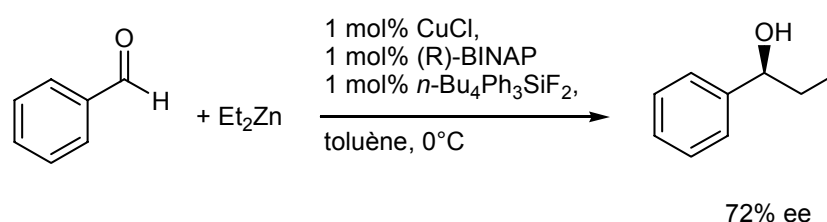


Schéma 108

Nous avons voulu tester ce même catalyseur pour l'addition d'allylsilanes sur le benzaldéhyde. Les réactions ont été suivies par GC de façon à bien pouvoir observer la disparition des réactifs et l'apparition des nouveaux produits. Les résultats obtenus lors de nos différents essais sont présentés dans le tableau 25.

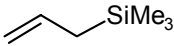
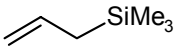
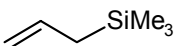
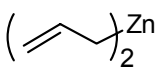
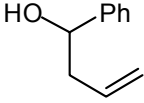
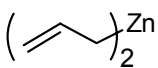
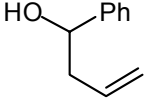
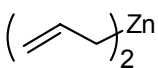
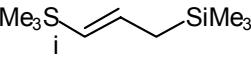
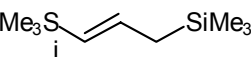
Entrée	Réactif	Catalyseur	Conditions	Résultat
1		1% CuCl, 1% <i>n</i> -Bu ₄ NPh ₃ SiF ₂ , 1% (<i>R</i>)-BINAP	7 jours à 4°C	Aucune consommation des réactifs
2		1% CuCl, 1% CuF, 1% (<i>R</i>)-BINAP	7 jours à 4°C	Aucune consommation des réactifs
3		10% CuCl, 10% <i>n</i> -Bu ₄ NPh ₃ SiF ₂ , 10% (<i>R</i>)-BINAP	24h à 4°C + 1 semaine à T.A.	Aucune consommation des réactifs
4		1% CuCl, 1% <i>n</i> -Bu ₄ NPh ₃ SiF ₂ , 1% (<i>R</i>)-BINAP	5 minutes à 0°C	 100% rdt
5		/	10 minutes à 0°C	 100% rdt
6	 Solution filtrée avant addition	1% CuCl, 1% <i>n</i> -Bu ₄ NPh ₃ SiF ₂ , 1% (<i>R</i>)-BINAP	1 semaine à 4°C	20% conversion
7		1% CuCl, 1% <i>n</i> -Bu ₄ NPh ₃ SiF ₂ , 1% (<i>R</i>)-BINAP	3 jours, 4°C	Aucune consommation des réactifs
8		10% CuCl, 10% <i>n</i> -Bu ₄ NPh ₃ SiF ₂ , 10% (<i>R</i>)-BINAP	3 jours à 4°C + 5 jours à T.A.	23% conversion

Tableau 25

Les entrées 1, 2 et 3 montrent que le système est trop peu réactif pour catalyser l'addition de l'allyltriméthylsilane sur le benzaldéhyde. Le diallylzinc est formé *in situ*, par action du bromure d'allylmagnésium sur le chlorure de zinc. Les résultats obtenus avec ce composé semblent très intéressants (entrée 4), mais une réaction de contrôle en l'absence de catalyseur est tout aussi rapide (entrée 5), ce qui indique que la réaction est autocatalytique (catalyse par le magnésium présent dans le milieu). En effet, en filtrant les sels de magnésium avant addition du diallylzinc sur le

benzaldéhyde, on n'observe que 20% de conversion après une semaine d'agitation (entrée 6). L'addition de 1,3-Bis(triméthylsilyl)propène n'a pas conduit à des résultats beaucoup plus encourageants (entrées 7 et 8).

Le catalyseur décrit par Jérôme Hoet est donc très efficace pour la catalyse de réactions d'alkylation du benzaldéhyde en présence de diéthylzinc, mais pas pour les réactions d'allylation d'aldéhydes. Nous ne poursuivrons pas cette voie.

4.2.4. Activation des allylsilanes

Les différents tests de catalyse effectués jusqu'à présent conduisent tous aux mêmes conclusions : le système étudié est trop peu réactif. Dans le paragraphe précédent, nous avons varié la nature de l'acide de Lewis, mais ce fut sans succès ; tous les acides de Lewis, qu'ils soient durs ou mous, forts ou faibles ne permettent que de retrouver les produits de départ.

Dans ce paragraphe, nous allons essayer d'activer l'allylsilane.

