

## Chapitre V : Application de notre stratégie [3+2] vers l'ottélie A

### 1. Introduction

Après l'extraction des composés de la pervenche (Vincristine et la vinblastine) et du dérivés du taxol<sup>®</sup>, qui ont été utilisés avec succès dans le traitement du cancer (Figure 13), de nombreuses autres molécules naturelles ayant des propriétés antimitotiques ont été isolées. Ainsi la société Aventis a isolé de nouvelles substances naturelles inhibitrices de la polymérisation de la tubuline, les ottélie A.

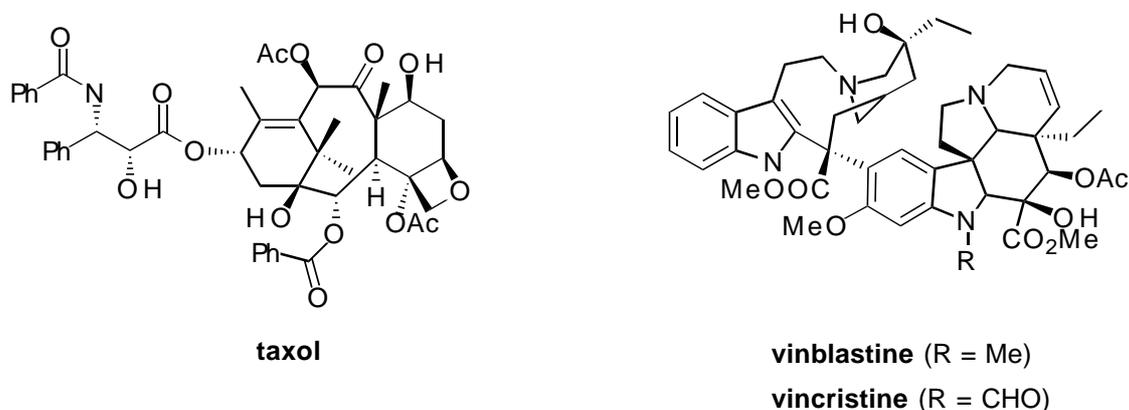
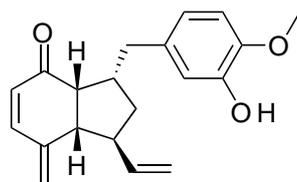


Figure 13

L'ottélie A<sup>146-147</sup> est une substance naturelle qui a été extraite d'une plante aquatique recueillie en Inde et nommée *ottelia alismoïdes*. L'ottélie A a été isolée à raison d'environ 5 mg de produit par kilogramme de plante sèche. Elle est constituée d'un squelette hydrindénone de jonction bicyclique *cis* comportant quatre centres stéréogéniques (Figure 14). La structure de la molécule ainsi que la configuration relative des centres stéréogéniques ont été déterminées par les méthodes spectroscopiques<sup>147</sup> et par corrélations chimiques.<sup>148</sup> La configuration absolue de la molécule est confirmée après la première synthèse faite par le groupe Mehta.<sup>149-150</sup>



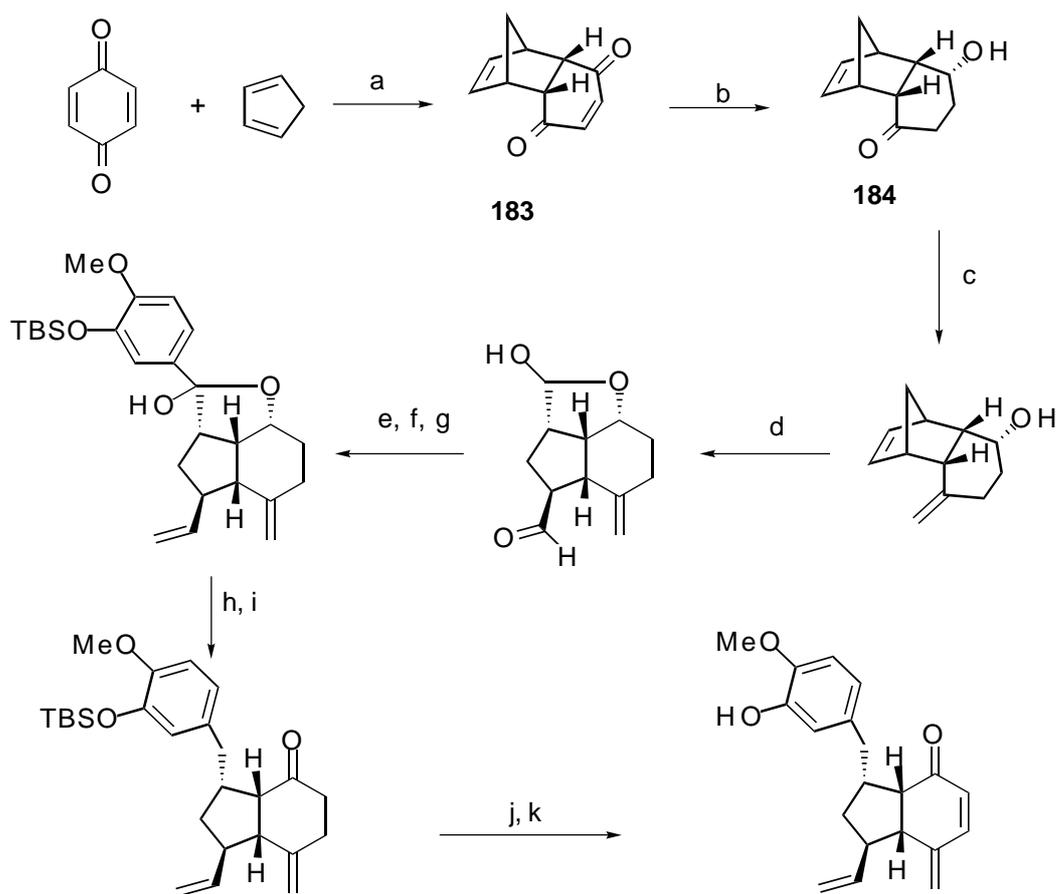
**Ottelione A**

**Figure 14**

L'ottélione A agit sur la division cellulaires par inhibition de la polymérisation de la tubuline et pourrait par conséquent constituer un important composé de base pour le développement de nouveaux médicaments anticancéreux.

## 2. Synthèse de l'ottélione

La première synthèse totale de l'ottélione A publiée dans la littérature est celle décrite par le groupe de Mehta.<sup>149</sup> Cette synthèse a été réalisée en 12 étapes au départ du cyclopentadiène et de la benzoquinone. Un intermédiaire clé de cette synthèse est le composé polycyclique **183**, préparé par une réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et la benzoquinone. Le rendement global en produit racémique est de 5 % (Schéma 109).

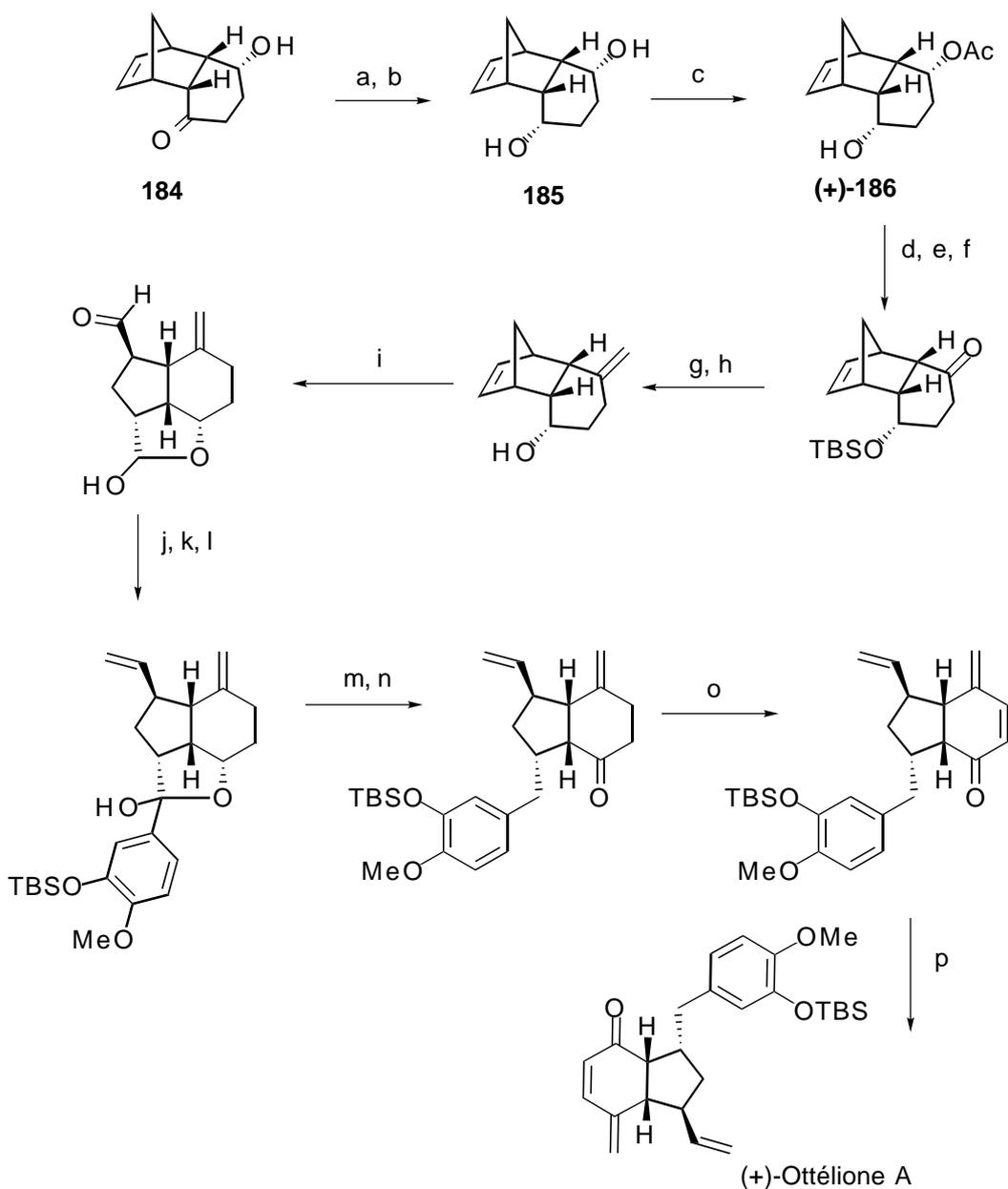


Conditions:

**a)** hv, 6 h, 90%; **b)** LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 78%; **c)** Zn-TiCl<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 71 %; **d)** 1) O<sub>3</sub>, MeOH, -78°C; 2) Me<sub>2</sub>S, TA, 70%; **e)** PPh<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>I, *n*-BuLi, THF, 0°C, 89%; **f)** PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 91%; **g)** TBSO(MeO)PhBr, *n*-BuLi, THF, -78°C-TA, 82%; **h)** Li, NH<sub>3</sub>, THF, -33°C, 63%; **i)** PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 89%; **j)** 1) LiHMDS, PhSeCl, THF, -78 °C; 2) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C 61%; **k)** TBAF, THF, 0°C, 68% .

### Schéma 109

Les mêmes auteurs ont récemment publié une version asymétrique de cette voie de synthèse de l'ottéllone A<sup>150</sup>. Dans cette version asymétrique, le diol **185** subit une transestérification énantiosélective en présence d'une lipase pour fournir l'acétate **186** énantiomériquement pur. Cette désymétrisation enzymatique constitue l'étape clé de cette synthèse asymétrique (Schéma 110).

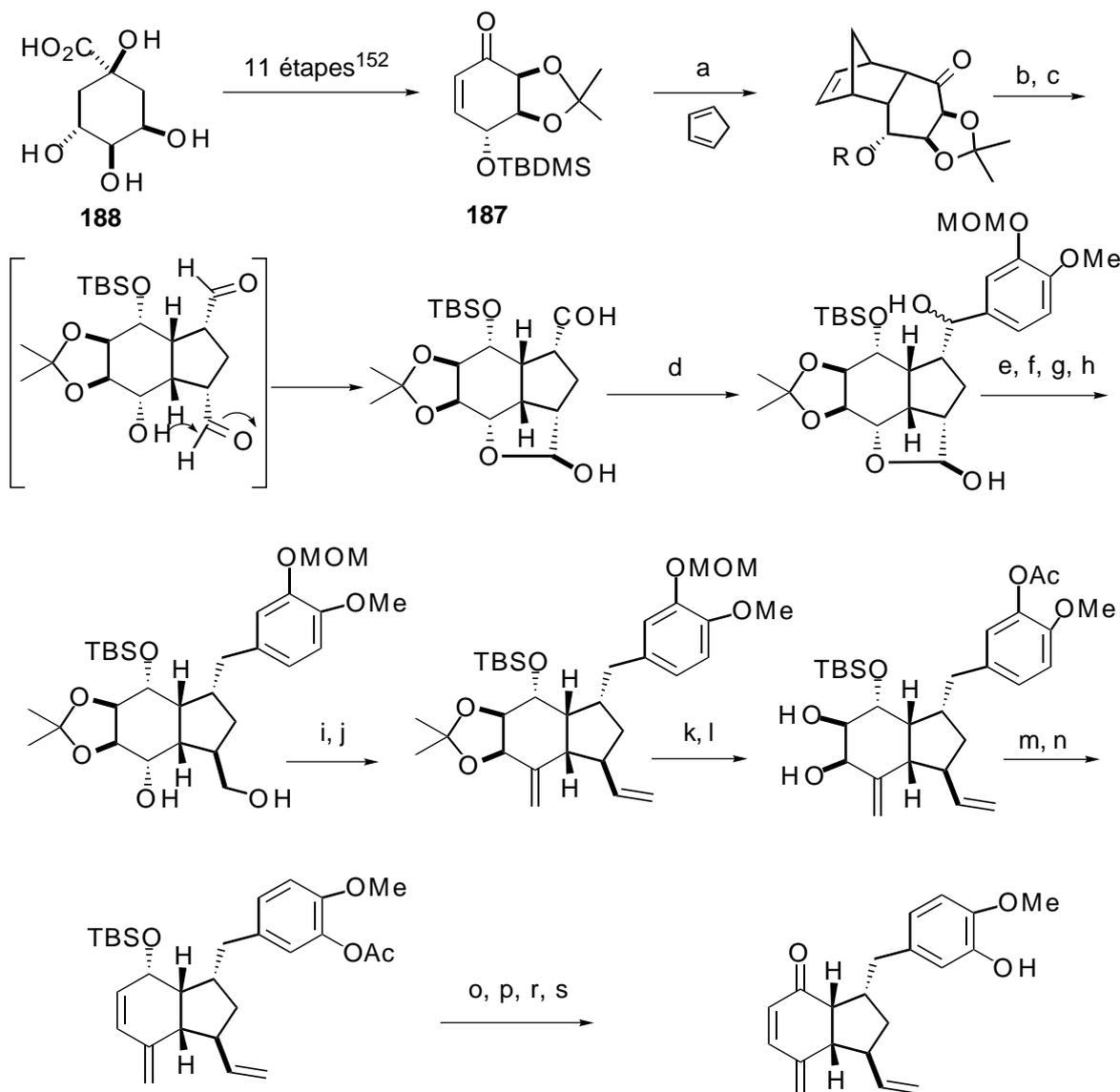


Conditions:

**a)** PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 82%; **b)** DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 83% **c)** Lipase PS (amano), acétate de vinyle, THF, TA, 85%; **d)** TBSCl, imidazole, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90%; **e)** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 0°C, 80%; **f)** PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 86%; **g)** Zn-TiCl<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 79%; **h)** TBAF, THF, TA, 88%; **i)** 1) O<sub>3</sub>, MeOH, -78°C; 2) Me<sub>2</sub>S, TA, 72%; **j)** PPh<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>I, *n*-BuLi, THF, 0°C, 86%; **k)** PCC CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 90%; **l)** TBSO(MeO)PhBr, *n*-BuLi, THF, -78°C-TA, 88%; **m)** Li, NH<sub>3</sub>, THF, -33°C, 65%; **n)** PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 87%; **o)** 1) LiHMDS, PhSeCl, THF, -78°C; 2) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 70%; **p)** TBAF, THF, 0°C, 72%.

**Schéma 110**

Une autre synthèse totale a été décrite récemment par Katoh et *al.*<sup>151</sup> (Schéma 111). Elle est basée sur la synthèse de l'énone **187** à partir de l'acide quinique commercial **188**.<sup>152</sup> Cette voie de synthèse est longue (29 étapes) et le rendement global est de l'ordre de 1%.



Conditions:

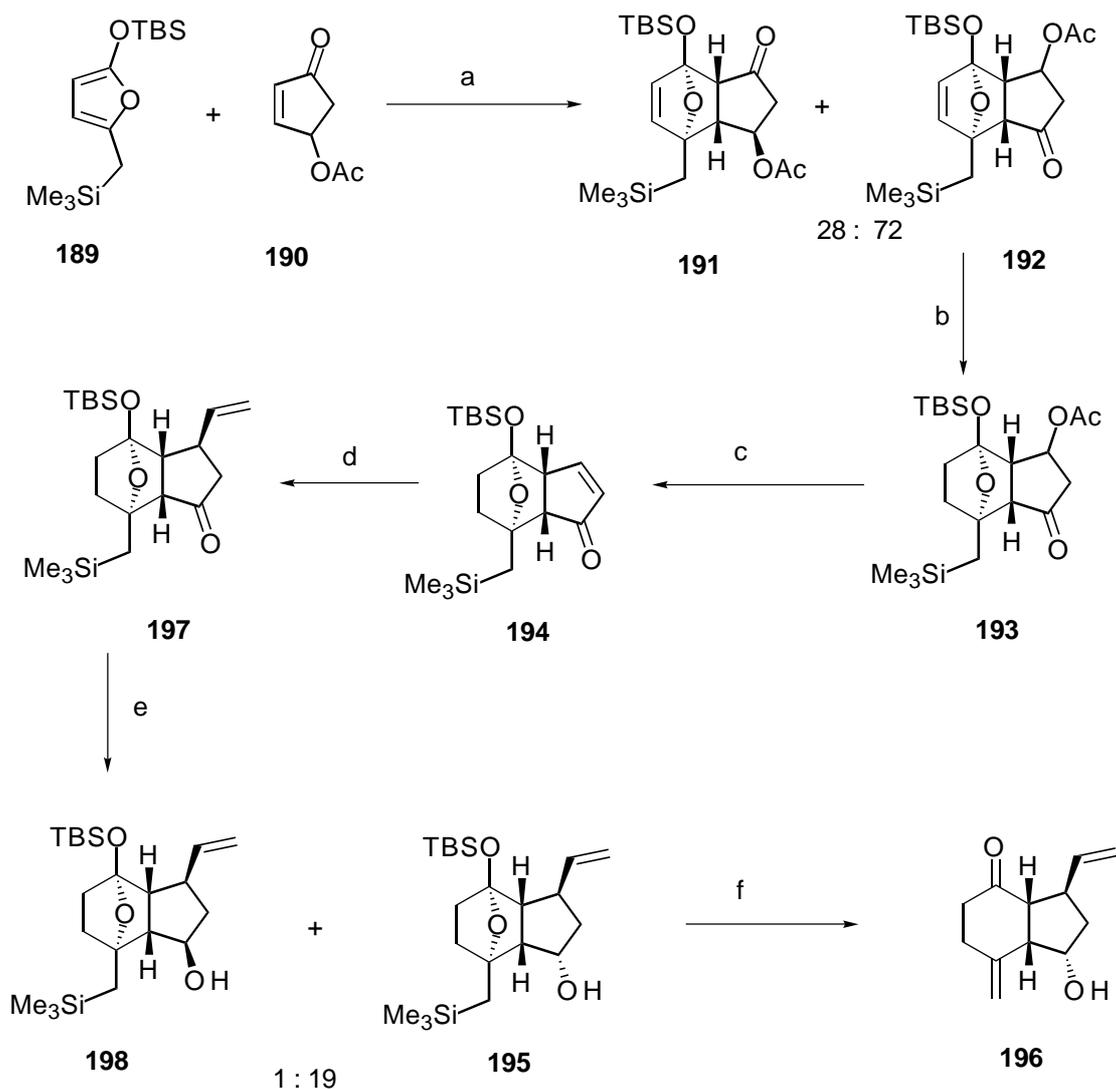
**a)** Et<sub>2</sub>AlCl, 98%; **b)** NaBH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 87%; **c)** OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, *t*-BuOH-THF-H<sub>2</sub>O, 62 %; **d)** MOMO(OMe)PhBr, *n*-BuLi, THF, -78 °C-TA, 100% **e)** DBU, toluene, 30%; **f)** LiAlH<sub>4</sub>, 96%; **g)** Ac<sub>2</sub>O, DMAP, pyridine, 95%; **h)** Li, NH<sub>3</sub>, THF, -78°C, 98%; **i)** Dess-Martin periodinane, 90%; **j)** Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>Br<sup>-</sup>, *t*-BuOK, 95% **k)** TFA, THF-H<sub>2</sub>O, 0°C, 86% **l)** Ac<sub>2</sub>O, 2M NaOH, *i*-PrOH, 91% **m)** CCl<sub>4</sub>, DMAP, 93% **n)** P(OEt)<sub>3</sub>, reflux, 78% **o)** TBAF, THF, 83% **p)** O(CHCl<sub>2</sub>CO)<sub>2</sub>, pyridine, 52% **r)** Dess-Martin periodinane, 95% **s)** NaHCO<sub>3</sub> (50%)-MeCN (1:1), T.A, 90%

Schéma 111

### 3. Travaux du laboratoire

Depuis 1997, notre laboratoire s'est également intéressé à la synthèse totale de l'ottéline. Les stratégies de synthèse visaient non seulement à la préparation du produit naturel mais également d'analogues permettant d'établir un profil de relations "structure-activité".