4.2.4.1. Activation par les fluorures

En 1996, Pilcher et DeShong publient un article sur le triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium (TBAT) comme agent de fluoration. Ils montrent que le TBAT est utile pour cliver des liaisons Si-C de façon à initier la formation de liaisons C-C avec une grande variété d'électrophiles, tels que les aldéhydes, les cétones, les imines, ... (Schéma 109).¹⁰⁵

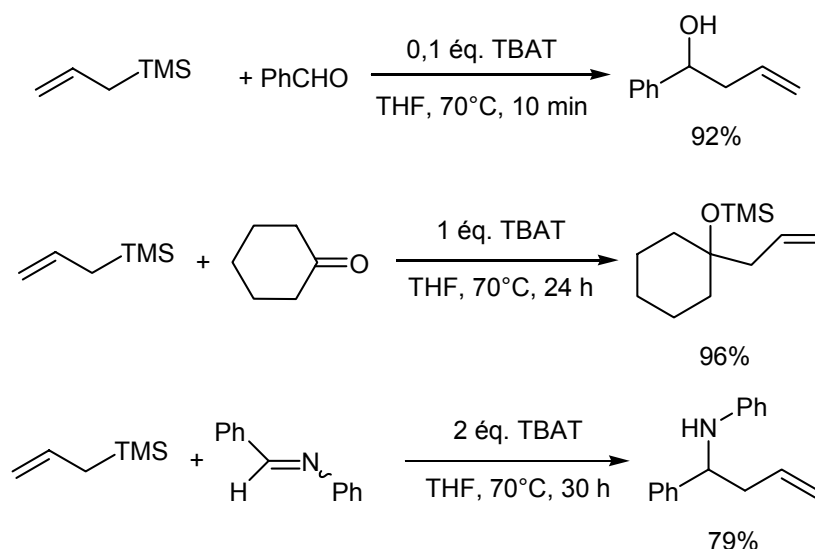


Schéma 109

Nous avons étudié la réaction de fluoration des allylsilanes, afin de voir dans quelles conditions se forme l'anion silicate. Pour ce faire, nous avons procédé à des réactions en tubes RMN. L'allylsilane est additionné d'un équivalent d'agent de fluoration (fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) ou fluorure de césium) à 0°C. Un spectre est pris toutes les demi-heures afin de constater l'avancement de la réaction. Quel que soit l'agent de fluoration utilisé, on n'observe aucun changement, même après 24 h de réaction (Tableau 26, entrées 1, 2 et 3).

Nous avons ensuite testé la réaction d'addition sur le benzaldéhyde en présence de 5 mol% de TBAF et de tamis moléculaire, à reflux du THF. Après 88 h à reflux, nous obtenons le régiosomère non désiré avec un rendement de 70% (entrée 4).

Afin d'obtenir des excès énantiomériques, nous avons combiné l'activation de l'allylsilane par le TBAF en présence de tamis moléculaire à chaud à l'activation de l'aldéhyde par le BINOL-TiF₄; nous avons obtenu le régiosomère non désiré avec un rendement de 70%, mais aucun excès énantiomérique (entrée 5)! En présence de **91** (Schéma 97, page 74), nous arrivons aux mêmes conclusions (entrée 6).

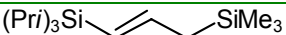
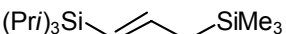
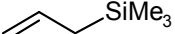
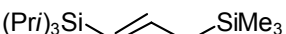
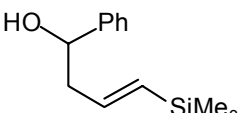
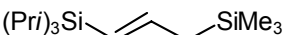
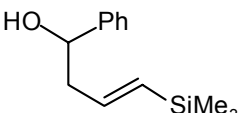
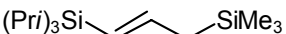
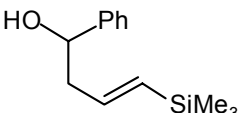
Entrée	Allylsilane	Conditions	Produit	Rendement et ee
1		1 éq. TBAF, 24h, 0°C	Produit de départ	
2		1 éq. CsF, 24h, 0°C	Produit de départ	
3		1 éq. CsF, 4h, 0°C	Produit de départ	
4		5 mol% TBAF, MS, 88h, Δ		70% rdt
5		5 mol% BINOL-TiF ₄ , TBAF, MS, 28h, Δ		70% rdt, 0% ee
6		5 mol% 91 , TBAF, MS, 24h, Δ		Rdt non déterminé, 0% ee

Tableau 26

L'activation des allylsilanes par les fluorures, même combinée à l'activation de l'aldéhyde par un acide de Lewis, ne permet pas d'accélérer fortement la réaction d'allylmétallation. De plus, on obtient toujours le régiosomère non désiré et aucun

excès énantiomérique. Ceci n'est pas surprenant, car, déjà en 1984, Corriu expliquait que lors de l'activation du bis(triméthylsilyl)-1,3-propène par les anions fluorures, seule la liaison silicium-carbone allylique était coupée. De plus, la réaction se faisait sans transposition allylique et avec conservation de la géométrie de la double liaison.

106

Dans le paragraphe suivant, nous discutons d'un tout autre mode d'activation des allylsilanes.