Une première stratégie de synthèse étudiée par Trembleau<sup>153-154</sup> construit le système bicyclique par une réaction de Diels-Alder entre un dérivé original du furane **189** et la 4-acétoxy-cyclopenténone **190** (Schéma 112). La cycloaddition [4+2] de ces deux derniers a donné un mélange de régioisomères **191** et **192** dans un rapport de 28 : 72. Ceci était tout à fait inattendu car opposé aux prédictions basées sur les effets électroniques. Il a été montré que la réaction était sous contrôle thermodynamique, la cycloaddition étant réversible dans les conditions utilisées. Le régioisomère minoritaire **191** subit très rapidement la réaction de rétro Diels Alder. L'hydrogénation du mélange de ces composés permet l'obtention de l'unique adduit **193**. L'élimination complète du groupe acétate lors du traitement de **193** par un excès de triéthylamine dans le dichlorométhane a conduit au composé **194** avec un rendement global de 54%. L'addition de divinylcuprate de lithium sur ce dernier suivie d'une réduction de la fonction cétone par le borohydrure de sodium a conduit majoritairement à l'alcool **195** avec un rendement global de 97%. Le traitement du composé **195** par une solution de méthanol contenant de l'acide trifluoroacétique permet le clivage de la fonction acétal. Une oléfination de Peterson a conduit à **196**. Malheureusement, toutes les tentatives effectuées pour transformer cet intermédiaire en ottéline A se sont soldées par des échecs. C'est pour cette raison que nous avons pensé à l'application de notre méthode de cyclocondensation [3+2] pour la synthèse de cette molécule



Conditions :

**a)** toluène, 15 kbar, 30°C, 5 h; **b)** H<sub>2</sub>, Pd-C, 5 h, Et<sub>3</sub>N (0,05 éq.) **c)** Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TA, 1h, 54%;  
**d)** i) (vinyl)<sub>4</sub>Sn (2 éq.), THF, *n*-BuLi (2,6 éq.), -78°C, 0°C, -50°C; ii) CuI, -50°C, 1h; iii) **194**,  
 -50°C, 15 min; 4) NH<sub>4</sub>Cl/H<sub>2</sub>O, -50 °C à TA, 89%; **e)** NaBH<sub>4</sub>, MeOH, TA, 30 min, H<sub>2</sub>O, SiO<sub>2</sub>  
 97% (19 : 1); **f)** TFA/ MeOH (20 / 80), -78°C à 0°C, 90%.

Schéma 112

## 4. Rétrosynthèse

Nous nous proposons de réaliser une synthèse de l'ottélione A et de ses analogues en construisant le système bicyclique par la réaction de cyclopentannulation que nous avons décrite dans les chapitres précédents.

Les produits de départ sont l'énone **199** et l'équivalent d'homoénolate **85** (Schéma 113). Après une étape d'annélation qui met en réaction l'orthoester dioxolane **85** et l'énone **199**, il restera à transformer le produit cyclisé **200** en énone **201** en utilisant la méthode d'élimination du phénylsulfonyl décrite précédemment dans le chapitre IV. La seconde étape-clé sera réalisée par l'addition conjuguée d'un vinyle sur l'énone **201** suivie de l'addition 1,4 d'un benzyle sur l'énone **202** ce qui devrait nous conduire à l'ottélione A après quelques étapes.

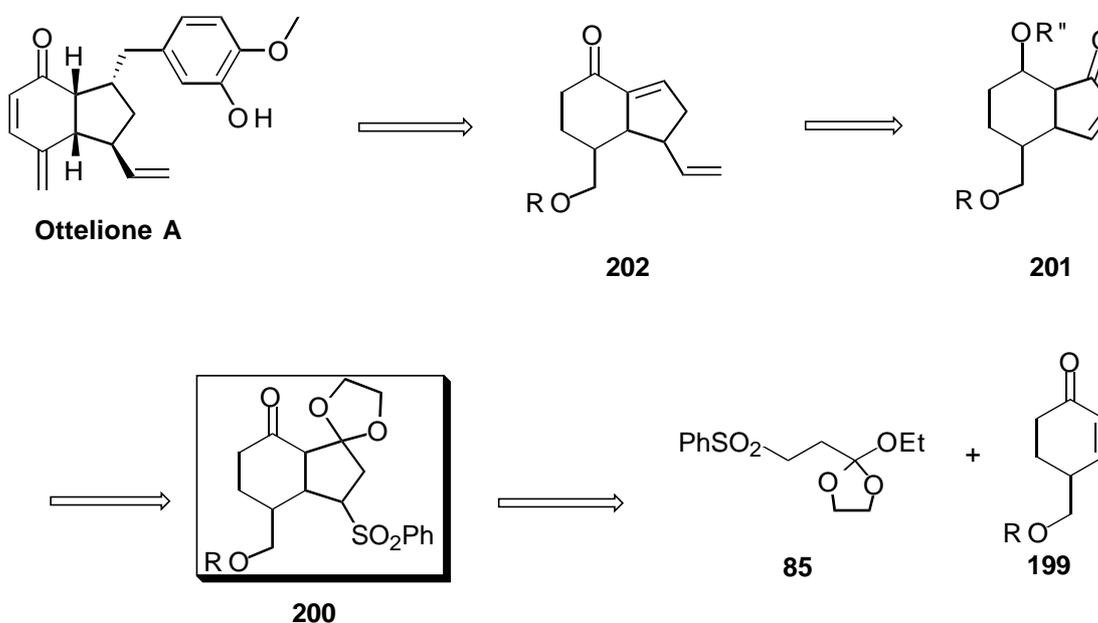


Schéma 113

## 5. Synthèse de l'énone

Nous avons dans un premier temps synthétisé l'énone **199** par la méthode décrite par Rawal et *al.*<sup>155</sup>

### 5.1. Amination de la méthoxybuténone

L'addition de la diméthylamine à la méthoxybuténone conduit à la 4-(diméthylamino)-3-butène-2-one **203** (Schéma 114). Deux conditions opératoires ont été testées. Dans un premier temps nous avons répété les conditions décrites dans la littérature (Entrée 1, Tableau 11) et avons obtenu 72% de rendement au lieu de 95%. Par contre, une augmentation du temps réactionnel et de la quantité de nucléophile nous a permis d'obtenir le produit désiré **203** avec un excellent rendement après purification par distillation au boule-à-boule (Entrée 2, Tableau 11).



Schéma 114

Tableau 11 : Addition de la diméthylamine sur la méthoxybuténone

Entrée	Conditions	Rdt (%)
1	Me <sub>2</sub> NH (1 éq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 5°C, 1h	72 (litt : 95)
2	Me <sub>2</sub> NH (1,2 éq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 5°C, 3h	97

### 5.2. Synthèse de 1-diméthylamino-3-siloxy-1,3-butadiène

Le butadiène **204** est obtenu avec un rendement optimisé de 92% après déprotonation de l'énone **203** par KHMDS dans le toluène à -78°C, puis addition du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle à l'anion formé (Schéma 115). Ce diène est suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans l'étape de cyclisation.

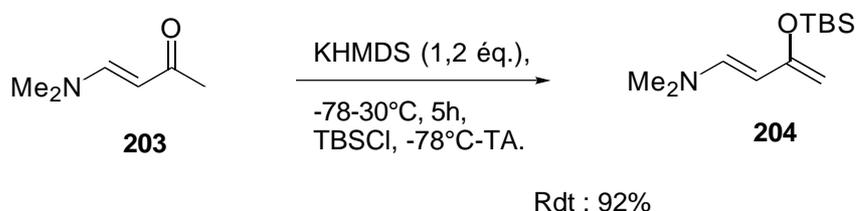


Schéma 115

### 5.3. Réaction du diene **204** avec l'acrylate de *t*-Butyle

L'addition d'acrylate de *t*-butyle au diene **204** conduit après trois jours d'agitation à température ambiante au produit cyclique **205** avec un rendement de 87%. On obtient deux isomères *exo* et *endo* dans un rapport 1 / 1,4. Les deux isomères sont séparables par chromatographie sur gel de silice (Schéma 116).

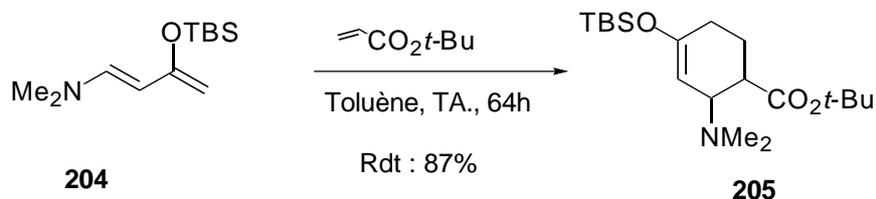


Schéma 116

### 5.4. Réduction et hydrolyse du composé **205**

En utilisant les conditions décrites dans la littérature par Rawal<sup>155</sup>, le produit **206** est obtenu avec un rendement de 45% après les deux étapes : réduction et hydrolyse (Entrée 1, Tableau 12). Par contre, en réduisant le temps de la réaction d'hydrolyse de **207** (Entrée 2), nous obtenons un rendement de 79% après chromatographie rapide sur gel de silice (Schéma 117).

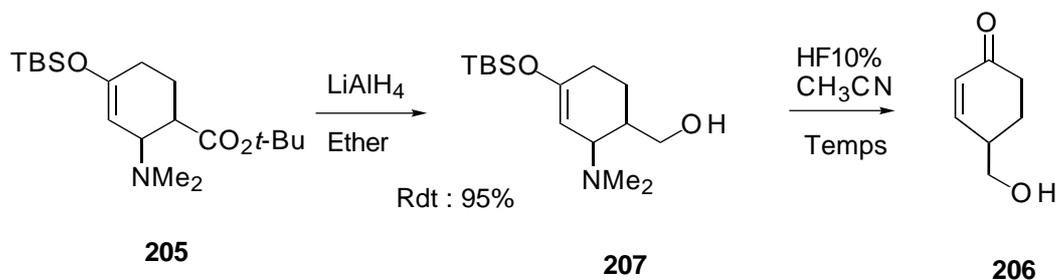


Schéma 117

Tableau 12 : Hydrolyse du composé **207**

Entrée	Temps d'hydrolyse de la réaction	Rdt
1	2h	45% (litt : 90%)
2	15 min	79%

### 5.5. Protection de l'alcool 206

Les conditions utilisées par Rawal<sup>156</sup> pour protéger l'alcool (addition du bromure de benzyle en présence d'oxyde d'argent, Entrée 1, Tableau 13) donnent 76% (litt : 75%) de produit benzylé **209**. Par contre, la protection par le groupe *tert*-butyldiphénylsilyle ne conduit au produit **210** qu'avec un rendement de 29% (Entrée 2, Tableau 13). L'utilisation du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (Entrée 3) conduit au dérivé silylé **211** avec un rendement quantitatif (Schéma 118).

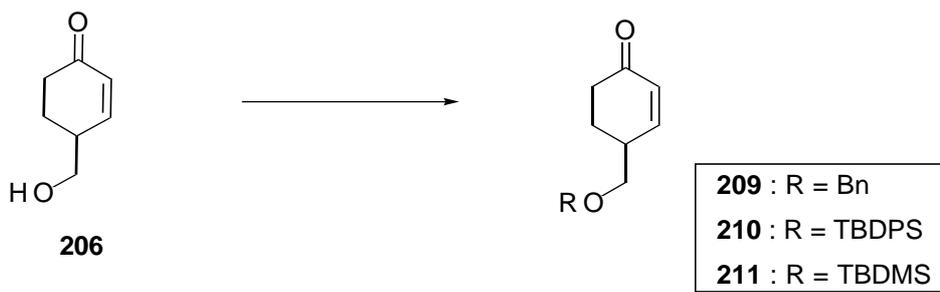


Schéma 118

Tableau 13 : Protection de l'alcool 206

Entrée	Conditions	R	Rdt
1	BnBr / Ag <sub>2</sub> O, 18h, TA.	Bn	76%
2	TBDPSCl, Imidazole, 20h, TA.	TBDPS	29%
3	TBSCl, Et <sub>3</sub> N (1 éq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , DMAP (3 %), 18h, TA.	TBDMS	100%

## 6. Annélation [3+2] de la cyclohexénone-4-substituée

Nous avons indiqué dans le chapitre précédent que de bonnes régiosélectivités -1,4 étaient obtenues lors de l'addition des carbanions  $\alpha$ -sulfonylés aux énonés cycliques et ce lorsque les réactions sont effectuées en présence de l'HMPA. Les mêmes conditions ont été appliquées ici.

### 6.1. Annélation [3+2] au départ de l'énone 210

L'addition du carbanion dérivé de la sulfone **85** à la cyclohexénone **210** en présence de 5,7 équivalents d'HMPA fournit principalement le produit d'addition 1,4

sous forme de deux diastéréoisomères dans un rapport (9 / 1) et 5% d'adduit 1,2 (Schéma 119). L'analyse du spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange brut issu de la réaction montre en effet deux signaux dans la zone oléfinique à 5,14 et 5,2 ppm correspondant au proton vinylique du composé **212** et un signal à 5,42 ppm correspondant aux protons oléfinique de l'adduit 1,2 (Schéma 119).

La cyclisation de l'adduit est effectuée à  $-78^\circ\text{C}$  en présence de 10% de triflate de triméthylsilyle (Schéma 119). Après chromatographie-éclair sur gel de silice on isole un seul diastéréoisomère du composé **213** avec un rendement de 67% par rapport à l'orthoester de départ **85**.

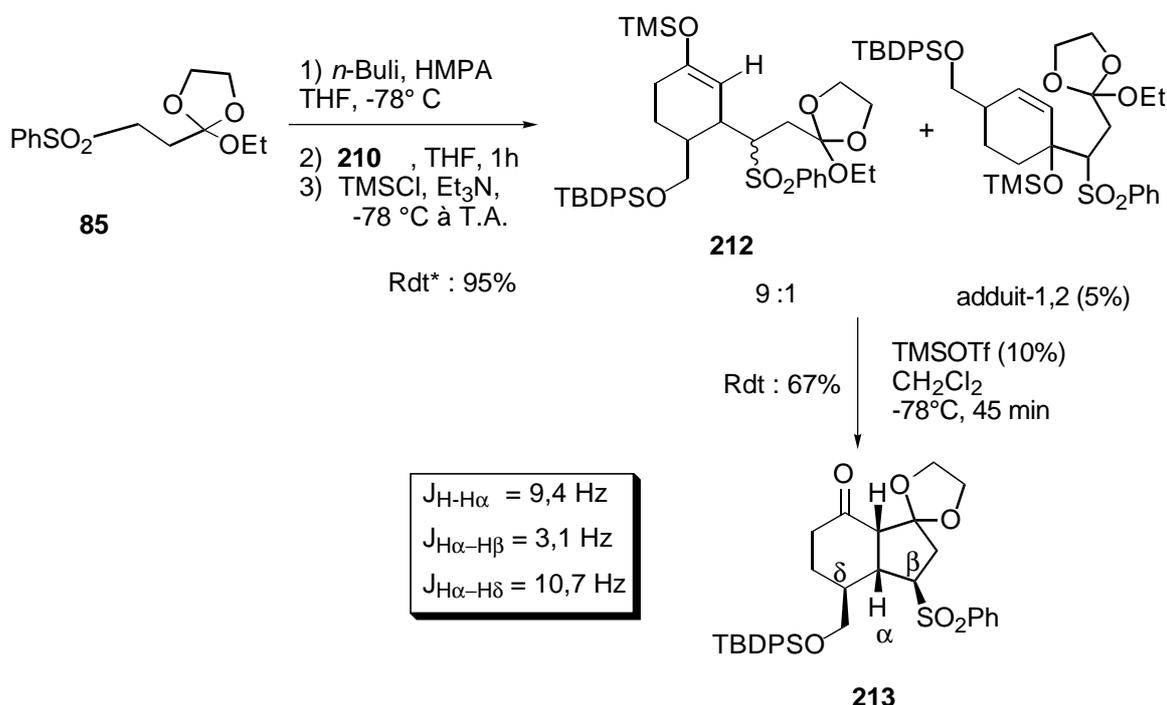
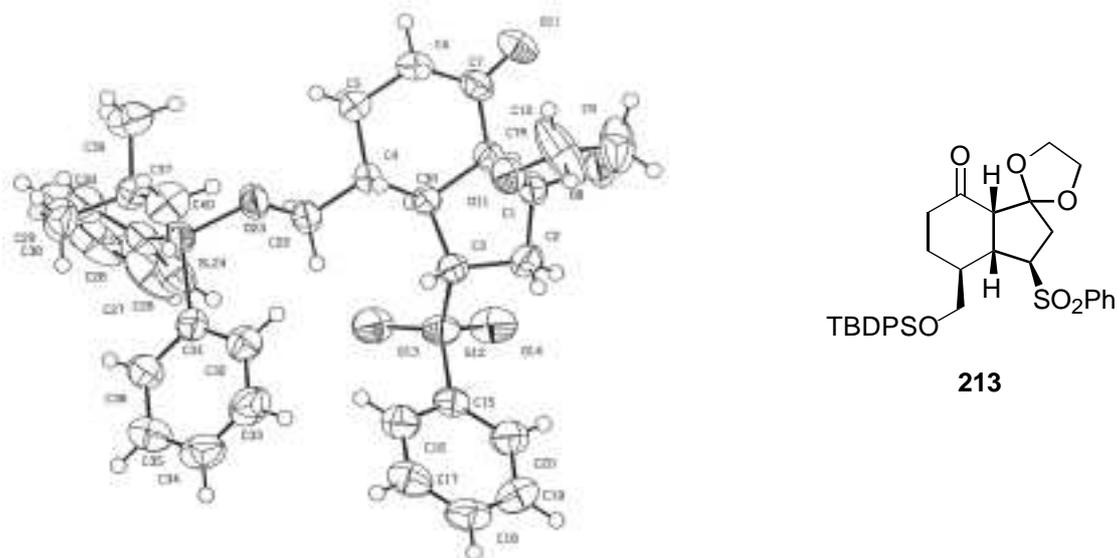


Schéma 119

La structure du composé **213** est confirmée par spectrométrie de masse, par IR et par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  à 500 MHz du **213** nous a permis de déterminer plusieurs constantes de couplage caractéristiques (Schéma 119), en particulier, la constante de couplage de 9,4 Hz entre les deux protons de la jonction cyclique. Cette valeur caractérise une relation *cis* entre les deux protons. De plus une analyse par diffraction des rayons X nous a permis de confirmer cette attribution et de déterminer la configuration relative des autres centres asymétriques présents dans la molécule (Figure 15). La fusion cyclique est bien *cis* et le groupe phénylesulfonyle est en position *exo*. Le produit d'annélation résulte d'une attaque du carbanion  $\alpha$ -sulfonylé en *anti* par rapport au groupe *tert*-butyldiphénysilyloxyméthyle de la cyclohexénone **210** (Figure 15).



### Paramètres cristallographiques

Système triclinique

Groupe spatial P1

Paramètres de la maille :

$a = 11,941 \text{ \AA}$        $\alpha = 62,24^\circ$        $Z = 2$

$b = 12,539 \text{ \AA}$        $\beta = 68,46^\circ$

$c = 12,795 \text{ \AA}$        $\gamma = 87,41^\circ$

**Figure15**

### *6.2. Annélation [3+2] au départ de l'énone 209*

Le carbanion  $\alpha$  sulfonyle dérivé de l'orthoester **85** est mis en présence de l'énone **209** dans les conditions décrites précédemment (Schéma 120). L'analyse RMN du proton permet d'évaluer la quantité d'adduit-1,2 formé à environ 10%. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange brut montre en effet un signal dans la zone oléfinique à 5,03 ppm correspondant au proton du vinyl de l'éther d'énol silylé et des signaux à 5,8 ppm correspondant aux protons oléfiniques du composé **214**. Nous avons ensuite engagé comme tel ce mélange brut complexe dans l'étape de cyclisation intramoléculaire. La cyclisation est effectuée à basse température en présence de triflate de triméthylsilyle (Schéma 120). Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice. Le composé **215** est alors isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère, avec un rendement faible de 41% par rapport à l'orthoester de départ **85**.