4.2.4.2. Complexation de bis(allyl)silanes par l'anion fluorure.

En 1998, Maruoka et son équipe ont observé une augmentation notoire de la réactivité des composés organosilylés grâce à la complexation de dérivés du type bis(allyl)silanes par un anion fluorure. L'accélération est imputable au déplacement de l'équilibre vers un chélate formé par le composé bis-silylé et l'anion fluorure (Schéma 110).¹⁰⁷

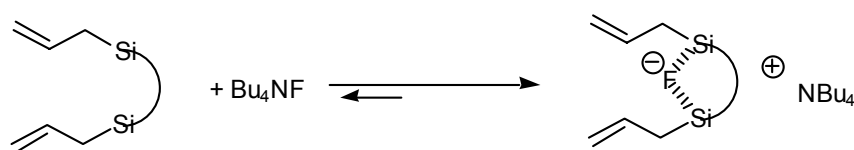


Schéma 110

Cette réaction permet d'obtenir des anions allyliques qui peuvent alors s'additionner aux composés carbonylés de façon douce. Ainsi, le 1,2-phénylènebis[diméthyl-2-propénysilane] s'additionne sur le benzaldéhyde en présence de 5 mol% de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF à 0°C pour donner, après une heure, le produit d'allylation avec un rendement quantitatif (Schéma 111).

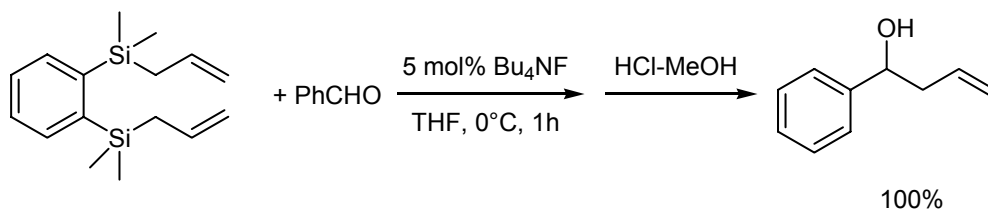


Schéma 111

Nous avons décidé d'adapter cette réaction à la formation d'alcools homoallyliques silylés. Pour ce faire, nous devons utiliser le 1,2-phénylènebis[diméthyl-2-

propénysilane] silylé en position terminale comme réactif. La synthèse de ce composé **98** est réalisée en deux étapes avec un rendement global de 77%. Le 1,2-phénylènebis[diméthylsilane] réagit d'abord avec du brome; le bromure ainsi obtenu est additionné de l'anion allyltriméthylsilane afin d'obtenir **98** (Schéma 112).

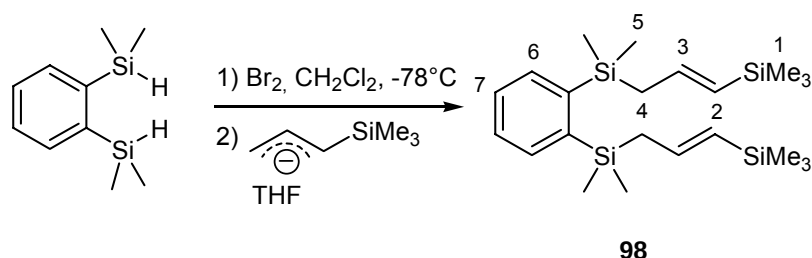


Schéma 112

98 est caractérisé en RMN du proton notamment par un doublet de triplet à 5,98 ppm, caractéristique des protons 3, de même que par un doublet à 5,47 ppm, caractérisant les protons 2; ces deux multiplets comptent la même intégration. En RMN du carbone, les pics correspondant aux carbones 2 et 3 sortent respectivement à 129,4 et 143,2 ppm. En infra-rouge, on observe une raie caractéristique de l'élongation d'une liaison C-Si à 1250 cm^{-1} , de même qu'une bande à 911 cm^{-1} caractérisant une double liaison CH=CH *E*. Enfin, l'analyse de masse confirme la présence du produit par le pic moléculaire à 419 Th en ionisation chimique par ions positifs.

Nous avons ensuite testé la réaction d'addition de **98** sur le benzaldéhyde en présence de 5 mol% de Bu_4NF . Après 7 h de réaction à 0°C, on récupère le régioisomère non désiré avec un rendement quantitatif (Schéma 113).