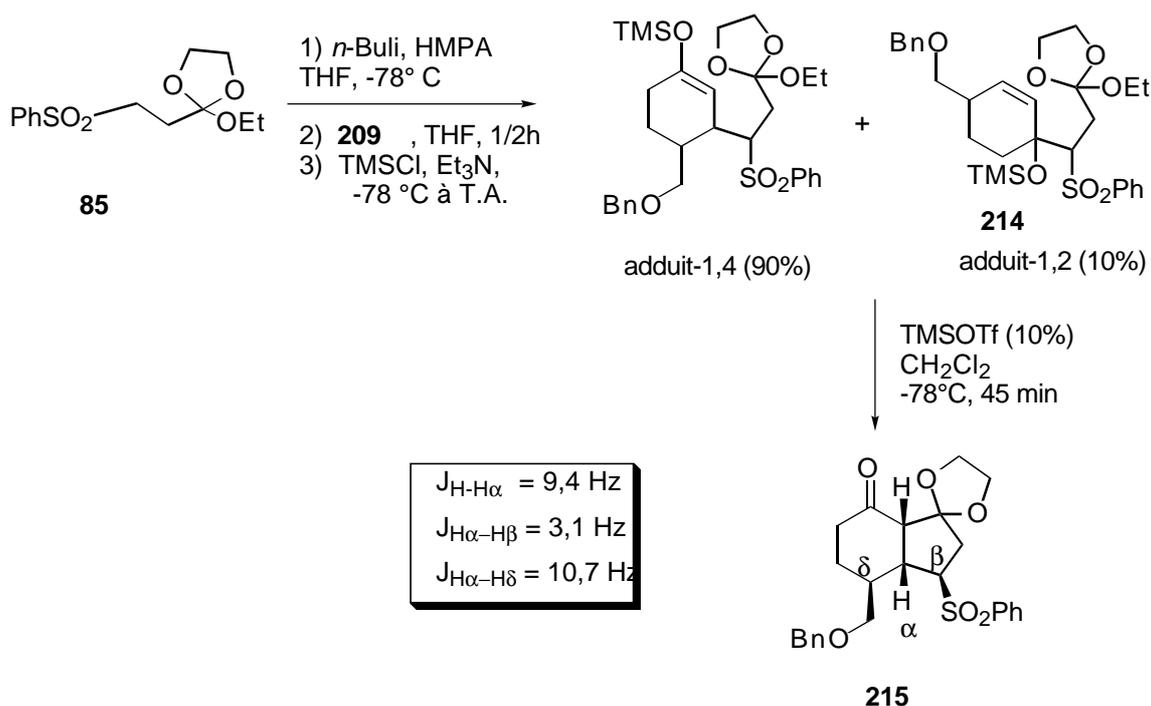


Schéma 120

Le spectre RMN <sup>1</sup>H permet de mesurer une constante de couplage de 9,4 Hz entre les deux protons de la jonction cyclique, valeur caractérise d'une conformation *cis*. De plus, on note deux constantes de couplage de 3,1 et 10,7 Hz entre le proton α de la jonction cyclique et les protons respectivement en β et δ du bicyclic **215** ce qui montre que ce dernier possède la même stéréochimie que le bicyclic **213** (Figure 15).

### 6.3. Annélation [3+2] au départ de l'énone 211

Réalisée dans les conditions classiques, l'addition conjuguée de l'équivalent d'homoénolate **85** à la cyclohexénone-4-substituée **211** conduit à la formation d'adduit-1,4 sous forme de deux isomère dans un rapport (80 / 20) (Schéma 121). Le spectre RMN <sup>1</sup>H du mélange brut montre en effet deux signaux dans la zone oléfinique à 5,1 et 5,18 ppm correspondant au proton vinylique des deux adduits-1,4. Une analyse par spectroscopie IR montre la présence d'une bande à 1667 cm<sup>-1</sup> caractéristique du vinyle. Nous avons ensuite engagé tel quel ce mélange brut dans l'étape de cyclisation. Celle-ci est effectuée à basse température en présence de 2% de triflate de triméthylsilyle au lieu de 10%. Le brut réactionnel est analysé par RMN et s'avère être un mélange de deux isomères dans un rapport voisin de 80 / 20. Ce rapport est déterminé par l'intégration relative du signal du proton de la jonction cyclique en α du carbonyl, qui résonne sous forme d'un doublet à 2,98 ppm pour l'isomère majoritaire et à 2,84 ppm pour le minoritaire. Après une purification par chromatographie sur gel de silice, on isole le

produit bicyclique désiré **217**, sous forme d'un mélange diastéréoisomérique 4 : 1, avec un rendement de 80% (Schéma 121).

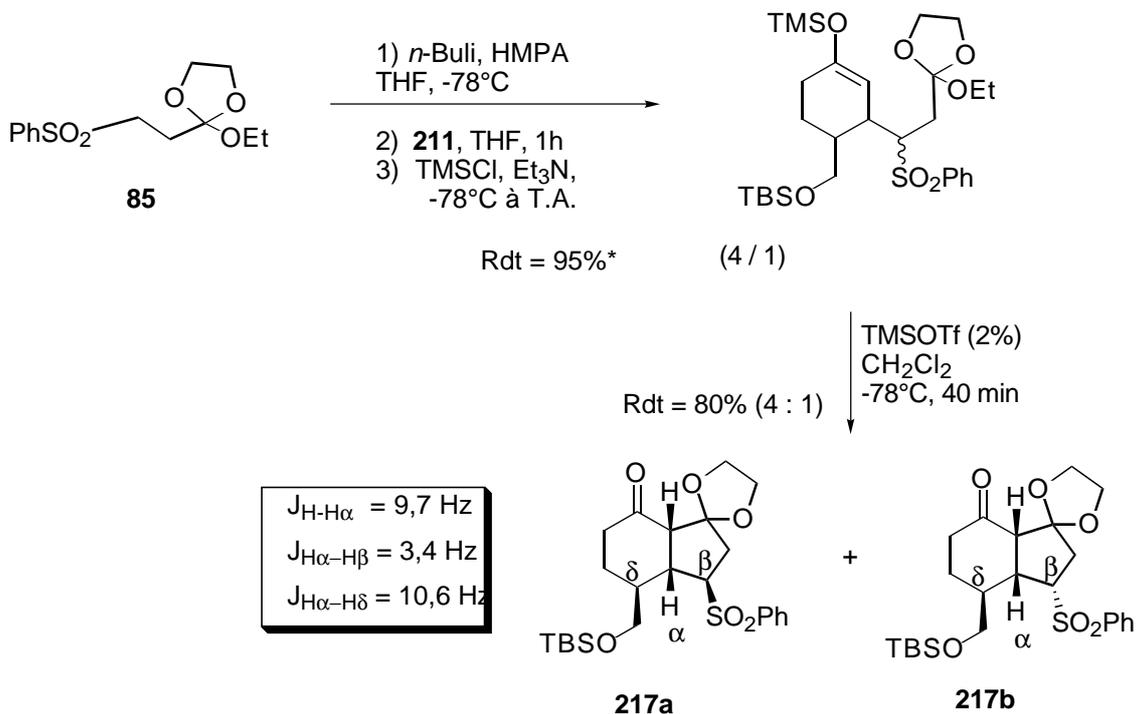


Schéma 121

La structure du composé **217** est aisément confirmée comme précédemment par spectrométrie de masse et par spectroscopie IR, RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

L'analyse du spectre RMN <sup>1</sup>H du diastéréoisomère majoritaire bicyclique **217a** montre une constante de couplage de 9,7 Hz entre les deux protons de la jonction cyclique et deux autres constantes de couplages de 3,4 et 10,6 Hz entre le proton α de la jonction cyclique et les protons respectivement en β et δ (Schéma 121), ce qui montre une même stéréochimie que les bicycles précédemment cités **213** et **215** (Figure 15).

Par contre, l'analyse du spectre RMN <sup>1</sup>H du diastéréoisomère minoritaire du bicyclic **217b** montre une constante de couplage de 9,7 Hz entre les deux protons de la jonction cyclique et une constante de couplage de 6,2 Hz entre le proton α et le proton en β. Ce dernier résultat montre que la différence entre ces deux diastéréoisomères se situe au niveau de la stéréochimie du phénylsulfonyle c'est-à-dire que l'isomère minoritaire possède le groupe phénylsulfonyle en *endo* par rapport au bicyclic (Schéma 121).

Au cours de cette réaction nous avons remarqué qu'en utilisant 10% de TfOTMS comme décrit dans les conditions classiques<sup>69</sup>, on forme le produit de cyclisation **217**

accompagné du produit désilylé **218** dans un rapport de 75 / 25 avec un rendement global de 65%. Nous avons donc pensé que la formation de ce produit **218** est due à la présence de cet acide de Lewis. Pour vérifier cette hypothèse nous avons redissous le composé **217a** dans le dichlorométhane et nous avons ajouté un équivalent de TMSOTf. Après cinq heures d'agitation, le produit désilylé **218** est isolé avec un rendement de 85% (Schéma 122).

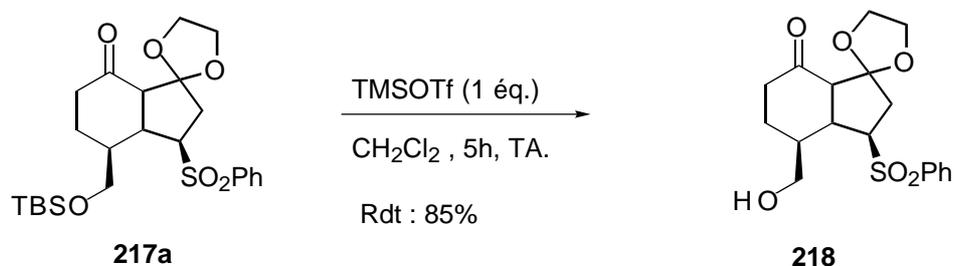
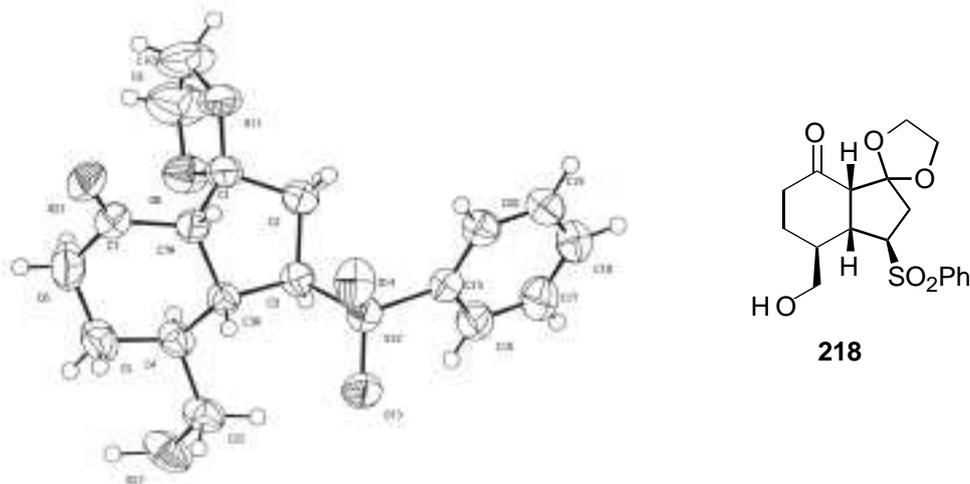


Schéma 122

Une recrystallisation du produit **218** dans un mélange d'éther et de dichlorométhane (8 : 1) nous a permis d'obtenir le produit cristallin. Une analyse par diffraction des rayons X montre bien la stéréochimie relative des quatre centres chiraux: la fusion cyclique est *cis*, le groupe phénylesulfonyle en *exo* et le groupe hydroxyméthyle se situe du côté convexe de la molécule (Figure 16). Sur base de l'analyse par rayons X de la molécule **218** on peut confirmer que le diastéréoisomère majoritaire **217a** possède la même stéréochimie.



### Paramètres cristallographiques

Système orthorhombic

Groupe spatial Pbc<sub>a</sub>

Paramètres de la maille :

a = 9,091 Å                      α = 90°              Z = 4

b = 33,051 Å                     β = 90°

c = 11,725 Å                     γ = 90°

**Figure 16**

En conclusion, en utilisant 2% de TMSOTf, nous avons pu effectuer notre réaction de cyclisation tout en évitant la formation du produit désilylé **218**.

## 7. Synthèse de l'hydrindénone **219**

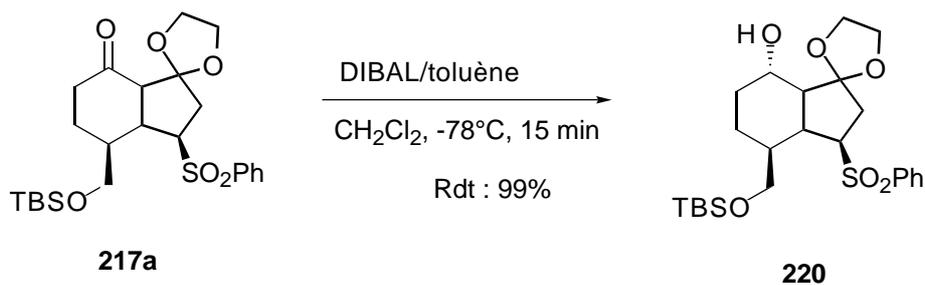
### *7.1. Réduction de la fonction carbonyle*

La réduction de la fonction carbonyle présent dans le bicyclic **217a** s'effectue dans les conditions classiques à l'aide de DIBAL, à basse température (Schéma 123). Après traitement aqueux, le produit réduit **220** est isolé avec un rendement quantitatif sous forme d'un seul diastéréoisomère. L'alcool brut est suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans la benzylation. Le produit peut néanmoins être purifié par recristallisation dans l'éther diéthylique.

La formation du composé **220** est confirmée par spectroscopies RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et IR ainsi que par spectrométrie de masse. En comparaison avec le travail similaire effectué dans notre laboratoire par C. Huart,<sup>77,78</sup> l'orientation endo du groupement hydroxyle est

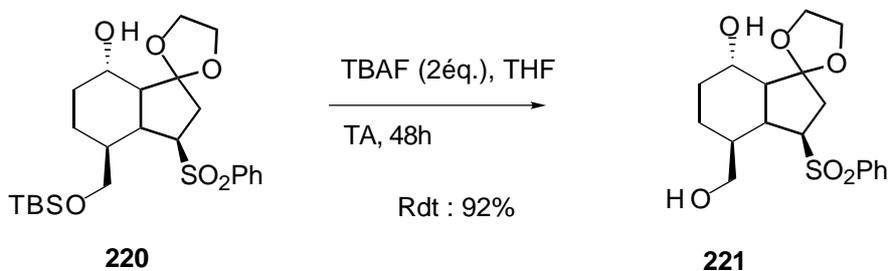
attribuée au bicyclic **220**. Malheureusement, l'analyse RMN  $^1\text{H}$  ne nous a pas permis de calculer la constante de couplage entre le proton de la jonction cyclique et le proton en  $\alpha$  du groupe hydroxyle a fin de confirmer la configuration relative de ce centre asymétrique de la molécule.

La même réaction effectuée avec  $\text{NaBH}_4$  conduit à un mélange de deux isomères inséparables par colonne de chromatographie sur gel de silice. Le rapport de ces isomères déterminé par RMN  $^{13}\text{C}$  est de 22 : 10.



**Schéma 123**

L'addition de TBAF au composé **220** à température ambiante fournit le produit **221** après deux jours avec un rendement de 92%. Le solide blanc cristallise facilement dans un mélange dichlorométhane-éther (Schéma 124).



**Schéma 124**

## 7.2. Benzylation

Une méthode de benzylation d'alcools encombrés a été décrite par Fraser-Reid<sup>157</sup>. L'addition de chlorure de *para*-méthoxybenzyle à un alcoolate de sodium en présence d'une quantité catalytique d'iodure de tétra-*n*-butylammonium fournit un bon rendement en produit de benzylation. Nous avons appliqué cette méthode avec succès à l'alcool *endo* **220** (Schéma 125). Le produit de benzylation **222** est obtenu avec 75% de rendement après chromatographie-flash sur gel de silice.

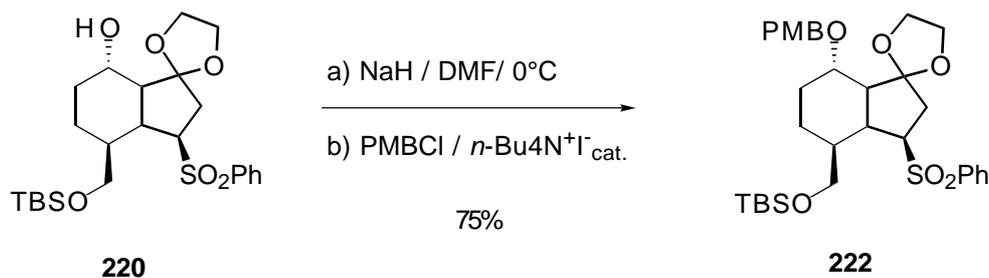


Schéma 125

## 7.3. Régénération du carbonyle

Nous avons recherché une méthode susceptible de régénérer chémosélectivement le groupement carbonyle de la molécule **222** masqué par la fonction dioxolane (Schéma 126). Ceci est une opération difficile en présence de groupes fonctionnels sensibles aux acides. Ainsi le groupe TBDMS est déjà clivé sous conditions douces telles que l'acide acétique dilué<sup>158</sup> ou le tosylate de pyridinium.<sup>159</sup> D'autre part, les méthodes de clivage du dioxolane basées sur le diiodosilane<sup>160-161</sup>, l'iodotrichlorosilane<sup>162</sup> ou sur le dichlorodicyanoquinone<sup>163</sup> ne sont pas compatibles avec la fonction éther benzilyque. Une excellente méthode chémosélective de clivage des fonctions dioxolane et TBDMS par une quantité catalytique de trichlorure de fer hexahydraté a été proposée par Kim.<sup>144</sup> Les éthers benzilyques restent inchangés. Les réactions sont aisées car elles ne nécessitent ni solvant anhydre, ni travail sous atmosphère inerte. De plus le catalyseur est simplement préparé par adsorption sur silice.

Cette méthode a été appliquée avec succès à la molécule **223** pour donner quantitativement l'acétone **224**, après filtration du mélange réactionnel et évaporation du solvant (Entrée 1, Tableau 15). Par contre, l'application de cette méthode sur la molécule **222** nous a permis d'obtenir uniquement un mélange complexe de produits (Entrée 2, Tableau 15).

Deux autres méthodes décrites dans la littérature ont été utilisées, sans succès. La première utilisait le trichlorure de cerium<sup>164</sup> (Entrée 3, Tableau 15) et la deuxième une solution de 3% de nitrate d'ammonium cérique<sup>165</sup> avec une solution tampon de pH = 8 (Entrée 4, Tableau 15). Nous connaissions à l'avance le risque d'élimination du *para*-méthoxy-benzyl et du *tert*-butyldiméthylsilyle en utilisant cette dernière méthode.<sup>166-167</sup>



Schéma 126

Tableau 15 : Clivage du dioxolane

Entrée	R	R <sup>1</sup>	Conditions réactionnelles	Rdt
1	H	H	FeCl <sub>3</sub> .SiO <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub>	100%*
2	PMB	TBSOCH <sub>2</sub>	FeCl <sub>3</sub> .SiO <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub>	mélange
3	PMB	TBSOCH <sub>2</sub>	CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O, CHCl <sub>3</sub> , NaI (15%)	mélange
4	PMB	TBSOCH <sub>2</sub>	CAN (3 mol %), CH <sub>3</sub> CN/Borate-HCl tampon (pH 8) (1/1), 70°C, 3h	mélange

\* : rendement brut

Afin de comprendre les résultats obtenus dans ce tableau, nous avons tout d'abord pensé à refaire la réaction en utilisant la méthode de Kim<sup>144</sup> mais en utilisant directement l'alcool **220** non protégé. Nous avons réussi à générer le carbonyle par contre, nous avons éliminé le groupe hydroxyle et clivé le *tert*-butyldiméthylsilyle (Entrée 1, Tableau 16) après purification sur alumine neutre (Schéma 127).

Une deuxième fois, nous avons appliqué les conditions utilisant l'addition d'une solution de nitrate d'ammonium cérique sur le composé non protégé **220**. Nous avons réussi à obtenir le produit désiré **225** en jouant sur le temps de réaction (Entrée 5, Tableau 16) avec 76% de rendement après trois heures d'agitation à 70°C. Par contre, après 10 minutes d'agitation nous avons obtenu uniquement le produit d'élimination du groupe *tert*-butyldiméthylsilyle **226** (Entrée 2, Tableau 16). Après six heures nous observons la formation du produit d'élimination de l'hydroxyle en β du carbonyle **227**

(Entrée 4, Tableau 16). D'un autre côté, nous avons testé l'élimination du groupe phénylesulfonyle en utilisant la triéthylamine comme base. Nous avons obtenu le produit d'élimination du groupe hydroxyle **227** (Entrée 6, Tableau 16) avec un rendement de 33 % ainsi que d'autres produits non identifiés. La purification du brut réactionnel sur alumine neutre après la régénération du carbonyle permet d'éliminer le groupe phénylesulfonyle (Schéma 127).

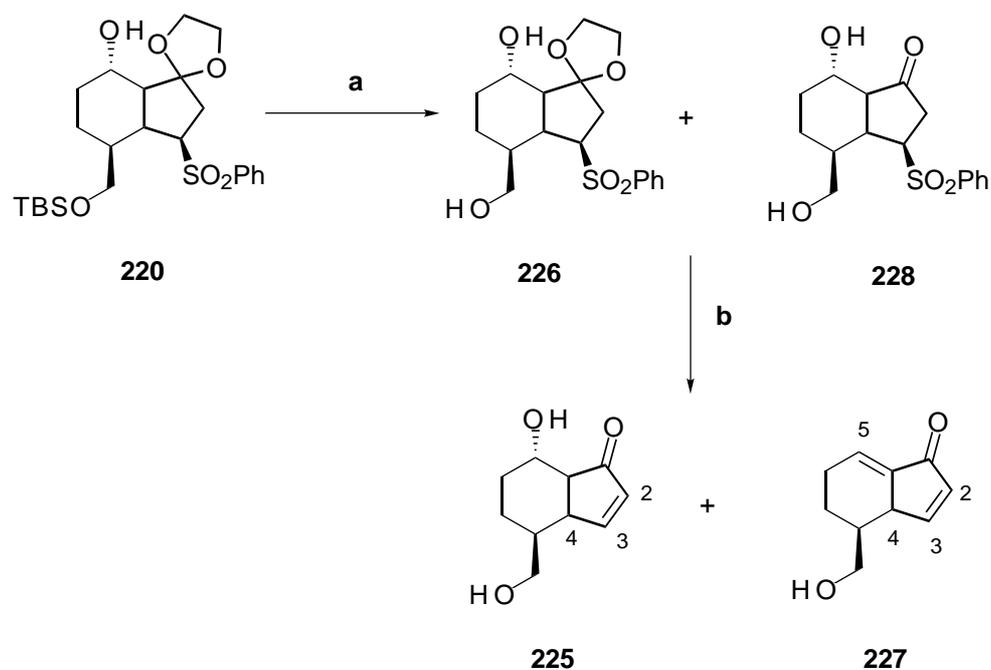


Schéma 127

**Tableau 16:** Régénération du carbonyle et élimination du sulfonyle

Entrée	Conditions réactionnelles	Produits (Rdts)
1	a) FeCl <sub>3</sub> -SiO <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub> b) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<b>227</b> (72%)
2	a) CAN (3 mol %), CH <sub>3</sub> CN/Borate-HCl tampon (pH 8) (1/1), 70°C, 10 min b) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<b>226</b> (82%)
3	a) CAN (3 mol %), CH <sub>3</sub> CN/Borate-HCl tampon (pH 8) (1/1), 70°C, 2h b) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<b>226</b> (40%) et <b>225</b> (58%)
4	a) CAN (3 mol %), CH <sub>3</sub> CN/Borate-HCl tampon (pH 8) (1/1), 70°C, 6h b) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<b>225</b> (14%) et <b>227</b> (57%)
5	a) CAN (3 mol %), CH <sub>3</sub> CN/Borate-HCl tampon (pH 8) (1/1), 70°C, 3h b) Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<b>227</b> (10%) et <b>225</b> (76%)
6	a) CAN (3 mol %), CH <sub>3</sub> CN/Borate-HCl tampon (pH 8) (1/1), 70°C, 3h b) Et <sub>3</sub> N, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>227</b> (33%)

L'alcool primaire **227** est caractérisé en RMN <sup>1</sup>H par un singulet à 2,61 ppm correspondant au proton OH, par des doublets de doublet à 7,81 ppm (H<sub>3</sub>, J<sub>3-2</sub> = 6,1Hz, J<sub>3-4</sub> = 2,2Hz) et à 6,28 ppm (H<sub>2</sub>, J<sub>2-3</sub> = 6,1Hz, J<sub>2-4</sub> = 2,3Hz) et par un singulet à 6,64 ppm correspondant au proton H<sub>5</sub> (Schéma 127). L'analyse RMN <sup>13</sup>C indique la présence du carbonyle par un signal à 196 ppm et des carbones de deux doubles liaisons du bicycle (signaux à 160, 139, 135 et 132 ppm).

Le spectre RMN <sup>1</sup>H de l'énone **225**, montre des signaux très caractéristiques des doublets de doublet à 8,01 ppm (H<sub>3</sub>, J<sub>3-2</sub> = 5,8Hz, J<sub>3-4</sub> = 3,3Hz) et à 6,10 ppm (H<sub>2</sub>, J<sub>2-3</sub> = 3,3Hz, J<sub>2-4</sub> = 1,2Hz) et un singulet élargi à 4,35 ppm correspondant aux deux protons alcool (Schéma 127). L'analyse RMN <sup>13</sup>C indique la présence du carbonyle par un signal à 212 ppm et des carbones de la double liaison du bicycle (signaux à 169 et 132 ppm).

#### 7.4. Protection de l'alcool 225

Nous basant sur la différence de réactivité entre un alcool secondaire et un alcool primaire, nous avons effectué la protection sélective de ce dernier (Schéma 128). L'utilisation de l'imidazole et de chlorure de *tert*-butyldiméthylsile dans le DMF à température ambiante nous a permis d'obtenir le produit désiré **229** avec un rendement de 50% (Entrée 1, Tableau 17). L'addition d'une quantité catalytique de DMAP n'améliore pas le rendement de cette réaction (Entrée 2). Avec le triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle<sup>168</sup> qui est beaucoup plus réactif que le chlorure (Entrée 3) on obtient que 21 % de produit

silylé **219** et on récolte également 18% de produit **230** provenant de l'élimination de la fonction hydroxyle. Un autre exemple décrit dans la littérature<sup>169</sup> montrait que l'utilisation de TBSOTf à -78°C en présence d'une base telle que la 2,6-lutidine conduisait à la silylation de l'alcool primaire. Dans ces conditions (Entrée 4), le produit bisilylé **219** est obtenu avec 41% de rendement. L'utilisation de deux équivalents de 2,6-lutidine a conduit à la formation du produit bisilylé avec un bon rendement (Entrée 5). Nous avons pensé que l'utilisation d'une base encore plus encombrée que le 2,6-lutidine pourrait encore améliorer le rendement de cette réaction.

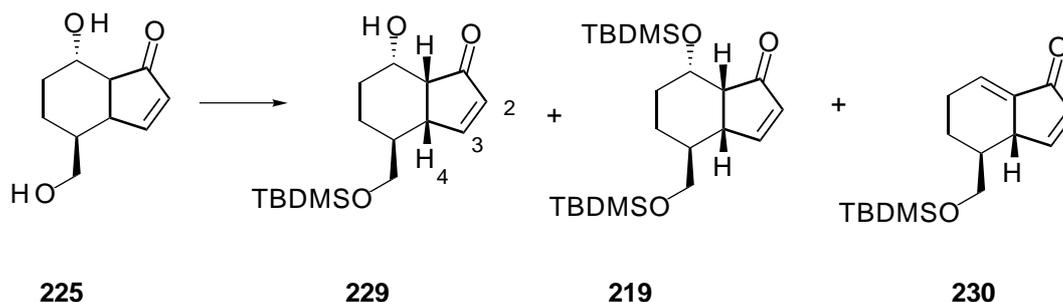


Schéma 128

Tableau 17 : Protection des alcools

Entrée	Conditions réactionnelles	Produit (Rdt.)
1	Imidazole (1,1éq.), TBDMSCl (1éq.), DMF, TA, 16 h	<b>229</b> (50%)
2	Imidazole (1,1éq.), DMAP(3%), TBDMSCl (1éq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C-TA, 6 h	<b>229</b> (44%)
3	Et <sub>3</sub> N (1éq.), DMAP (2%), TBDMSOTf (1éq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -20°C, 30 min	<b>219</b> (21%) et <b>230</b> (18%)
4	2,6-Lutidine (1éq.), TBDMSOTf(1éq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 1 h	<b>219</b> (41%)
5	2,6-Lutidine (2éq.), TBDMSOTf(2éq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78°C, 1 h	<b>219</b> (67%)

L'alcool secondaire **229** est caractérisé, en RMN <sup>1</sup>H, par un singulet à 4,05 ppm correspondant au proton OH, par des doublets de doublet à 7,99 ppm (H<sub>3</sub>, J<sub>3-2</sub> = 5,8Hz, J<sub>3-4</sub> = 3,18Hz) et à 6,09 ppm (H<sub>2</sub>, J<sub>2-3</sub> = 5,8Hz, J<sub>2-4</sub> = 1,08Hz) (Schéma 128). L'analyse RMN <sup>13</sup>C indique la présence du carbonyle (signal à 212 ppm) et d'une double liaison oléfinique (signaux à 169,7 et 131,8 ppm).

La structure du composé **219** est confirmée par spectrométrie de masse, par IR et par RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre les signaux caractéristiques de l'énone **219** par des doublets de doublet à 7,9 ppm ( $\text{H}_3$ ,  $J_{3-2} = 5,8\text{Hz}$ ,  $J_{3-4} = 2,3\text{Hz}$ ) et à 6,12 ppm ( $\text{H}_2$ ,  $J_{2-3} = 5,8\text{Hz}$ ,  $J_{2-4} = 2,1\text{Hz}$ ) (Schéma 128). L'analyse RMN  $^{13}\text{C}$  indique la présence du carbonyle (signal à 210,6 ppm) et d'une double liaison oléfinique (signaux à 168,3 et 134 ppm). La spectrométrie IR montre un pic intense à  $1713\text{ cm}^{-1}$  correspondant au carbonyle du bicyclic.

## 8. Conclusion

Dans cette première partie de synthèse, nous avons mis au point une synthèse efficace et reproductible à l'échelle d'une dizaine de grammes de la cyclohexénone **211**.

La première séquence de notre synthèse utilisant la méthodologie d'annélation [3+2] nous a permis d'obtenir efficacement l'intermédiaire clé **217** avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité. Cet intermédiaire a été transformé en énone **219** en trois étapes simples (Schéma 129).

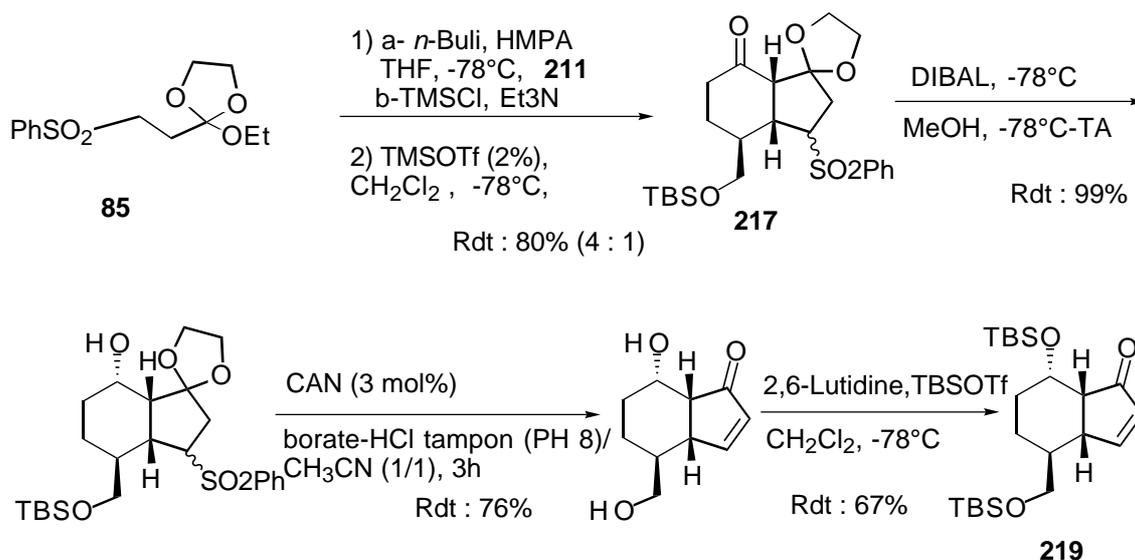


Schéma 129

## Chapitre VI : Synthèse de l'énone conjuguée 231

### 1. Plan de synthèse

Dans ce chapitre, nous décrivons une synthèse de l'hydrindénone **231** au départ de **219** par une séquence réactionnelle en sept étapes. La séquence met en jeu l'addition conjuguée d'un vinylcuprate sur l'énone **219** sur la face convexe de l'ottélione A. Une réduction de la fonction carbonyle suivie d'une série de réactions de protection et de déprotection pourraient conduire à l'alcool secondaire **232**. Une oxydation de ce dernier suivie d'une élimination pourrait enfin conduire à la formation de l'énone désirée **231** (Schéma 130).

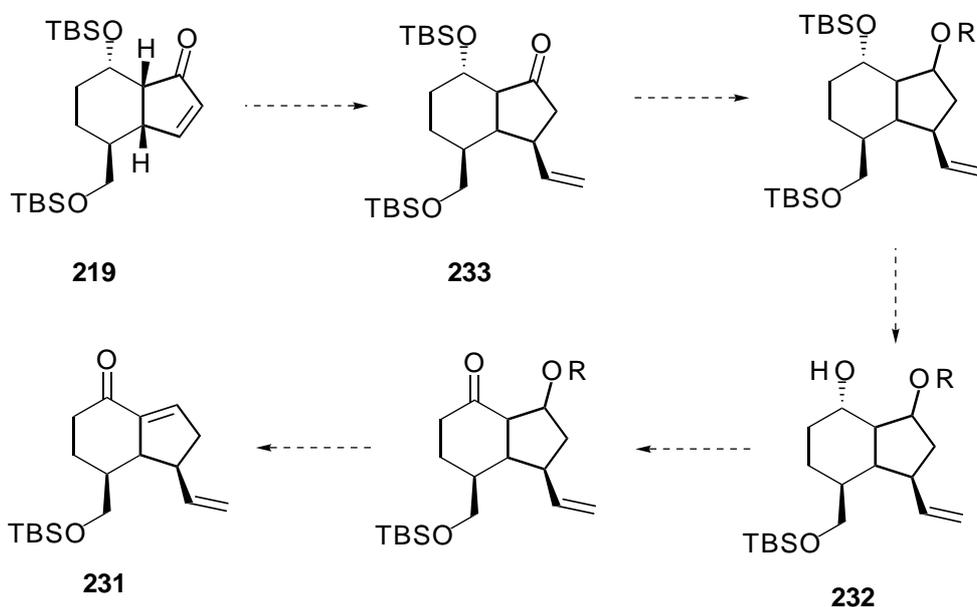
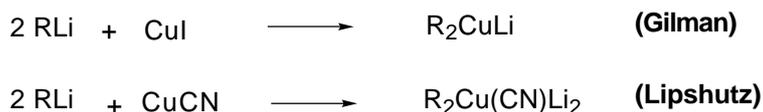


Schéma 130

### 2. Introduction du groupe vinyle

#### 2.1. Données de la littérature

Les cuprates, qui sont des organométalliques "mous", s'additionnent aux cétones  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturées de manière conjuguée. Des cuprates de nature et de réactivité différentes peuvent être générés par l'addition d'organométalliques variés à des sels de cuivre<sup>170-173</sup> comme l'iodure de cuivre (I), ou le cyanure de cuivre (I) (Schéma 131).



### Schéma 131

Divers additifs tels que des acides de Lewis ( $\text{BF}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{TMSCl}$ ,...) peuvent être additionnés à la solution de cuprate afin de former des espèces plus réactives vis-à-vis des énones encombrées. Nous avons choisi d'utiliser le divinylcuprate de lithium pour introduire le groupement vinyle sur les énones **229** et **219**. Le vinylolithium est facilement préparé par transmétallation<sup>174</sup> du tétravinylétain par le *n*-butyllithium (Schéma 132, Eq.1). Cette réaction est équilibrée mais la formation de l'organolithien peut être favorisée par ajout d'un excès de tétravinylétain.



### Schéma 132

La formation du divinylcuprate s'effectue *in situ* à basse température, par l'addition du vinylolithium sur l'iodure de cuivre (Schéma 132, Eq. 2).

## 2.2. Addition conjuguée

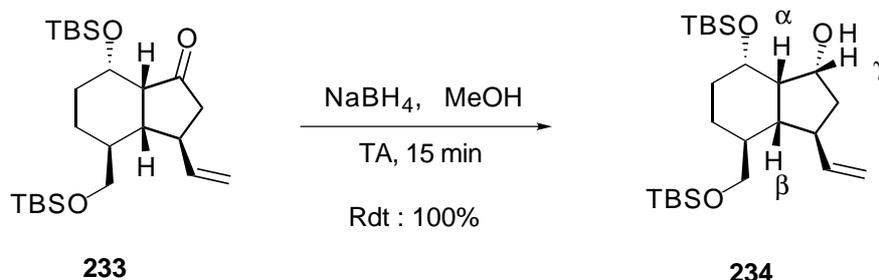
Nous avons repris les conditions utilisées dans notre laboratoire par L. Trembleau<sup>154</sup> pour l'addition du vinyle sur des énones cycliques.

L'addition du divinylcuprate de lithium sur l'énone **229** dans le THF conduit après une heure à  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  à l'hydridanone **230**, mais le rendement est faible (14%) (Entrée 1, Tableau 18, Schéma 133). Par contre, l'addition du divinylcuprate sur l'hydrindénone **219** dont le groupe hydroxyle secondaire est protégé conduit au produit désiré **233** avec un rendement de 89 % (Entrée 2, Tableau 18, Schéma 133).



### 2.3. Réduction de la fonction cétone

La réduction de la cétone **233** par le borohydrure de sodium dans du méthanol conduit quantitativement à l'alcool correspondant **234** (Schéma 134). L'obtention du composé **234** est confirmée par spectroscopie RMN et IR et par spectrométrie de masse. Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ne révèle la présence que d'un seul diastéréoisomère.

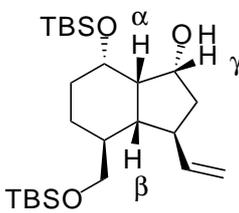
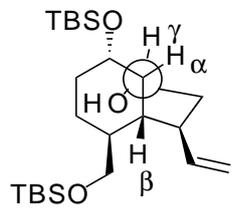
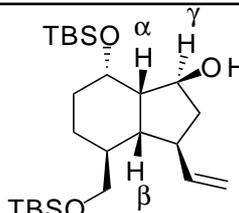
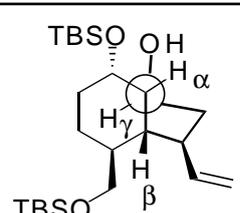


**Schéma 134**

Le composé **234** est caractérisé en IR par la présence d'une bande à  $3463 \text{ cm}^{-1}$  correspondant à la fonction hydroxyle.

L'analyse RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) apporte des informations sur la stéréochimie de ce diastéréoisomère. La constante de couplage  $^3\text{J}$  entre les protons de la fusion cyclique  $\alpha$  et  $\beta$  est de 7,3 Hz, valeur caractéristique d'une fusion *cis*. La constante de couplage entre les protons  $\alpha$  et  $\gamma$  est de 6 Hz. La valeur de cette constante de couplage apporte une information sur l'angle dièdre entre les deux plans contenant les protons  $\text{H}\alpha$  et  $\text{H}\gamma$ . La construction du modèle moléculaire de Dreiding permet d'évaluer cet angle dièdre pour les deux orientations possibles du groupement hydroxyle (Tableau 19).