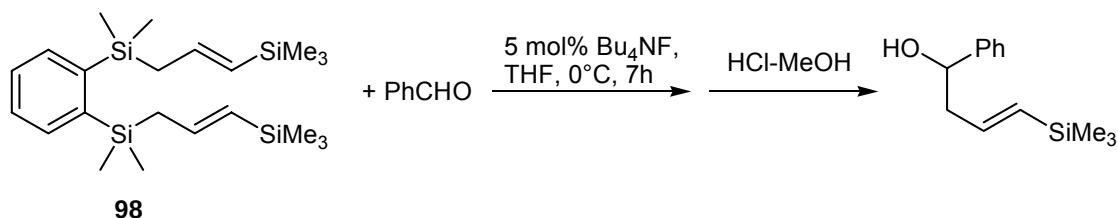


Schéma 113

En conclusion, le modèle de Maruoka nous a effectivement permis d'accélérer la réaction, puisque nous obtenons un rendement quantitatif en produit après 7 h de réaction à 0°C, alors qu'avec n'importe quel autre catalyseur il fallait plusieurs jours

pour avoir quelques pourcents de produit... Malheureusement, nous n'obtenons toujours pas le régioisomère désiré!

4.2.5. Addition d'allylsilanes sur des acétals.

Les acétals sont régulièrement utilisés en chimie organique en tant que groupements protecteurs d'aldéhydes ; néanmoins, ils peuvent aussi subir des réactions de couplage avec formation d'une liaison C-C. La réaction acétal-ène en est un très bel exemple. Une partie du travail post-doctoral d'Eric Tam à Bordeaux était consacrée au développement de cette réaction acétal-ène dans des conditions moins drastiques que celles précédemment décrites.¹⁰⁸ Il a ainsi trouvé que le chlorure de fer(III) catalyse la réaction acétal-ène avec de très bons rendements (Schéma 114).

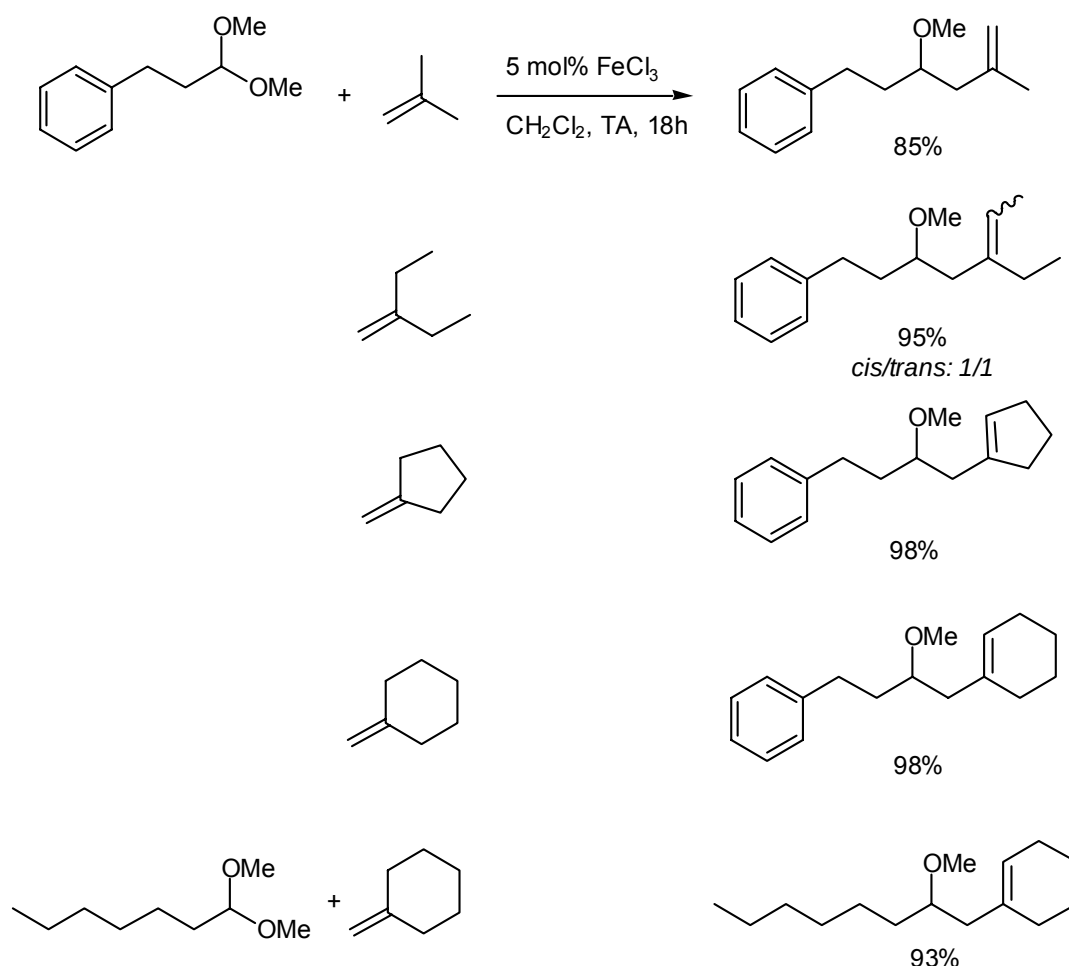


Schéma 114

Le mécanisme supposé de la catalyse est présenté au schéma 115. L'acide de Lewis se coordonne à l'acétal, puis un intermédiaire oxocarbenium est formé. Ce dernier réagit avec une oléfine pour former un carbocation qui subit une élimination

de façon à obtenir un alcool et un adduit, en même temps que la régénération du catalyseur.