**Tableau 19** : Constantes de couplage et angles dièdres

position de la fonction alcool	projection de Newman le long de l'axe C $\alpha$ -C $\gamma$	angle dièdre <sup>a</sup> entre les plans C $\gamma$ C $\alpha$ H $\alpha$ et C $\alpha$ C $\gamma$ H $\gamma$	J théor. <sup>b</sup> (Hz)	J exp. <sup>c</sup> (Hz)
 groupe hydroxyle en endo		$\approx 30^\circ$	6,2	6 (compatible)
 groupe hydroxyle en exo		$\approx 170^\circ$	9	6 (incompatible)

a : angle dièdre estimé sur le modèle moléculaire de Dreiding

b : valeur théorique de la constante de couplage déduite de la courbe de Karplus

c : valeur expérimentale déterminée par analyse RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Le tableau 19 montre que seule la structure dans laquelle l'orientation du groupe hydroxyle est *endo*, est compatible avec une constante de couplage de 6 Hz (Schéma 134). La configuration d'un tel composé est attendu pour l'attaque de l'hydrure sur la face convexe du bicyclic **233**.

### 3. Génération d'un alcool allylique à partir de **234**.

#### 3.1. Acylation de l'alcool secondaire

L'addition de l'anhydride acétique sur l'alcool **234** en présence de triéthylamine et une quantité catalytique de diméthylaminopyridine dans le dichlorométhane ne conduit au produit désiré **235** qu'avec un faible rendement (Entrée 1, Tableau 20). Par contre, en utilisant les conditions décrites par A. Barrett <sup>175</sup> où la pyridine joue aussi bien le rôle de solvant que de base, le produit **235** est obtenu avec 92% (Entrée 2, Tableau 20, Schéma 135).

Dans les mêmes conditions, on obtient l'ester **236** avec un rendement quantitatif (Entrée 3, Tableau 20, Schéma 135).

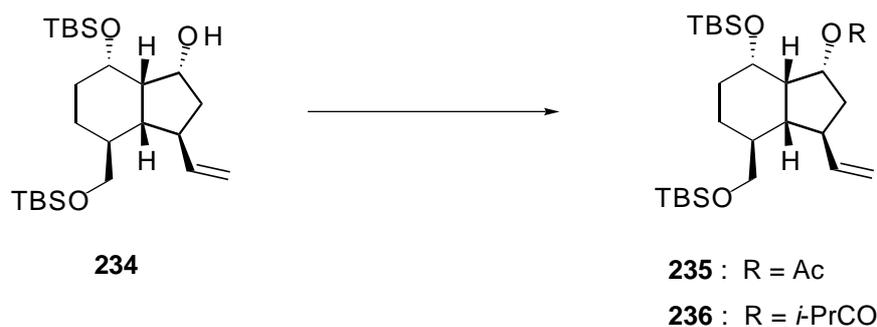


Schéma 135

Tableau 20 : Acylation de l'alcool **234**

Entrée	Conditions réactionnelles	R	Rendements
1	Ac <sub>2</sub> O, Et <sub>3</sub> N, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA, 16h	Ac	25%
2	Ac <sub>2</sub> O, pyridine, TA, 16h	Ac	92%
3	( <i>i</i> -PrCO) <sub>2</sub> O, pyridine, TA, 3h	<i>i</i> -PrCO	100%

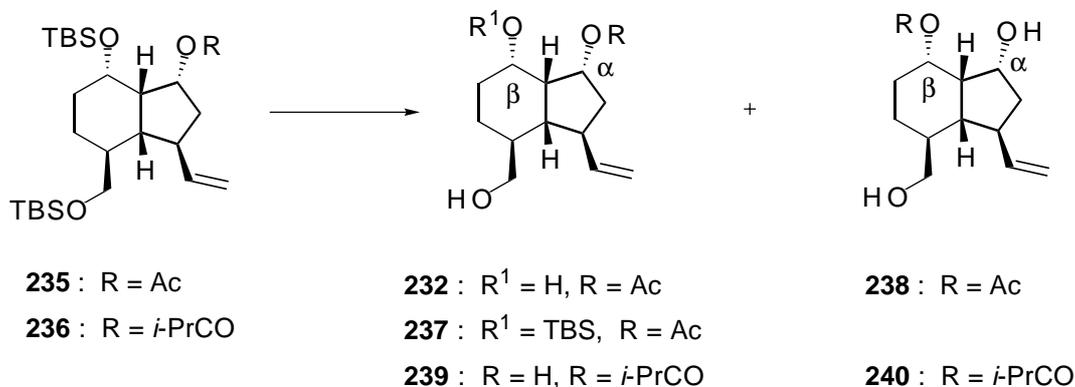
Le spectre RMN <sup>1</sup>H de composé **235** est caractérisé par la présence d'un singulet à 2,02 ppm correspondant aux protons du méthyle de l'acétate. En IR, on observe une bande à 1743 cm<sup>-1</sup> pour le groupement carbonyle de l'ester et l'absence de la bande caractéristique de la fonction hydroxyle.

### 3.2. Désilylation de l'acétate **235** et **236**

Le traitement du produit **235** par le fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane nous a conduit au produit monodésilylé **237** (Entrée 1, Tableau 21), avec un rendement de 50% (Schéma 136). Nous n'avons pas observé la désilylation de l'alcool secondaire. L'utilisation de l'acide fluorhydrique<sup>176</sup> conduit à deux isomères **232** et **238** d'un produit totalement désilylé avec 82% de rendement (Entrée 2, Tableau 21, Schéma 136). Ces deux produits sont obtenus par la migration du groupe acétate dans les conditions acides utilisées.

Pour éviter cette migration de l'acétate, nous avons testé d'autres conditions telles que celles décrites par D. Gupta<sup>177</sup> en utilisant le cerium nitrate d'ammonium (Entrée 3, Tableau 21), le même résultat est obtenu. Nous nous sommes alors orientés vers l'utilisation des conditions neutres décrites par Szarek et *al.*<sup>178</sup> (Entrée 4, Tableau 21). On obtient également le mélange de ces deux isomères.

Malgré l'utilisation d'un acétate plus encombré sur le produit **236** (Entrée 5, Tableau 21, Schéma 136), nous avons encore observé la migration du groupe isobutyryle au cours de cette réaction de désilylation du composé **236**.



**Schéma 136**

**Tableau 21** : Conditions de désilylation

Entrée	R	Conditions réactionnelles	Produits (%)	Rdt
1	Ac	TBAF (4 éq.), THF, 30 min, TA	<b>237</b>	50%
2	Ac	HF (3 éq.), CH <sub>3</sub> CN, 30 min, TA	<b>232</b> et <b>238</b> (61/39)	82%
3	Ac	CAN (2 éq.), CH <sub>3</sub> CN, 0°C, 3h	<b>232</b> et <b>238</b> (62/38)	84%
4	Ac	I <sub>2</sub> / MeOH (10% m/v), TA, 2h	<b>232</b> et <b>238</b> (65/35)	50%
5	<i>i</i> -PrCO	CAN (2 éq.), CH <sub>3</sub> CN, 0°C, 3h	<b>239</b> et <b>240</b>	70%

L'analyse du spectre RMN <sup>1</sup>H des deux isomères **232** et **238** montre une différence de déplacement chimique entre les protons α et β (Schéma 136) qui sortent dans le cas de l'isomère **232** respectivement à 5,37 et 3,83 ppm et dans le cas de l'isomère **238** à 4,39 et 5,07 ppm.

Le fait qu'une telle migration ait lieu prouve bien que les groupes hydroxyle et acyle sont sur la même face du bicyclic **232** et **239** (Figure 17).

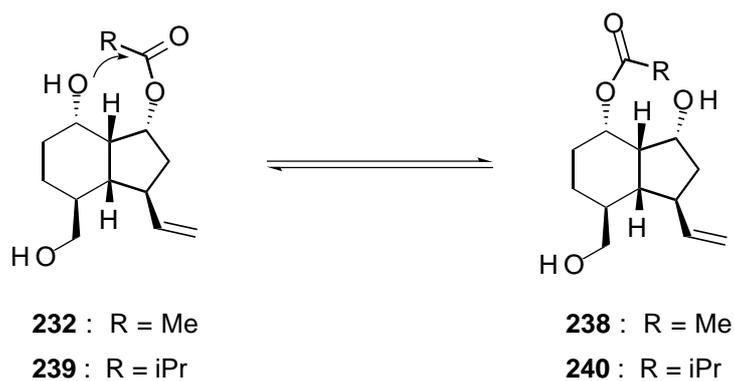


Figure 17

### 3.3. Déshydratation de l'alcool secondaire

En lieu et place de cette stratégie infructueuse, nous avons tenté la bromation de l'alcool secondaire par le tribromure de phosphore (Schéma 137).<sup>179</sup> Ces conditions conduisent au produit **241**, provenant de l'élimination de la fonction hydroxyle avec un rendement de 61% (Entrée 1. Tableau 22). Une augmentation de la température nous a permis d'obtenir ce produit d'élimination avec un meilleur rendement (Entrée 2. Tableau 22).

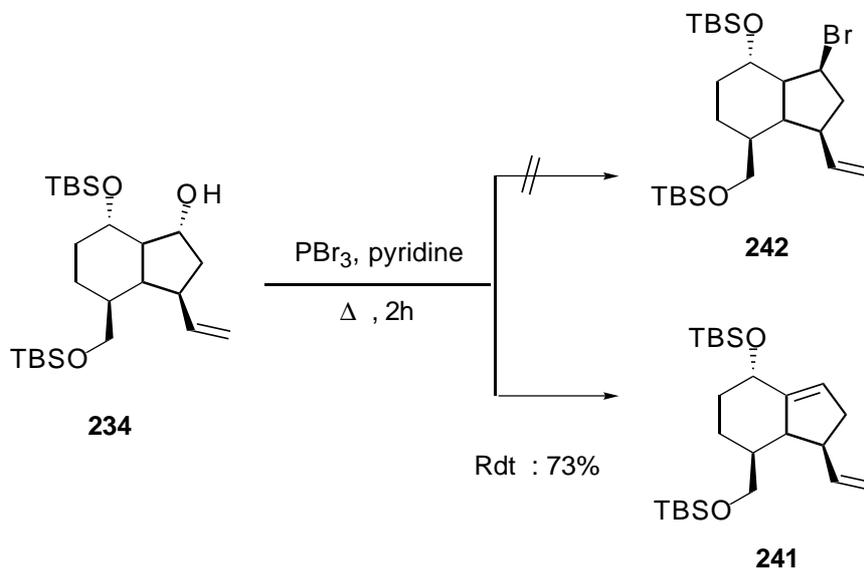


Schéma 137

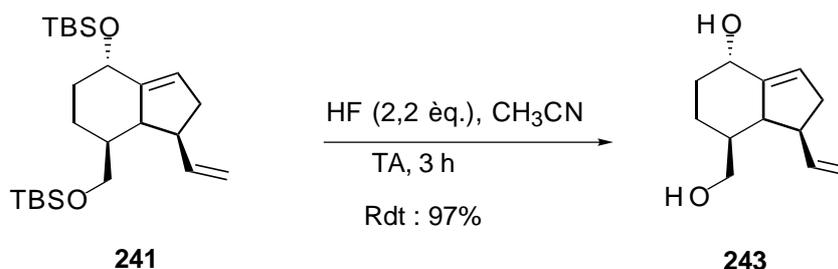
**Tableau 22** : Deshydratation de l'alcool secondaire

Entrée	Conditions réactionnelles	Produit (Rdt)
1	PBr <sub>3</sub> , Pyridine, 0°C à TA	<b>241</b> (61%)
2	PBr <sub>3</sub> , Pyridine, 0 à 90°C	<b>241</b> (73%)

Le composé **241** est caractérisé en RMN <sup>1</sup>H, par un signal à 5,46 ppm correspondant au proton de l'oléfine. L'analyse RMN <sup>13</sup>C indique la présence de l'oléfine endocyclique par l'apparition de deux signaux à 118,8 et 147,5 ppm

### 3.4. Clivage des éthers silylés de 241

L'addition d'acide fluorhydrique au composé **241** nous a permis d'obtenir le produit désilylé **243** avec 97 % de rendement ( Schéma 138).<sup>180</sup>

**Schéma 138**

La structure de l'alcool **243** a été déterminée par spectroscopie de masse et par les analyses RMN et IR. En IR, on observe une large bande à 3327 cm<sup>-1</sup> correspondant aux deux fonctions hydroxyles.

## 4. Oxydation de l'alcool allylique 243

L'oxydation sélective de l'alcool allylique a été réalisée à l'aide de bioxide de manganèse (Schéma 140). Nous avons synthétisé le MnO<sub>2</sub> dans les conditions décrites par Attenburrow.<sup>181</sup> L'addition simultanée d'une solution aqueuse de MnSO<sub>4</sub> et d'une solution de 40% d'hydroxyde de sodium à une solution aqueuse de KMnO<sub>4</sub> nous a donné le bioxide de manganèse avec un rendement moyen de 45% (Schéma 139).

Le bioxide de manganèse est activé en le chauffant dans un four à 105°C pendant toute une nuit.<sup>182</sup>

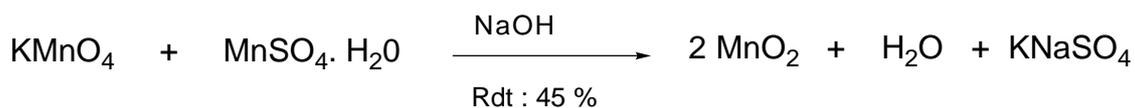


Schéma 139

L'énone **244** est obtenue avec un rendement de 76% par addition de  $\text{MnO}_2$  à une solution de **243** dans le dichlorométhane (Schéma 140).

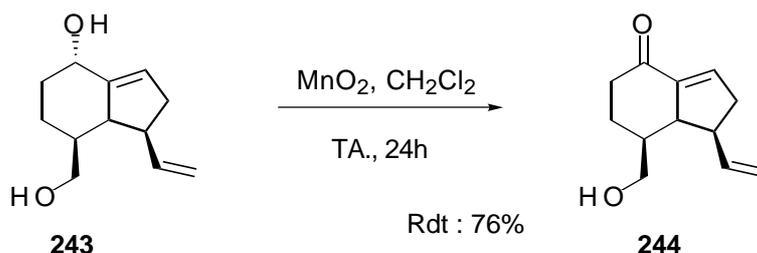


Schéma 140

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de **244** montre un signal à 199 ppm correspondant au carbone de la fonction carbonyle. En RMN  $^1\text{H}$ , on note la présence de deux signaux à 5,94 et 5,06 ppm pour les protons du groupe vinyloxy et un signal à 6,56 ppm pour le proton de l'oléfine endocyclique. En IR, on observe une bande à  $3431 \text{ cm}^{-1}$  pour la fonction hydroxyle, une bande à  $1683 \text{ cm}^{-1}$  pour la fonction cétone et une bande à  $1613 \text{ cm}^{-1}$  pour la double liaison.

## 5. Essai de génération de la double liaison exocyclique

Encouragés par le résultat obtenu par G. Blay et *al*<sup>183</sup> pour l'obtention du composé **245** à partir du produit **246** (Schéma 141).

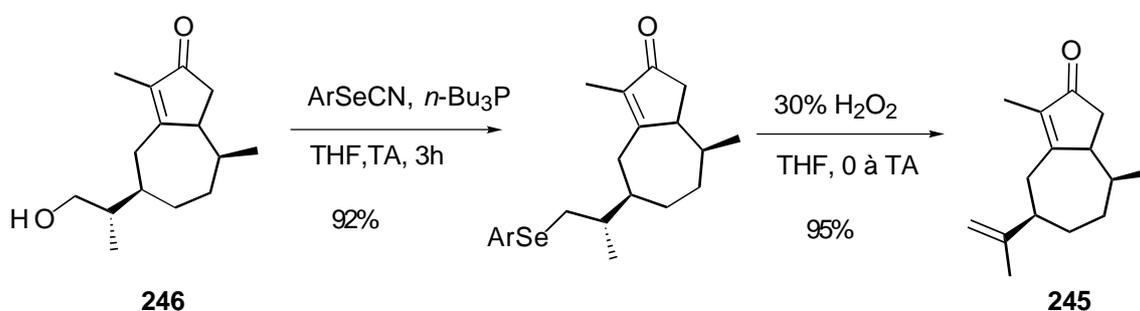


Schéma 141

Nous avons effectué l'addition de  $\text{ArSeCN}$  sur l'énone **244**, en présence de tributylphosphine. On obtient le produit désiré **247** avec un rendement moyen de 51%

(Schéma 142). Par contre, l'addition d'eau oxygénée au composé **247** s'accompagne après 30 minutes de la disparition du produit de départ et l'apparition de plusieurs taches sur CCM. Une analyse par RMN du brut réactionnel ne nous a pas permis d'identifier le produit désiré **248** dans le mélange complexe. Nous n'avons pas réussi à identifier les produits obtenus.

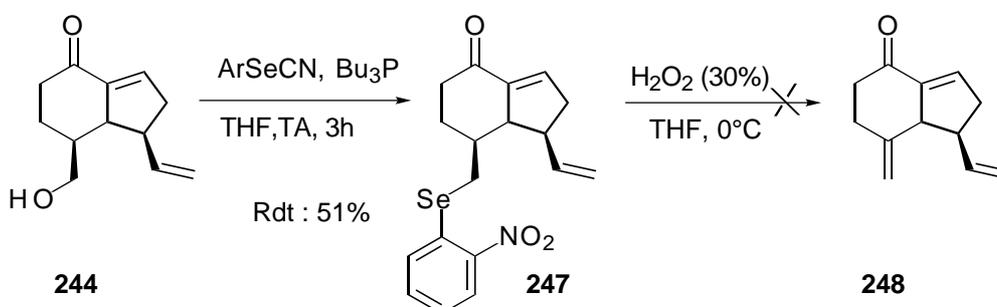


Schéma 142

## 6. Protection de l'alcool primaire de 244

Avant d'effectuer l'addition conjuguée sur l'acétone **244**, nous avons voulu protéger la fonction alcool. Le traitement de **244** par du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence de triéthylamine et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine donne l'éther silylé **231** avec un rendement de 62% (Schéma 249).

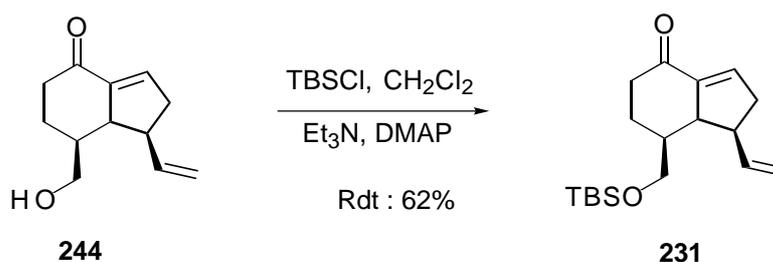


Schéma 143

L'analyse du spectre IR, montre la présence d'une bande à  $1678\text{ cm}^{-1}$  pour la fonction cétone et une bande à  $1607\text{ cm}^{-1}$  pour la double liaison. L'analyse RMN  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) montre la présence de deux signaux correspondant aux carbones vinyliques à 115,1 et 143 ppm et deux signaux correspondant aux carbones de l'oléfine cyclique à 137,5 et 141,9 ppm ainsi q'un signal à 199 ppm pour le carbonyle. En RMN  $^1\text{H}$ , on observe deux signaux à 5,94 et 5,06 ppm pour les protons vinyliques et un signal à 6,56 ppm pour le proton oléfinique.

## 7. Conclusion

Nous avons mis au point une synthèse efficace de l'hydrindénone **231** à partir de l'énone **219** après une séquence réactionnelle de 6 étapes avec un rendement global de 30% (Schéma 144).