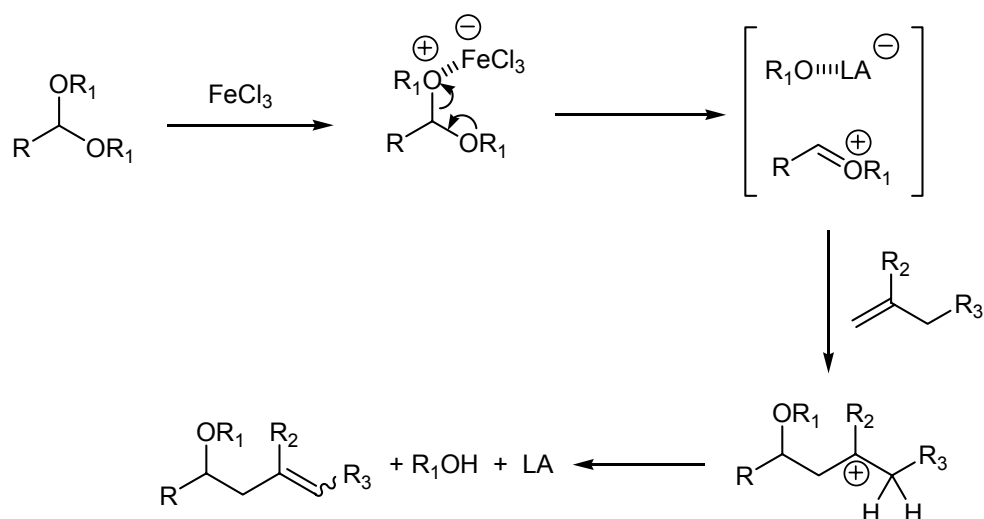


Schéma 115

En 2001, le groupe de J. Yadav en Inde a publié un article relatant l'addition d'allyltriméthylsilanes sur des acétals en présence d'une quantité catalytique de triflate de scandium. Les produits d'addition sont obtenus avec des rendements moyens à bons (Schéma 116).¹⁰⁹

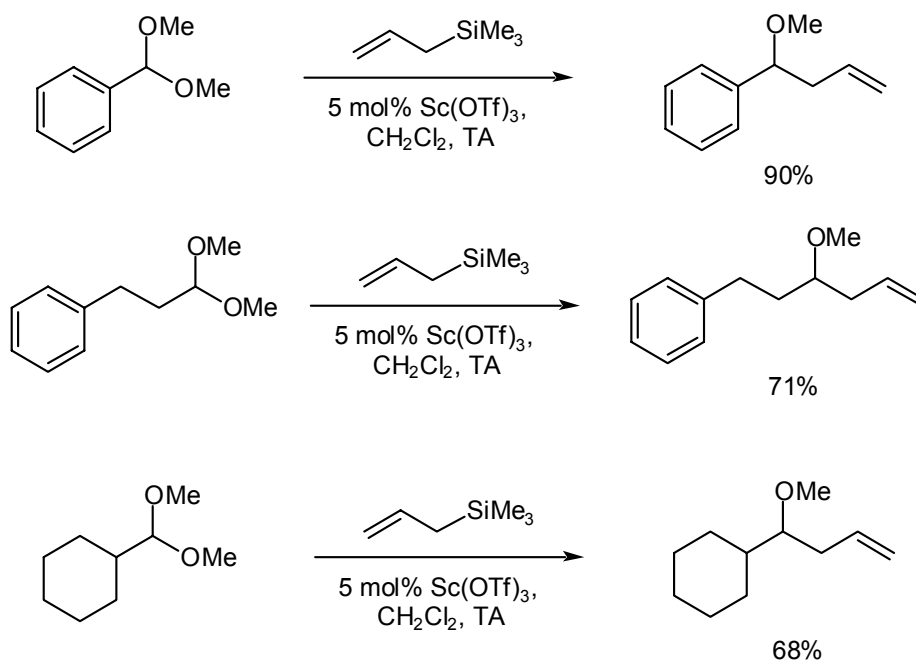


Schéma 116

Comme ces conditions donnaient de bons résultats et étaient faciles à mettre en œuvre, nous avons décidé de les adapter à l'addition de 1,3-bis(triméthylsilyl)propène sur les acétals. En effet, la réaction d'allylmétallation est en

quelque sorte une réaction ène dans laquelle un des atomes de silicium joue le rôle d'un gros proton.

4.2.5.1. Synthèse des produits de départ

Comme la réaction testée par Eric Tam donnait de bons résultats au départ du 1,1-diméthoxy-3-phényl-propane, nous avons décidé de travailler avec ce substrat. Le 1,1-diméthoxy-3-phényl-propane est obtenu avec un rendement de 90% par réaction du phénylpropionaldéhyde dans le méthanol en présence de 5 mol% de TiCl_4 (Schéma 117).¹¹⁰

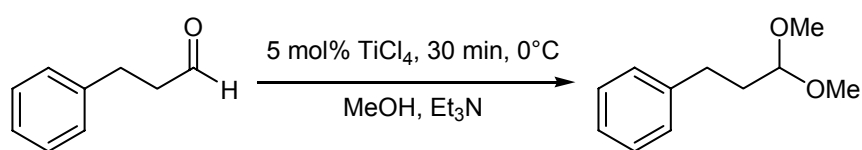
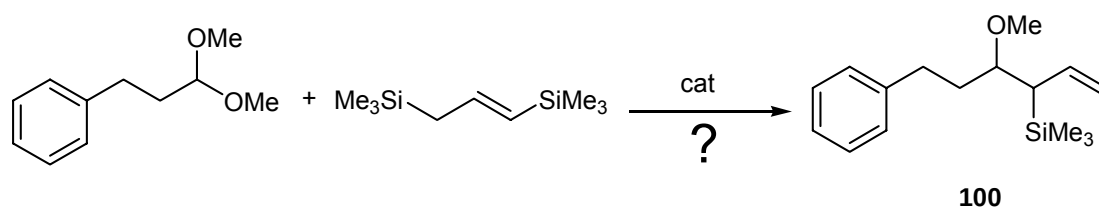


Schéma 117

Le composé est caractérisé en RMN du proton entre autres par un triplet à 4,37 ppm, caractéristique du proton au pied de l'acétal, ainsi que par un beau singulet à 3,33 ppm, comptant pour six protons et caractéristique des deux groupements méthoxy. En RMN du carbone, les méthoxys sortent à 52,8 ppm.

4.2.5.2. Essais d'allylmétallation

Nous avons premièrement réalisé une série de tests en présence de différents acides de Lewis afin de trouver celui qui était le plus efficace. Les résultats sont présentés au tableau 27.



Entrée	Catalyseur	Conditions	Résultat
1	5 mol% FeCl ₃	18h, TA	53,7%
99			
2	5 mol% TiF ₄	21h30, TA	100% produit de départ
3	5 mol% TBAF, MS4A	24h, TA	100% produit de départ
4	5 mol% BF ₃ .OEt ₂	24h, TA	100% produit de départ
5	5 mol% TiCl ₄	23h, TA	100% produit de départ
6	5 mol% Sc(OTf) ₃	15h, TA	100%
99			
7	5 mol% Yb(OTf) ₃	24h, TA	100% produit de départ
8	5 mol% CrCl ₃	45h, TA	100% produit de départ
9	5 mol% AlCl ₃	45h, TA	100% produit de départ

Tableau 27

Le tableau 27 montre que les deux seuls acides de Lewis qui permettent d'obtenir un produit différent des réactifs sont le chlorure de fer (III) et le triflate de scandium (III). Ceci n'est pas très étonnant, car, déjà en 1998, Aggarwal et son groupe décrivaient la catalyse de la réaction carbonyle-ène par le triflate de scandium.¹¹¹ L'addition de l'exo-méthylène cyclohexane sur le benzaldéhyde se fait par exemple avec un rendement de 68% en présence de 10 mol% de triflate de scandium (Schéma 118).

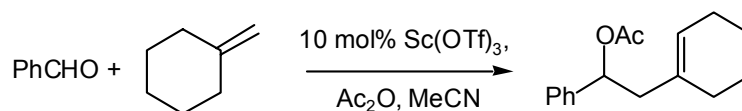


Schéma 118

Malheureusement, dans notre cas, le produit obtenu n'est pas le composé désiré, mais bien le produit correspondant à la perte du groupement silylé.

D'où vient ce produit ?

Nous pensons que les échantillons de FeCl_3 et de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ contiennent un peu d'acide et que cet acide désilyle le composé **13**. Le composé **99** résulte dès lors de l'addition de l'allyltriméthylsilane sur l'acétal. En effet, lorsque **47** est mis en présence de FeCl_3 ou de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, on observe sa transformation en allyltriméthylsilane par RMN.

Comment remédier à la désilylation ?

Nous avons essayé différentes méthodes afin de pallier à la désilylation et d'obtenir le produit **100**. Les différents essais réalisés sont présentés dans le tableau 28.