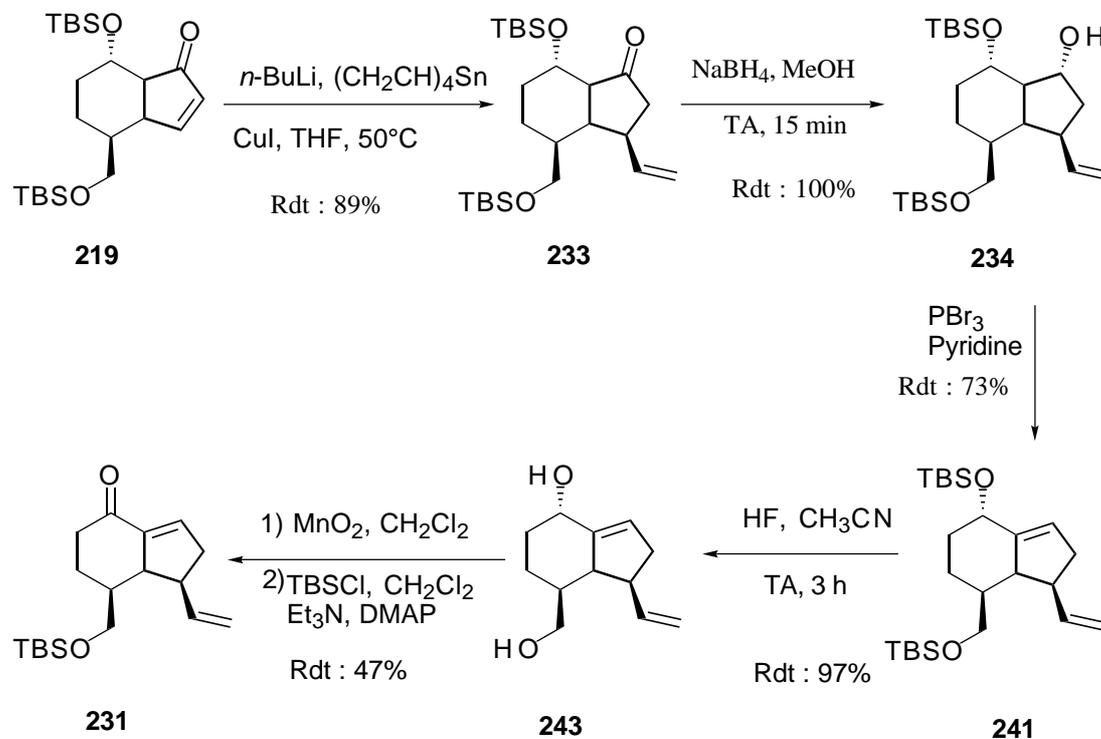


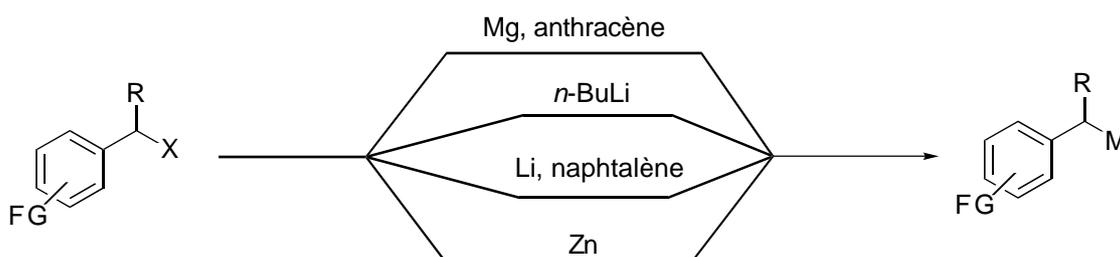
Schéma 144

## Chapitre VII : Additions conjuguées des benzylmétaux

### 1. Revue de la littérature

#### 1.1. Benzylmétaux

Les composés benzylmétaux ont peu d'applications en synthèse organique, probablement à cause des difficultés rencontrées lors de leur préparation résultant de leur tendance à former des produits de couplage de Wurtz.<sup>184-185</sup> Les benzylmagnésiens sont synthétisés préférentiellement par la réaction du complexe magnésium-anthracène avec des halogénures de benzyles.<sup>185-187</sup> Les benzylstannanes<sup>188</sup>, les éthers<sup>189-190</sup>, thioéthers<sup>191</sup> et sélénioéthers<sup>192</sup> benzyls ont été utilisés pour la préparation des benzylolithiens. Enfin des benzylzinciques<sup>193</sup> ont été préparés par simple addition du zinc sur des halogénures de benzyles (Schéma 145).



X : Cl, Br, SnBu<sub>3</sub>, SeMe, OR', SPh, ...

R = H, Me, ...

FG = alkyl, aryl, ether, ...

Schéma 145

#### 1.2. Additions conjuguées

##### 1.2.1. Addition conjuguée du benzylolithium

Un des premiers exemples d'addition de Michael d'anion benzylique a été décrit en 1976 par J. Seyden-Penne.<sup>194</sup> Le lithien du phénylacétonitrile **250** obtenu par une simple déprotonation par le BuLi, s'additionne sur diverses énonnes cycliques pour conduire aux produits d'additions 1,4 avec de bons rendements (Schéma 146). A. Krief et *al.*<sup>192</sup> ont

également utilisés des benzyllithiens générés à partir des benzylseleniums **251** pour l'addition de Michael sur la cyclohexénone (Schéma **147**). Dans ces deux exemples la présence d'HMPA est indispensable pour le contrôle complet de la régiosélectivité en 1,4.

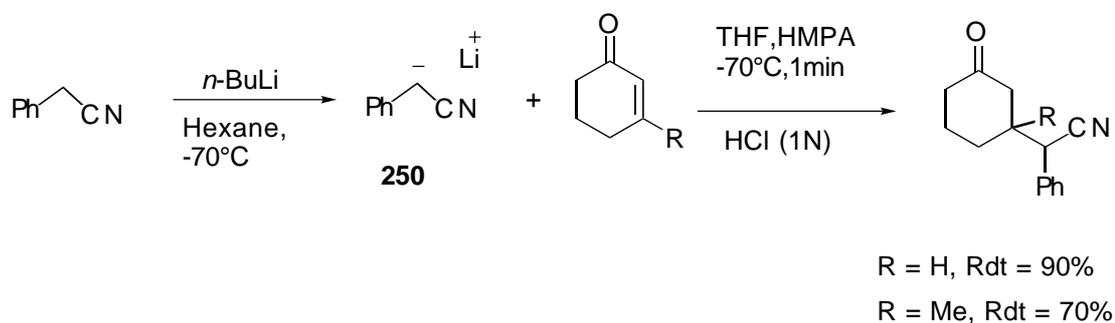
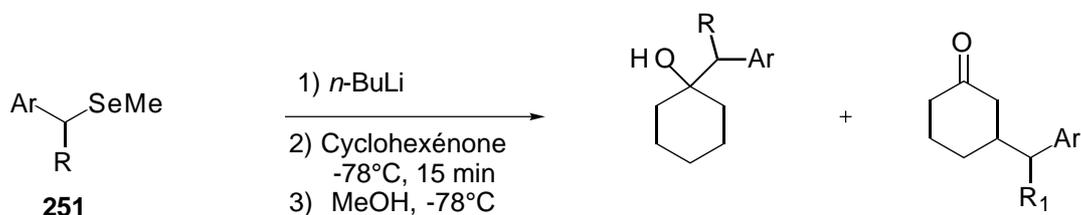


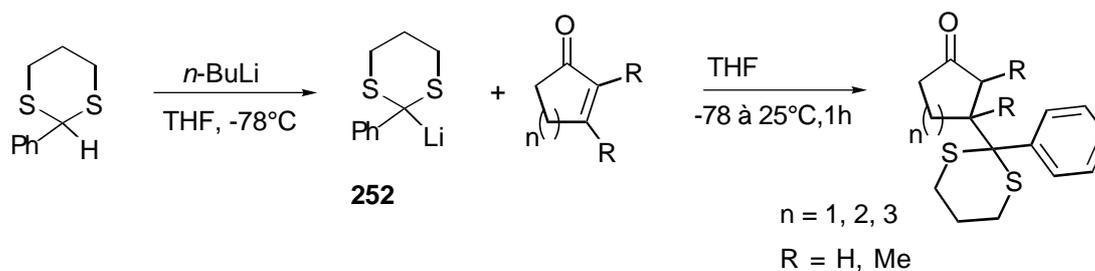
Schéma 146



Ar	R	Solvent	Rdt(%)	add. 1,4 %
p-F-Ph	H	THF	68	60
p-F-Ph	H	THF/HMPA	67	100
P-F-Ph	H	Ether	68	46
Ph	H	THF/HMPA	64	100
Ph	Me	THF/HMPA	65	100

Schéma 147

Kane et *al.*<sup>195</sup> ont utilisé le lithien **252** dérivé du 2-phenyl-1,3-dithiane pour l'addition 1,4 sur diverses énonés cycliques (Schéma 148).



Entrée	énone	Rdt (%)
1	2-cycloheptenone	86
2	2-cyclohexénone	93
3	2-cyclopenténone	81
4	3-méthyl-2-cyclohexénone	89
5	3-méthyl-2-cyclopenténone	68

### Schéma 148

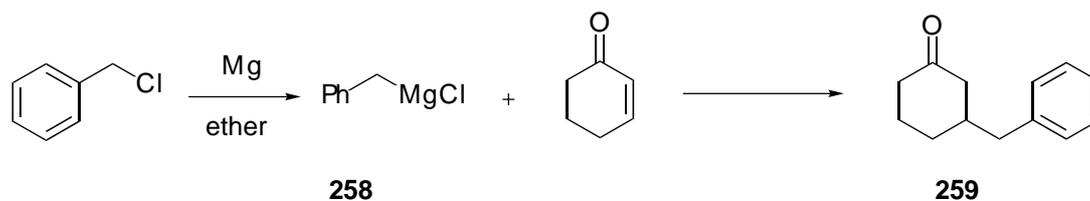
Il est important de préciser que l'adduit-1,2 est formé initialement. Il est présent majoritairement à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Suite à une augmentation de la température entraînant un équilibre, on obtient le produit d'addition -1,4. Il est probable que cet équilibre soit présent dans tous ces exemples d'addition de lithiens benzyliques portant un deuxième groupe stabilisant le carbanion.

#### 1.2.2. Addition conjuguée des benzylcuprates

Les benzylcuprates sont bien évidemment les réactifs les plus répandus pour l'addition régiosélective en 1,4 d'un groupe benzyle sur des composés carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés. Les cuprates sont généralement formés *in situ* par réaction d'un benzylolithien, d'un benzylmagnésien ou d'un benzylzincique avec un sel de cuivre.

Le groupe de R. Linderman *et al.*<sup>188</sup> a montré que le cuprate d'ordre supérieur **253** obtenu par l'addition de deux équivalents de butyllithium au benzylstannane **254** et l'addition d'un équivalent de cyanure de cuivre s'additionne régiosélectivement en 1,4 sur la cyclopenténone et la cyclohexénone en présence d'un excès de chlorure de triméthylsilyle (Schéma 149). Les rendements sont bons.

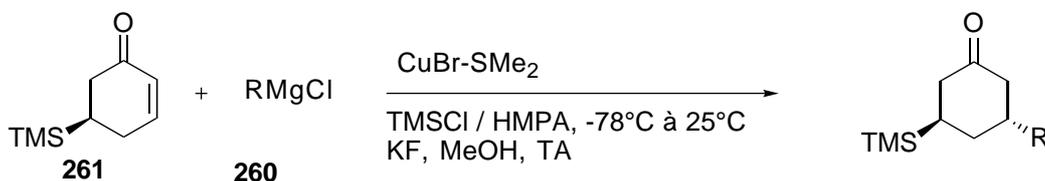




Entrée	Conditions réactionnelles	Rdt (%)
1	BnMgCl (2éq.)/ CuCl (0,01éq.)/THF, 0 à TA/ 16h	75
2	BnMgCl (1éq.)/ CuCN (1éq.)/Et <sub>2</sub> O, -78°C/ 1h	95
3	BnMgCl (2éq.)/ CuI (1éq.) TMSCl (5éq.)/ HMPA (1,2éq.)/ THF, -78 °C/ 1h	93

### Schéma 151

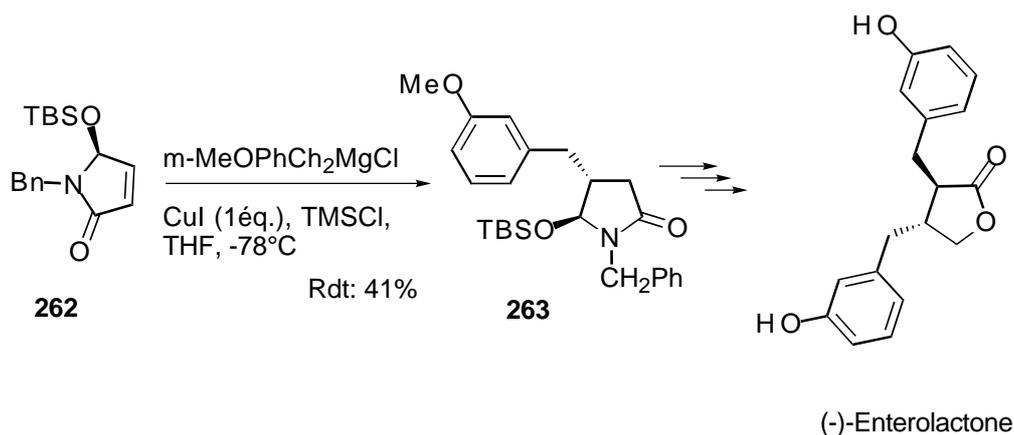
De même, le groupe de Asaoka<sup>199</sup> a utilisé cette stratégie d'addition conjuguée des benzylcuivreux, dérivés des chlorures des benzyl-magnésiums **260**, à la cyclohexénone **261** en présence de chlorure de triméthylsilyle et de l'HMPA (Schéma 152). Les produits d'additions conjuguées sont obtenus avec des bons rendements ainsi qu'avec de bonnes diastéréosélectivités.



R	Temps (min)	Rdt	Trans/cis
Benzyle	20	89%	3/1
<i>P</i> -méthoxybenzyle	180	74%	10/1
<i>m</i> -méthoxybenzyle	80	76%	10/1

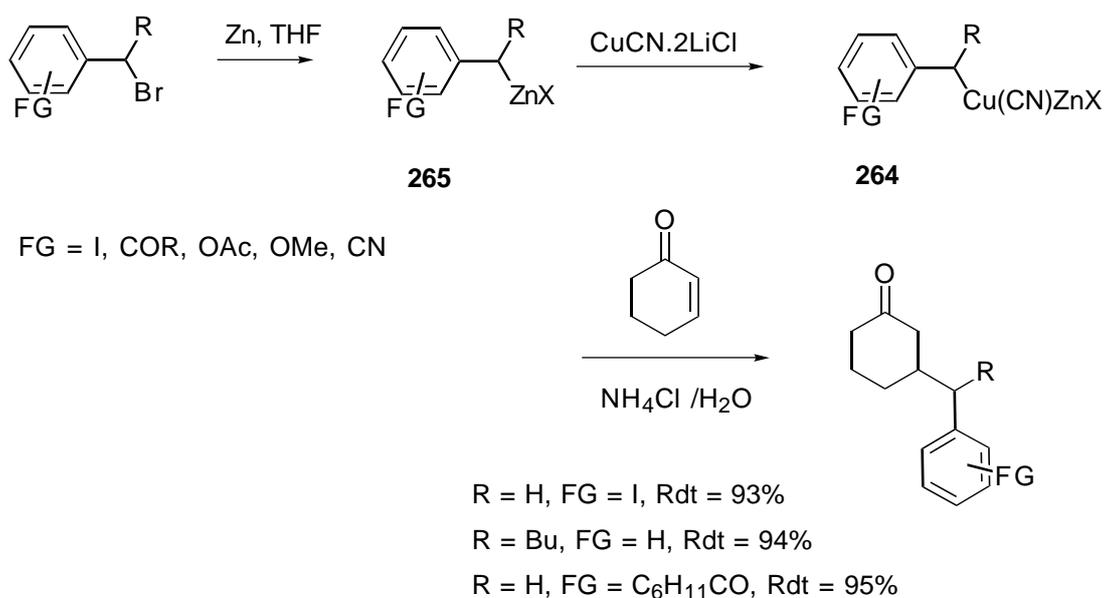
### Schéma 152

Une application de cette stratégie en synthèse énantiosélective a été réalisée par H.Yoda et K. Takabe<sup>200</sup> (Schéma 153). L'addition du chlorure de *m*-méthoxybenzyl-magnésium, activé par l'iodure de cuivre, à l'énone chirale **262** conduit à la formation du produit d'addition **263** de manière stéréosélective. Cet intermédiaire est utilisé dans la synthèse asymétrique de la (-)-enterolactone.



La sélectivité s'explique aisément si l'on considère que l'approche du groupe benzyle se fait du côté opposé au groupe éther silylé.

A la fin des années 80, P. Knochel et *al.*<sup>193-201</sup> ont décrit l'addition conjuguée des organocuvivreux **264** portant des groupes fonctionnels sur le phényle, à des cétones  $\alpha,\beta$  insaturées (Schéma 154). Ces organocuvivreux sont formés après transmétallation du benzylzinciques **265** avec le sel de cuivre (CuCN.2LiCl) dans le THF à  $-20^\circ\text{C}$ . La réaction d'addition de ces benzylcuvivreux **264** à la cyclohexénone conduit à des produits d'additions avec des bons rendements (Schéma 154). Ces produits sont accompagnés d'une quantité inférieure de 10% des produits de couplages de Wurtz.



**Schéma 154**

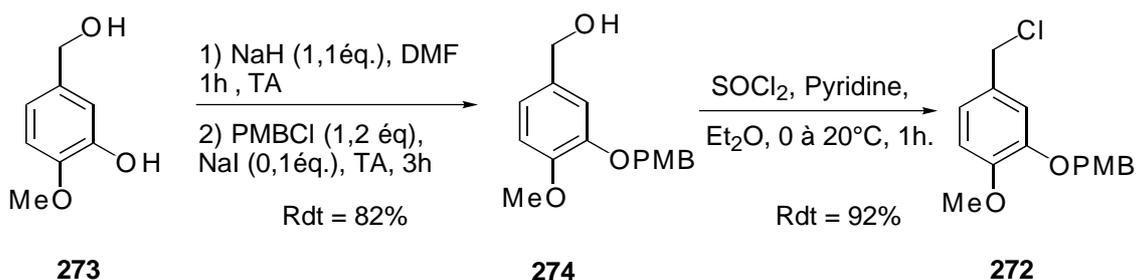


## 2. Résultats

### 2.1. Addition conjuguée du benzylcuprate dérivé du benzylmagnésien 271

#### 2.1.1. Synthèse du chlorure de benzyle 272

Nous avons utilisé les conditions mises au point antérieurement au laboratoire.<sup>154</sup> On effectue d'abord la benzylation régiosélective de la fonction phénol du produit commercial **273** par addition d'un équivalent d'hydruure de sodium suivie du traitement du phénolate par le chlorure de *para*-méthoxybenzyle. On obtient **274** avec un bon rendement après purification par chromatographie éclair (Schéma 157). Le traitement de l'alcool **274** par le chlorure de thionyle en présence de pyridine dans l'éther conduit au chlorure **272** avec un excellent rendement brut. Le produit est suffisamment pur pour être utilisé tel quel dans l'étape suivante.



**Schéma 157**

#### 2.1.2. Réaction d'addition

Avant d'engager le réactif **272** nous avons tout d'abord effectué une réaction modèle, à savoir la réaction du chlorure de *para*-méthoxybenzylmagnésium avec la cyclohexénone dans les conditions décrites par Yoda.<sup>200</sup> L'addition de deux équivalents du chlorure de *para*-méthoxybenzyle au magnésium métallique conduit à la formation de l'organomagnésien **275**. Ce dernier est additionné à un équivalent d'iodure de cuivre formant ainsi *in situ* le benzylcuprate qui réagit avec la cyclohexénone pour fournir le produit d'addition **276** avec un bon rendement (Schéma 158, Entrée 1, Tableau 23). Par contre, l'application de ces conditions au chlorure benzylique **272** ne nous a pas permis d'obtenir le produit désiré **216** (Entrée 2, Tableau 23). Une augmentation de la température de la réaction (Entrée 3) ne conduit qu'au produit réduit **277**. Ni l'utilisation des conditions décrites par Ferreira<sup>198</sup> (Entrée 4), ni celles décrites par Asoka<sup>199</sup> (Entrée 5) ne nous ont permis d'obtenir le produit souhaité.

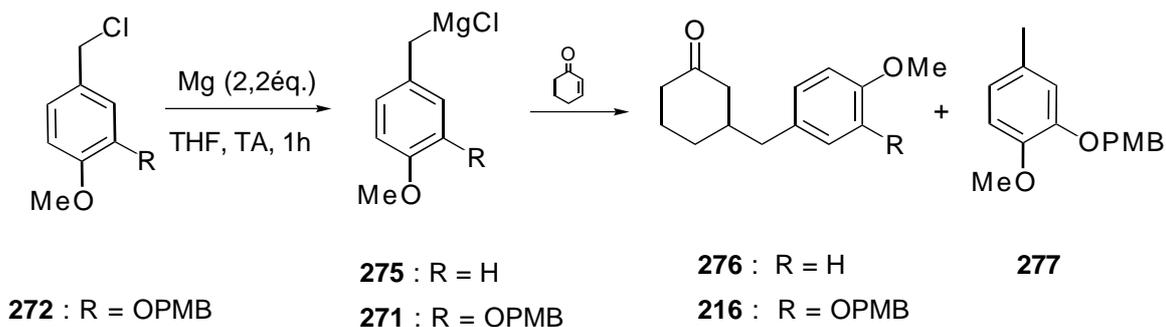


Schéma 158

Tableau 23 : Tentatives d'addition conjuguée des benzylmétaux

Entrée	R	Conditions réactionnelles	Produit	Rdt
1	H	CuI (1éq.), THF, TMSCl (1éq), -78°C, 1h.	<b>276</b>	92%
2	OPMB	CuI (1éq.), THF, TMSCl (1éq), -78°C, 1h.	<b>277</b>	68%
3	OPMB	CuI (1éq.), THF, TMSCl (1éq), -78°C à TA, 3h.	<b>277</b>	65%
4	OPMB	CuCN (1éq.), Et <sub>2</sub> O, -78°C, 1h.	<b>277</b>	67%
5	OPMB	CuBr.SMe <sub>2</sub> , THF, TMSCl, HMPA, -78°C à TA	<b>277</b>	68%

Après ces tentatives nous avons essayé d'utiliser les conditions utilisées à partir des dérivés stannanes<sup>188</sup> (Schéma 149) ou celles utilisées dans le cas d'addition du groupe vinyle à l'énone **219** (Schéma 131) décrites au chapitre VI.