Entrée	Catalyseur	Conditions	Modifications	Résultats
1	/	91h, TA	Pas de catalyseur	Pas de réaction, récupération des produits de départ
2	5 mol% FeCl_3	19h, TA	2 éq. 13	
3	5 mol% FeCl_3	23h, TA	1 éq. 101	Destruction totale du silane, pas de produit d'addition
4	5 mol% $\text{Sc}(\text{OTf})_3$	23h, TA	+ 5 mol% 	Récupération des produits de départ
5	5 mol% FeCl_3	89h, TA	+ 5 mol% base	Récupération des produits de départ
6	5 mol% $\text{Sc}(\text{OTf})_3$	1h45, TA	+ 5 mol% K_2CO_3	

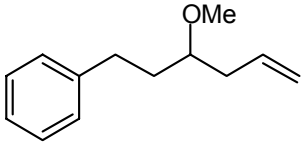
7	5 mol% TfOH	1h, TA	Pas de Sc(OTf) ₃	
8	5 mol% TfOH + 5 mol% base	95h, TA	Pas de Sc(OTf) ₃	Récupération des produits de départ
9	5 mol% Sc(OTf) ₃ + 5 mol% base	46h, TA	Pas d'acétal	Aucune dégradation
10	5 mol% Sc(NTf ₂) ₃ + 5 mol% base	1 semaine, TA		Récupération des produits de départ

Tableau 28

Nous avons premièrement voulu vérifier si la réaction n'avait pas lieu en l'absence de catalyseur (entrée 1) ; ce n'est pas le cas.

Nous avons ensuite travaillé en présence de 2 équivalents de **13** (tableau 28, entrée 2), espérant qu'une petite quantité au-moins ne serait pas désilylée, mais nous n'obtenons que le produit d'addition **99**.

Nous avons ensuite testé la réaction en présence d'un allylsilane plus encombré, **101**, mais ce composé se fait également détruire et on ne retrouve que l'acétal de départ (entrée 3).

Nous avons ensuite tenté d'ajouter une quantité catalytique de base afin de neutraliser l'acide présent dans le catalyseur (entrées 4 et 5) ; à ce moment-là, plus aucune réaction n'a lieu, on retrouve les produits de départ.

L'emploi d'une autre base pour neutraliser l'acide présent n'arrête pas la réaction, mais conduit au produit d'addition de l'allyltriméthylsilane (entrée 6).

Afin de vérifier si la réaction était bien catalysée par l'acide présent, nous avons procédé à la réaction en présence d'acide triflique uniquement (entrée 7) : nous obtenons effectivement le produit correspondant à l'addition de l'allyltriméthylsilane.

A l'entrée 8, nous avons testé la réaction en présence d'acide triflique et d'une quantité catalytique de base ; comme nous l'attendions, nous ne récupérons que les produits de départ.

Nous avons voulu vérifier que le silane **13** reste stable lorsque l'on ajoute une quantité catalytique de base au catalyseur (entrée 9) ; c'est effectivement le cas.

Nous avons enfin testé un acide de Lewis encore plus puissant que le triflate de scandium, le Sc(NTf₂)₃, qui a été décrit et étudié par Benoît Mathieu au cours de sa

thèse de doctorat. Ce composé s'obtient en portant à reflux pendant 3 heures de l'acétate de scandium et du trifluorométhanesulfonimide dans un rapport 1 : 3 (Schéma 119).¹¹² Le composé obtenu est un solide vitreux incolore, plus soluble que le triflate de scandium dans de nombreux solvants. Les essais de catalyse, en présence d'une quantité catalytique de cette base, n'ont conduit qu'à la récupération des produits de départ (Schéma 119).

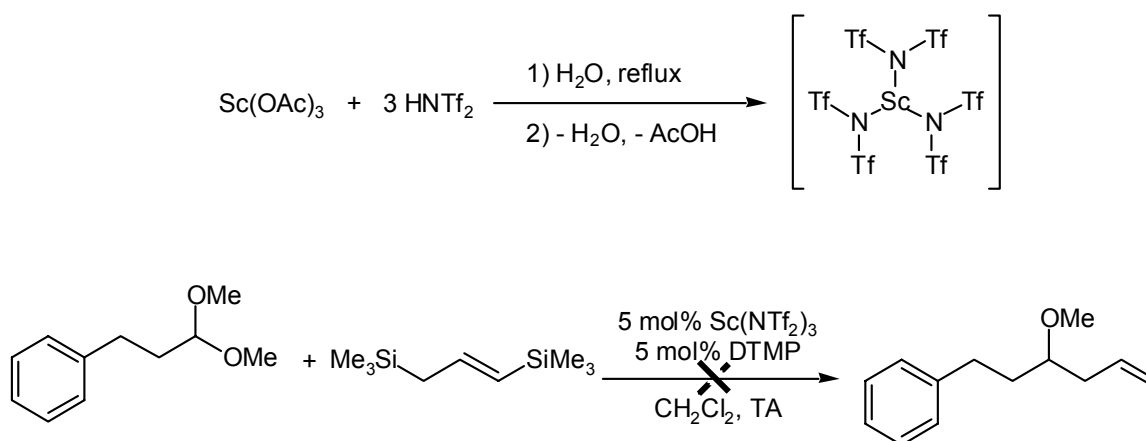


Schéma 119

Les différents essais d'addition d'allylsilanes sur des acétals n'ont jamais permis de conduire au produit d'addition **100** désiré ; nous obtenons soit les produits de départ quand l'acide de Lewis n'est pas assez fort, soit le produit correspondant à l'addition de l'allyltriméthylsilane.

4.2.5.3. Addition d'allylsilanes sur des aldéhydes en présence de triméthylorthoformiate.

En 2001, le groupe de J. Yadav a également décrit l'addition d'allylsilanes sur des aldéhydes en présence de triflate de scandium et de triméthylorthoformate. On obtient les alcools homoallyliques correspondants protégés sous forme d'éthers méthyliques avec de bons rendements (Schéma 120).¹⁰⁹

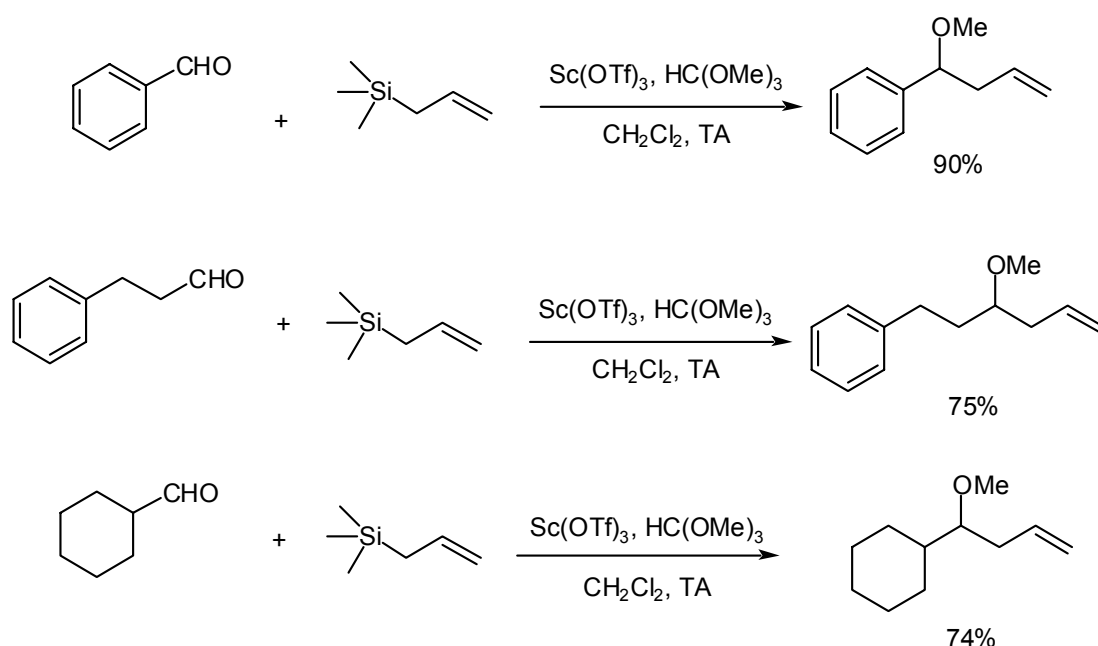


Schéma 120

Nous avons adapté la réaction décrite par ce groupe indien à l'addition de **13** sur le benzaldéhyde. Encore une fois, on obtient le produit correspondant à l'addition de l'allyltriméthylsilane (Tableau 29, entrée 1). Lorsque l'on rajoute une quantité catalytique de base, on retrouve les produits de départ après 51h de réaction à température ambiante (entrée 2).



Entrée	Catalyseur	Conditions	Résultats
1	10 mol% Sc(OTf) ₃ , 1,2 éq. HC(OMe) ₃	1 éq. PhCHO + 1 éq. 13 , 5h, TA	
2	10 mol% Sc(OTf) ₃ , 1,2 éq. HC(OMe) ₃ + 10 mol% base	1 éq. PhCHO + 1 éq. 13 , 51h, TA	Récupération des produits de départ.

Tableau 29

Cette méthode d'addition d'allylsilanes sur des aldéhydes, catalysée par le triflate de scandium, en présence de triméthylorthoformiate conduit, comme la méthode précédente, soit aux produits de départ, soit au produit d'addition de l'allyltriméthylsilane.

4.3. Conclusion et réorientation du sujet.

Nous avons essayé de synthétiser des composés du type **85** de façon énantiomériquement pure par différentes méthodes, mais aucune n'a abouti à l'obtention du produit désiré ; nous avons soit obtenu les produits de départ, soit un régioisomère du produit désiré, soit encore un produit d'addition désilylé.

Nous estimons avoir testé suffisamment de possibilités pour dire que la formation de composé du type **85** n'est pas possible directement au départ des 1,3-bis(silyl)propènes.

Comme les résultats obtenus par nos prédécesseurs lors de l'addition d'allylmétaux sur les aldéhydes en présence de (*R,R*)-CpTiTADDOL comme inducteur de chiralité étaient relativement bons (Schéma 22, §1.3), nous allons reprendre cette stratégie en vue de la synthèse de cyclobutanones bicycliques énantiomériquement pures portant un centre quaternaire à la jonction de cycles et de la synthèse d'hétérocycles fusionnés à des cyclobutanones.