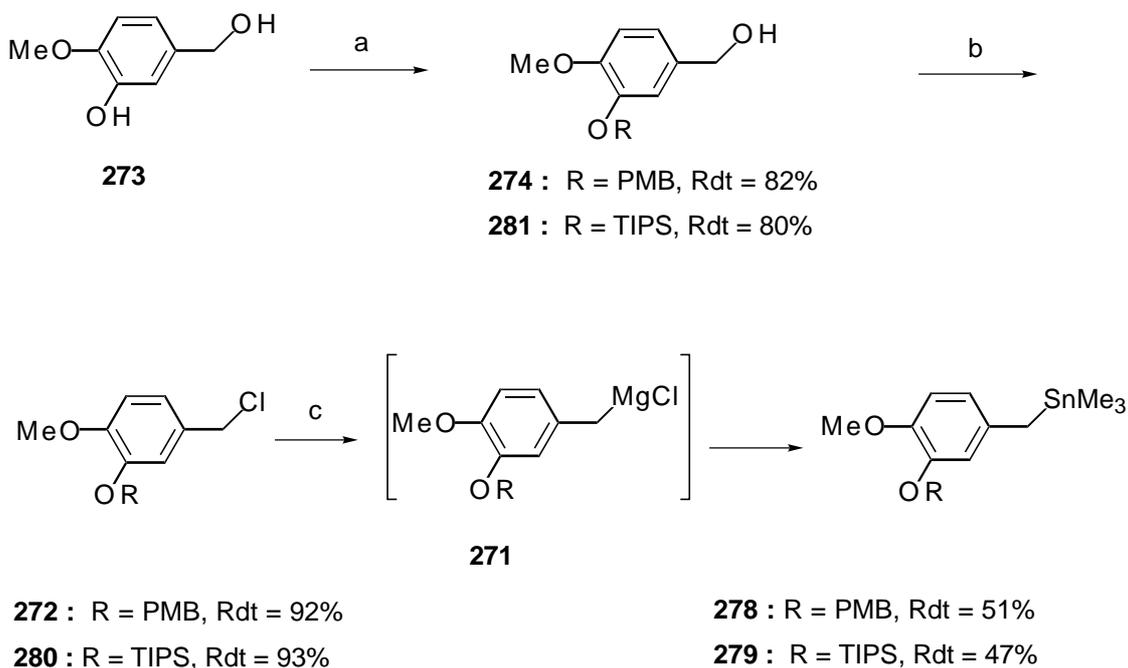
## 2.2. Essai d'addition du benzylcuprates dérivés des stannanes 278 et 279

### 2.2.1. Synthèse des stannanes 278 et 279

Le benzyltriméthylstannane **278** a été préparé par une réaction du benzylmagnésium **271** sur le chlorure de triméthylstannane. Le produit est ainsi obtenu avec un rendement de 51% (Schéma 159).

Le benzyltriméthylstannane **279** a été synthétisé par la méthode utilisée pour la préparation du composé **278** : protection du phénol **273** par addition de chlorure de triisopropylsilyle en présence d'hydru de sodium, chloration de l'alcool secondaire qui

conduit au produit **280** avec un rendement brut de 93% et enfin la stannylation du chlorure de benzylmagnésium par le chlorure de triméthylstannane (Schéma 159).



Conditions :

- a) NaH (1,1 éq.), DMF, 0°C puis TA, 1h, RCl (1,2 éq.), NaI (0,1 éq.), TA, 3h.  
 b) SOCl<sub>2</sub>, Pyridine, Et<sub>2</sub>O, 0 à 20°C, 1h.  
 c) Mg (1,1 éq.), Me<sub>3</sub>SnCl, THF, puis **272** ou **280**, TA à 50°C, 3h.

### Schéma 159

#### 2.2.2. Essais d'addition à la cyclohexénone

Nous avons tout d'abord effectué la réaction sur la cyclohexénone. L'organocuprate **282** est obtenu *in situ* par addition de deux équivalents de butyllitium sur le benzylstannane **278** et l'ajout d'un équivalent d'iodure de cuivre. Il ne s'additionne pas à la cyclohexénone (-50°C, 90 minutes). On n'observe pas le produit d'addition conjuguée **283** mais uniquement le produit **284** (Schéma 160).

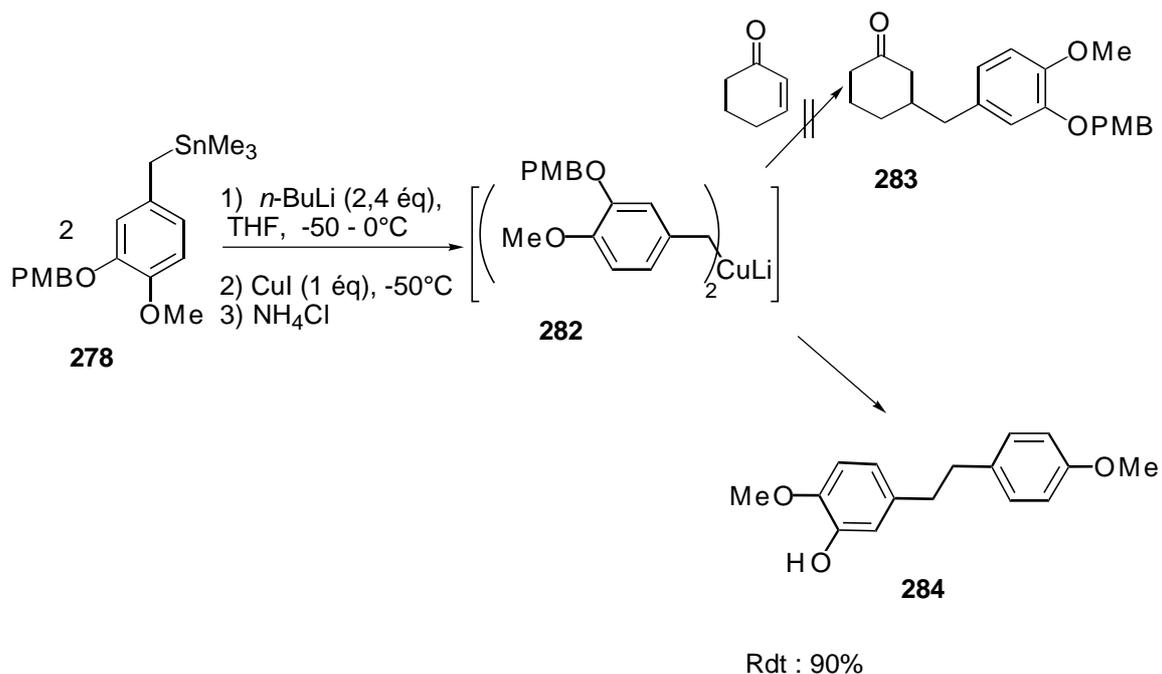


Schéma 160

Suite à cet échec, nous avons choisi un groupement protecteur triisopropylsilyle pour la fonction phénol qui devrait être plus stable vis-à-vis du benzyllithien (Schéma 159).

En suivant une procédure identique à celle décrite précédemment, le stannane **279** a été engagé dans la réaction d'addition conjuguée sur la cyclohexénone (Schéma 161). Le produit d'addition n'est à nouveau pas formé et on isole le produit **285** résultant de l'attaque nucléophile du benzyllithium ou du benzylcuprate sur le silicium.

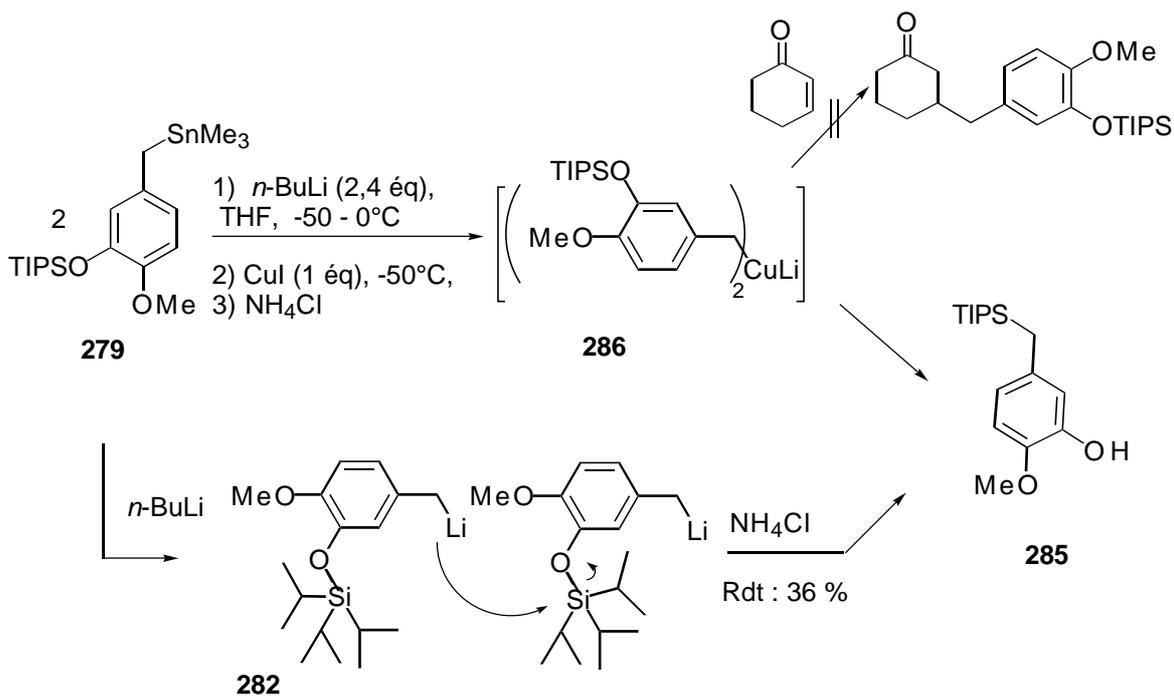


Schéma 161

Après cette deuxième tentative d'addition sur la cyclohexénone, nous avons décidé de protéger cette fois-ci l'alcool phénolique par un groupe *tert*-butyle qui devrait être beaucoup plus stable (Figure 18).

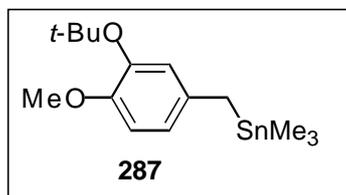


Figure 18

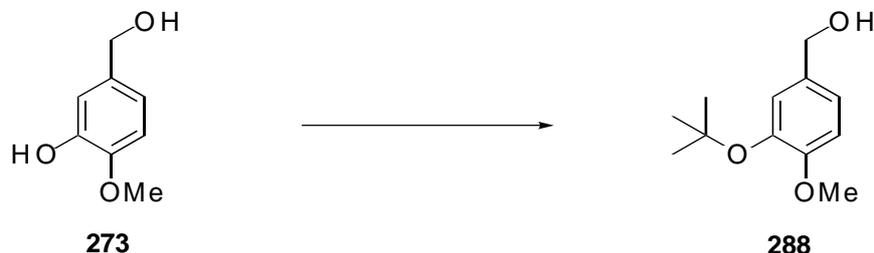
### 2.3. Addition du benzylcuprate dérivé du benzylstannane 287

#### 2.3.1. Synthèse du stannane 287

##### 2.3.1.1. Protection de la fonction phénol

Plusieurs articles de la littérature décrivent des méthodes pour la protection d'un alcool par un groupe *tert*-butyle (Schéma 162). Nous avons choisi dans un premier temps un article récent qui nous semblait offrir la méthode la plus simple. Il s'agit d'un travail de groupe de Bandgar<sup>203</sup> qui effectue la *tert*-butylation par la réaction d'un équivalent de zinc

en poudre en présence d'un excès de chlorure de *tert*-butyle (Entrée 1, Tableau 23). Nous avons toujours retrouvé le produit de départ inchangé même en chauffant le mélange réactionnel (Entrée 1). Le chauffage dans de la DMF à 90°C ne nous a fourni que 10% du produit désiré **288** (Entrée 2, Tableau 24).



**Schéma 162**

**Tableau 24** : Protection du phénol **273** par un *tert*-butyle

Entrée	Conditions réactionnelles	Produit (Rdt)
1	Zn, tBuCl, TA. ou 90°C	<b>288</b> (0%)
2	Zn, tBuCl, DMF, TA ou 90°C, 24h	<b>288</b> (10%)

Devant ces échecs, nous avons essayé de reproduire une des réactions décrites dans cet article.<sup>203</sup> Nous avons choisis la réaction d'addition du chlorure de *tert*-butyle sur le resorsinol **289**. Après une heure d'agitation à température ambiante nous avons obtenu un rendement quantitatif de produit d'alkylation **290** au lieu de l'alcool protégé **291** (Schéma 163). Une explication serait la formation de *ditert*-butyl zinc et ZnCl<sub>2</sub>. Ce dernier jouerait alors le rôle d'acide de Lewis dans la réaction de Friedel-Crafts pour aboutir au produit d'alkylation **290** avec un rendement quantitatif (Schéma 163)

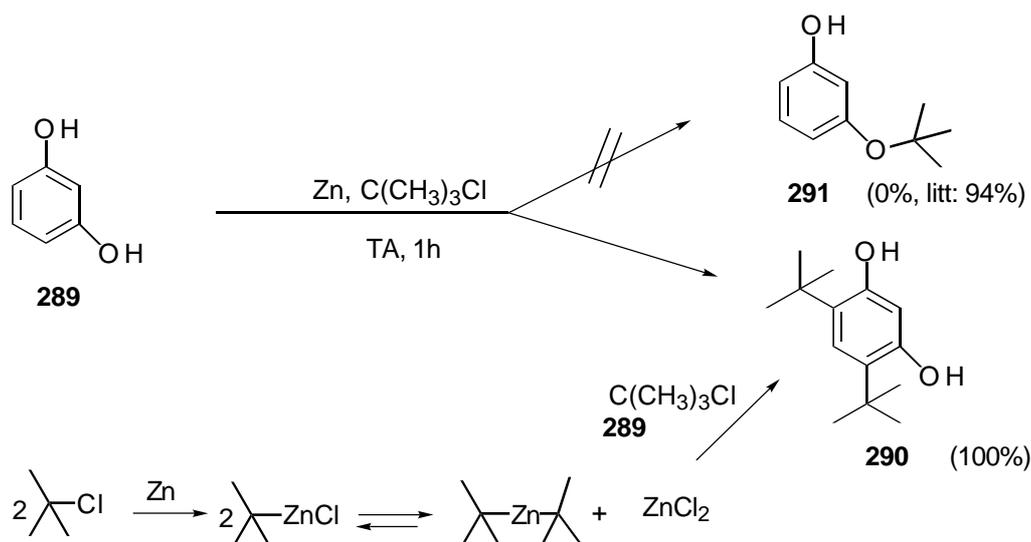


Schéma 163

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre la présence d'un singulet à 1,3 ppm correspondant au 18 protons des deux groupes *tert*-butyles et un singulet à 5 ppm correspondant au deux protons des deux groupes hydroxyles ainsi que deux singulets correspondant aux protons aromatiques à 6 et 7 ppm.

Dans un autre essai, nous avons utilisé l'isobutène et l'acide sulfurique (Schéma 164).<sup>204-205</sup> L'addition de l'isobutène sur l'aldéhyde **292** en présence d'acide sulfurique laisse le produit de départ intact (Entrée 1 et 2, Tableau 25, Schéma 164). Le remplacement de l'aldéhyde par l'ester **293** préparé par oxydation<sup>206</sup> de l'aldéhyde suivie de l'addition de l'acide chlorhydrique gazeux à un mélange hétérogène d'acide **294** et de méthanol (Schéma 165).<sup>207</sup> L'évolution de la réaction est facile à contrôler par le fait que l'ester formé **293** est très soluble.

L'addition de l'isobutène au phénol **293** en présence d'acide sulfurique nous a permis d'obtenir le produit désiré **295** mais le rendement est très faible (Entrée 3, Tableau 25, Schéma 164). Un résultat semblable a été obtenu en utilisant des conditions décrites par Buynak et *al*<sup>208-209</sup> qui consistent à utiliser 20 équivalents de *tert*-butyl-2,2,2-trichloroacétimide (Entrée 4, Tableau 25). Par contre l'utilisation de l'isobutène et d'une quantité catalytique d'acide trifluorosulfonique selon le procédé décrit par Livinghouse<sup>210</sup>, nous a permis d'obtenir l'éther *tert*-butylique **295** avec un rendement quantitatif (Entrée 5, Tableau 25).

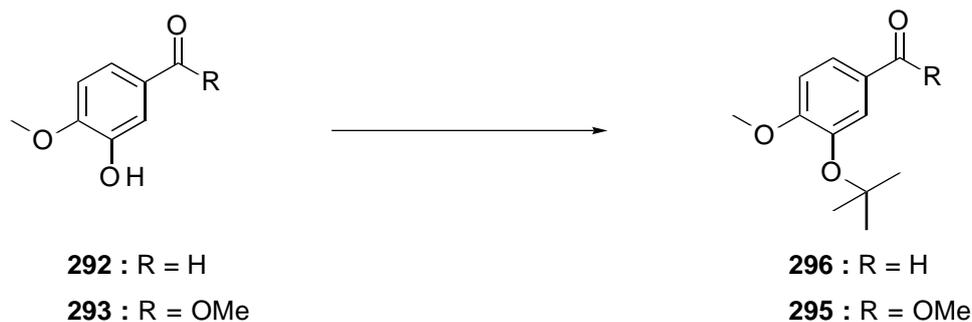


Schéma 164

Tableau 25 : Protection de la fonction phénol par un *tert*-butyle

Entrée	R	Conditions réactionnelles	Produit (Rdt)
1	H	CH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> (30 éq), H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0,7 éq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA, 3 jours	<b>296</b> (0%)
2	H	CH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> (30 éq), H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0,7 éq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Δ, 12h	<b>296</b> (0%)
3	OMe	CH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> (30 éq.), H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0,7 éq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , TA, 3 jours	<b>295</b> (10%)
4	OMe	CCl <sub>3</sub> C(OtBu)NH (20 éq.), BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O (15%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> ,TA, 10 jours	<b>295</b> (10%)
5	OMe	CH <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> (8 éq.), CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (8%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -30 à -78°C, 4h	<b>295</b> (97%)

Le composé **295** est caractérisé par la présence en spectre RMN <sup>1</sup>H d'un singulet à 1,36 ppm correspondant aux protons du groupe *tert*-butyle.

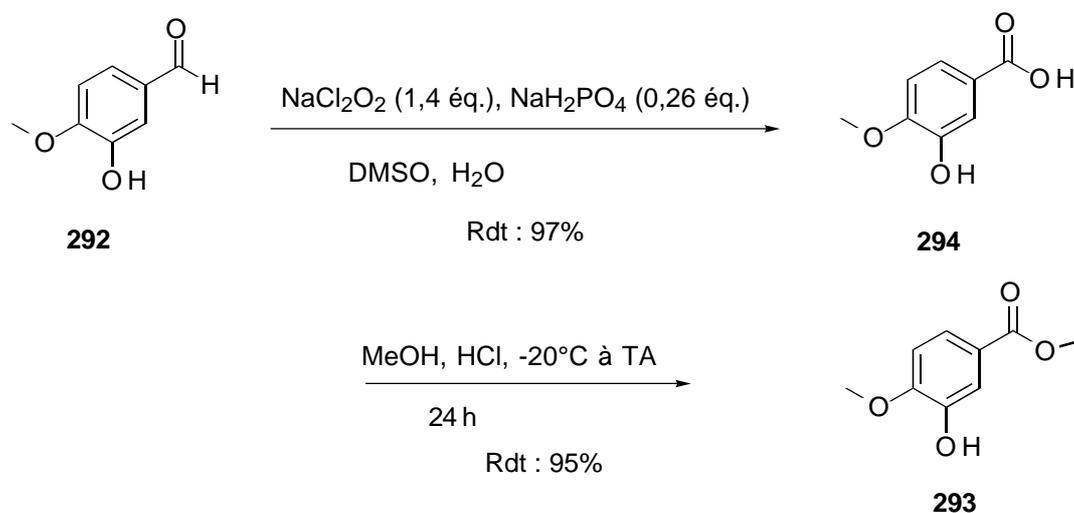


Schéma 165

### 2.3.1.2. Réduction de l'ester 295

Nous avons réduit l'ester par addition de deux équivalents de tétrahydrure de lithium aluminium (Schéma 166). Le composé **208** est obtenu avec un rendement de 97% sous forme d'une huile incolore.

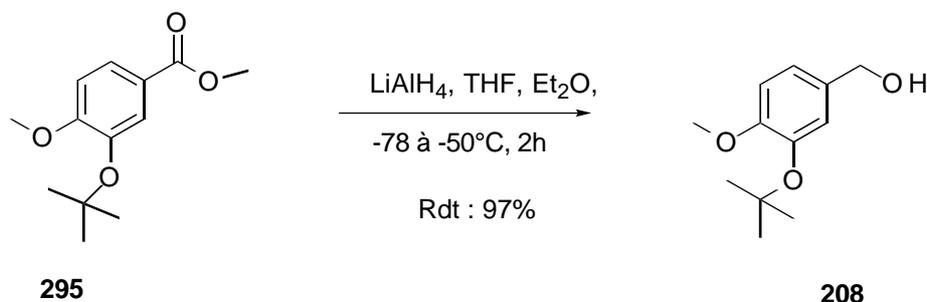


Schéma 166

Ce produit est caractérisé en IR par la présence d'une bande d'absorption à 3419 cm<sup>-1</sup> correspondant à la fonction hydroxyle et le spectre RMN <sup>1</sup>H montre la présence d'un singulet à 4,5 ppm correspondant aux deux protons CH<sub>2</sub> en α du groupement hydroxyle.

### 2.3.1.3. Formation du chlorure benzylique 297

Le traitement de l'alcool **208** par du chlorure de thionyle fraîchement distillé en présence de pyridine dans l'éther donne un mélange complexe (Entrée 1 Tableau 26). Par contre, l'utilisation de la tétraméthylchloroénamine (TMCE) développée dans notre laboratoire<sup>211-217</sup> (Entrée 2; Tableau 26), conduit au produit chloré **297** avec 71% de rendement (Schéma 167).

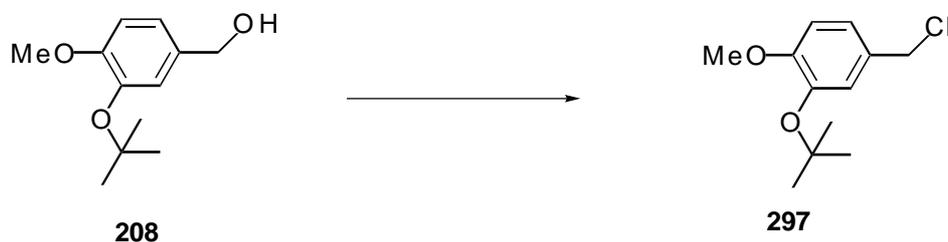


Schéma 167

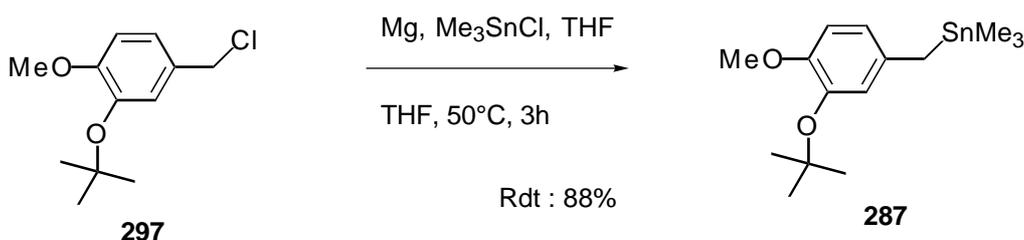
**Tableau 26** : Chloration de l'alcool 208

Entrée	Conditions réactionnelles	Rdt
1	SOCl <sub>2</sub> , Pyridine, Et <sub>2</sub> O, 0 à 20°C, 1h	mélange complexe
2	Me <sub>2</sub> CCCl(NMe <sub>2</sub> ), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	71%

Le composé **297** est caractérisé en RMN <sup>13</sup>C (APT) par la présence d'un signal à 46 ppm correspondant au carbone secondaire en α du chlorure et le spectre IR montre bien la disparition de la fonction hydroxyle.

#### 2.3.1.4. Stannylation du composé 297

Le benzyltriméthylstannane **287** a été préparé par réaction du chlorure de benzylmagnésium sur le chlorure de triméthylstannane. Le produit est obtenu avec un bon rendement (Schéma 168).

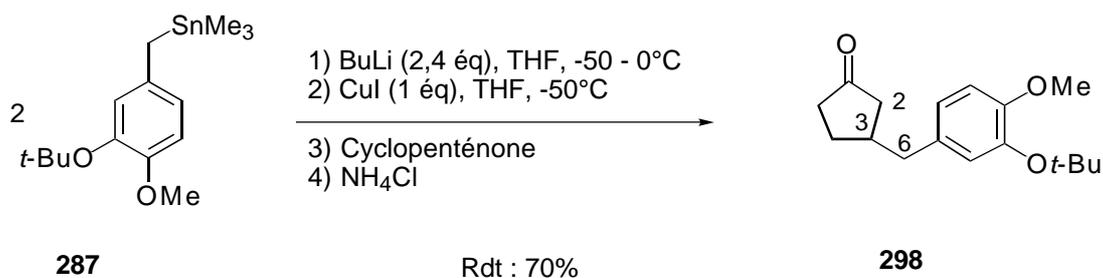
**Schéma 168**

La structure **287** a été déterminée par les analyses spectroscopiques habituelles (masse, RMN et IR).

### 2.3.2. Addition conjuguées

#### 2.3.2.1. Addition sur la cyclopenténone

Nous avons d'abord additionné le stannane **287** sur la cyclopenténone, une énone très réactive, après transmétallation par BuLi en présence d'iodure de cuivre. Nous avons obtenu le produit d'addition conjugué **298** avec un rendement de 70 % (Schéma 169).

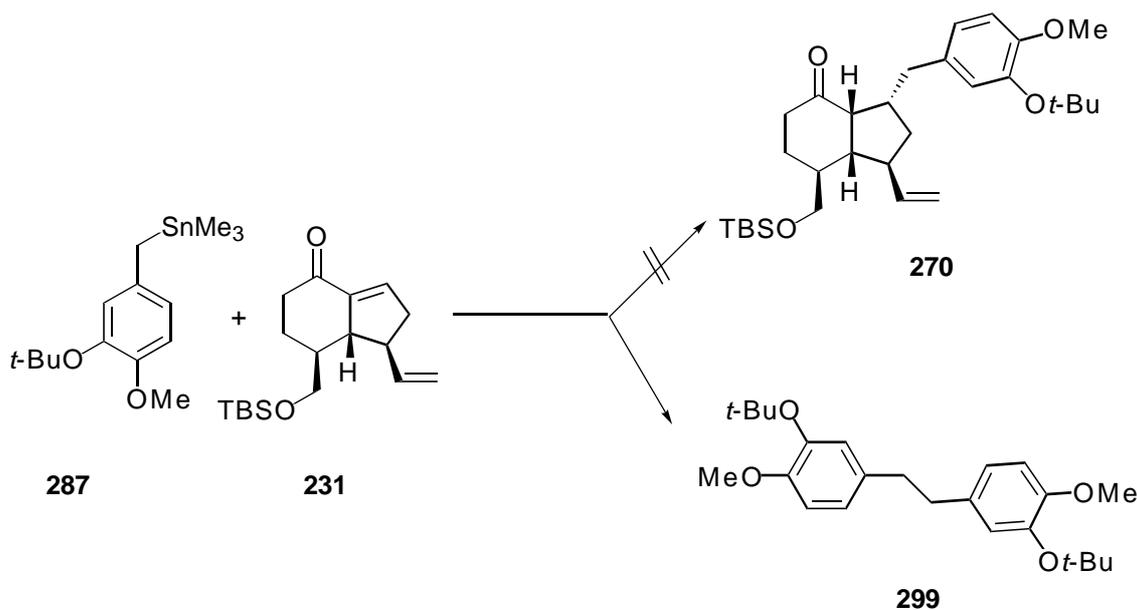


### Schéma 169

La spectrométrie de masse révèle l'ion moléculaire à 276. Le spectre IR montre une bande à 1739 cm<sup>-1</sup> correspondant à la fonction carbonyle. En RMN du carbone, on trouve les pics caractérisant la fonction cétone à 219 ppm, le carbone 2 à 44,6 ppm, le carbone 3 à 38 ppm, le carbone 6 à 40,5 ppm et le carbone du groupement méthoxy à 55,4 ppm.

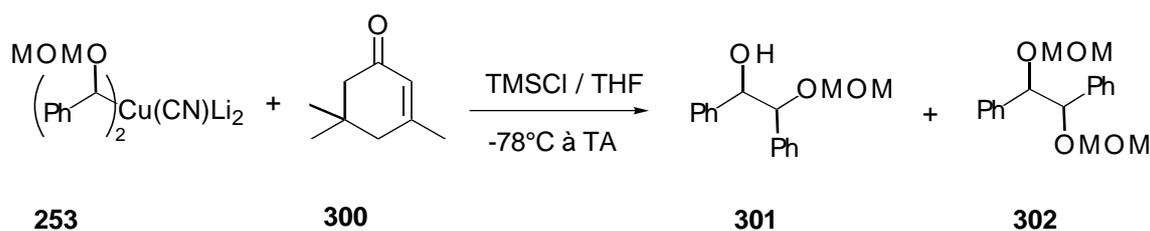
#### 2.3.2.2. Addition sur l'énone 231

L'application de ces conditions réactionnelles à l'énone **231** (Entrée 1, Tableau 27, Schéma 170) ne nous a pas permis d'obtenir le produit désiré **270**. On récupère le produit de départ **231** inchangé. Le remplacement de l'iodure de cuivre par le cyanure de cuivre et l'addition de chlorure de triméthylsilyle qui, selon la littérature,<sup>188,218,219</sup> accélère l'addition conjuguée (Entrée 2) nous a fourni le produit de dimérisation **299** (Schéma 170). Le même résultat est obtenu en remplaçant le chlorure de triméthylsilyle par le bromure de triméthylsilyle<sup>202</sup> (Entrée 3). L'ajout de cinq équivalents d'HMPA (voir M. Yus<sup>220</sup>) (Entrée 4) n'a pas permis d'obtenir le produit d'addition conjugué : on récupère à nouveau l'énone **231** inchangée (Schéma 170).

**Tableau 27** : Addition conjuguée sur l'énone **231**

Entrée	Conditions réactionnelles	Produits (Rdt)
1	a) <i>n</i> -BuLi (2,4 éq), THF, -50-0°C, b) CuI (1 éq), THF, -50°C c) <b>231</b> , THF d) NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	<b>231</b>
2	a) <i>n</i> -BuLi (2,4 éq), THF, -78°C b) CuCN (1 éq), THF, -78 à -50°C c) <b>231</b> , TMSCl (5 éq) d) NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	<b>299</b> (88%) et <b>231</b>
3	a) <i>n</i> -BuLi (2 éq), THF, -78°C b) CuCN (1 éq), THF, -78 à -60°C c) <b>231</b> , THF, TMSBr (5 éq) d) NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	<b>299</b> (52%) et <b>231</b>
4	a) <i>n</i> -BuLi (2 éq), THF, -78°C b) CuI (2 éq), THF, -78°C c) <b>231</b> , THF, HMPA (5 éq) d) NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	<b>231</b>

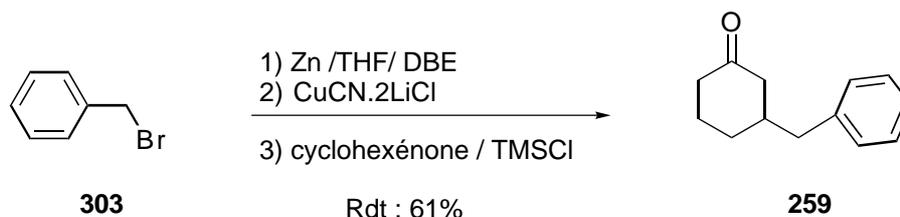
Ces résultats obtenus sont probablement dus à des facteurs stériques qui ralentissent la réaction d'addition conjuguée au profit d'autres réactions. Le groupe de Linderman<sup>188</sup> avait déjà montré que l'addition du cuprate **253** à la cyclohexénone β-substituée **300** conduisait également à la formation de produits de couplage **301** et **302** (Schéma 171).



## 2.4. Utilisation d'organozinciques

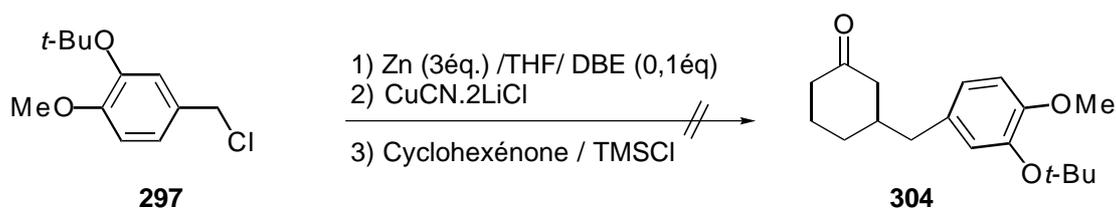
### 2.4.1. Addition sur la cyclohexénone

Nous avons dans un premier temps effectué une réaction test consistant à additionner du bromure de benzyle **303** à la cyclohexénone en utilisant les conditions décrites par Knochel<sup>201</sup> (Schéma 172). Dans ce cas le produit d'addition conjugué **259** est obtenu avec un rendement de 61% sous forme d'une huile incolore.



**Schéma 172**

L'application de ces conditions au chlorure **297** (Schéma 173) n'a pas conduit au produit **304**. On récupère toujours l'énone inchangée malgré la variation de plusieurs paramètres expérimentaux et en prenant notamment des précautions particulières en ce qui concernait la pureté des réactifs de départ, le caractère anhydre des solvants, la nature du zinc métallique (il est à noter que nous avons utilisé une poudre de zinc de la même firme et de même qualité que celle utilisée dans la littérature <sup>201</sup>).



**Schéma 173**

Nous avons pensé que ce résultat était dû à la faible réactivité du chlorure de benzyle **297** vis à vis du zinc. Nous avons alors testé la réaction au départ du bromure de benzyle **305**. Ce dernier est synthétisé avec un rendement de 58% par la bromation du composé **208** par la bromoénamine (Schéma 174). L'utilisation des conditions de Knochel<sup>201</sup> pour la métallation et l'addition 1,4 a également conduit à un échec: la cyclohexénone est récupérée inchangée (Schéma 174).

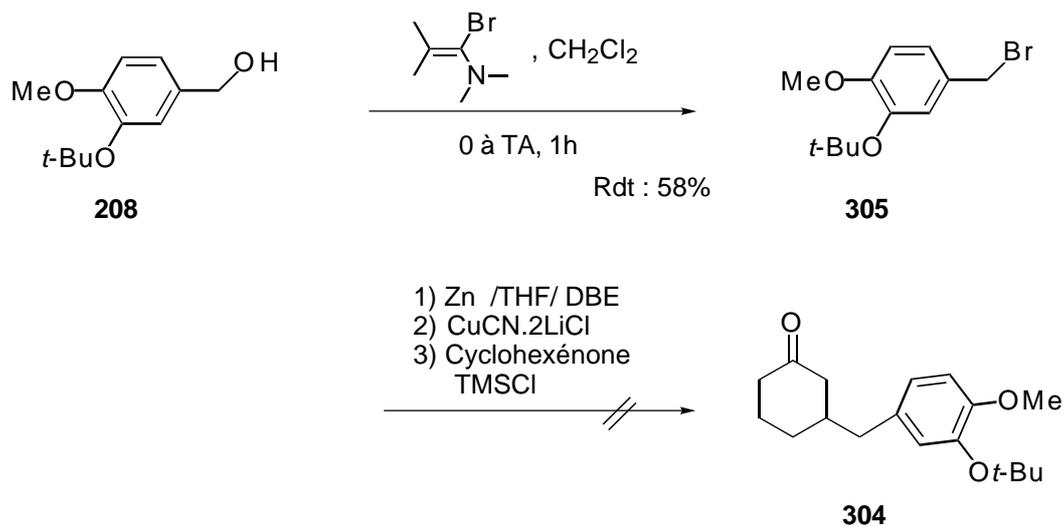


Schéma 174

### 3. Conclusions

Au cours de ce chapitre, nous avons réussi à effectuer l'addition de Michael du chlorure de *p*-méthoxybenzyle à la cyclohexénone avec un bon rendement. Par contre, l'utilisation des mêmes conditions au départ du benzyle **272** nous a conduit à la formation uniquement du produit réduit **277**.

De même, l'addition conjuguée au départ du benzyle stannane **287** à la cyclopenténone nous a permis d'obtenir le produit d'addition conjugué **298** et l'addition de ce benzyle à notre énone bicyclique **231** ne nous a pas permis non plus de former le produit souhaité.

Nous pensons que l'encombrement stérique de l'énone **231** est probablement responsable de cet échec.

Après utilisation de ces trois méthodes pour l'introduction du groupement benzyle sur l'énone **231** et les résultats obtenus, nous avons pensé à utiliser d'autres stratégies afin de réaliser notre objectif de synthèse.



## Chapitre VIII : Etude préliminaire d'une méthode alternative pour l'introduction du groupement aromatique

Nous avons envisagé une autre stratégie pour l'introduction de la chaîne benzylique. Cette stratégie utilise l'intermédiaire **233** que l'on transformerait en aldéhyde **306**. Il devrait alors être facile d'introduire le groupe aryle via un lithien ou un magnésien. L'étape suivante serait une réduction du groupe OH pour former le composé **317** (Schéma 175).

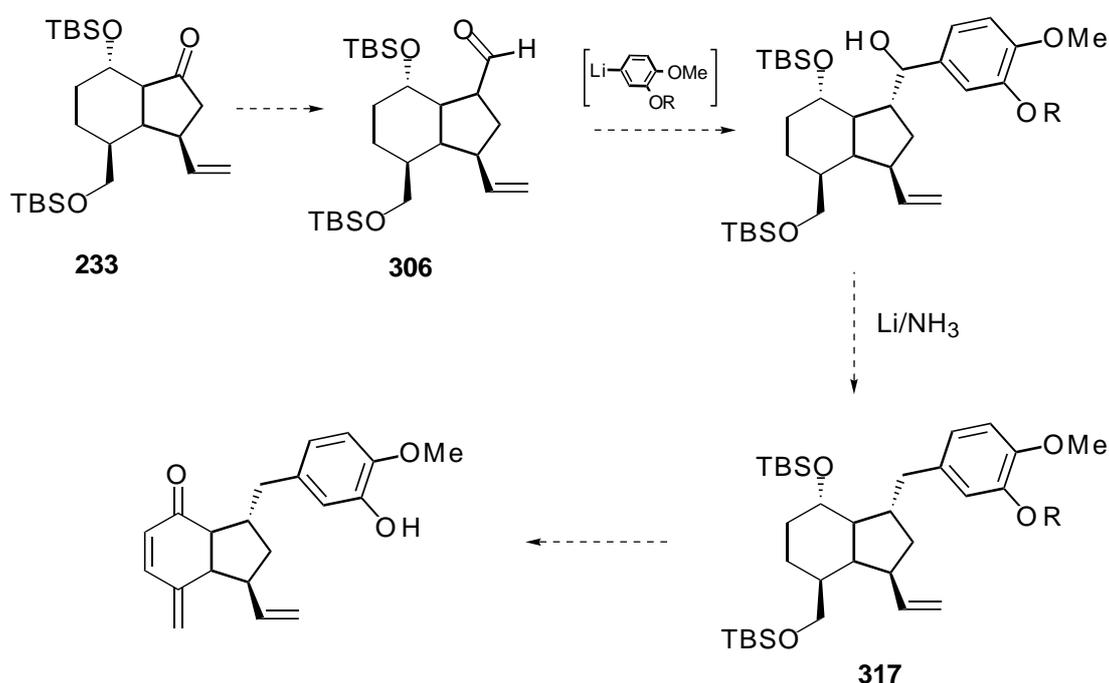


Schéma 175

### 1. Essai de synthèse de l'aldéhyde **306**

#### 1.1. Via une réaction de Wittig

Dans un premier temps, nous avons tenté d'utiliser les conditions décrites dans la littérature<sup>221-222</sup> pour la formation du produit **307** qui serait ensuite hydrolysé en aldéhyde **306** (Schéma 176).

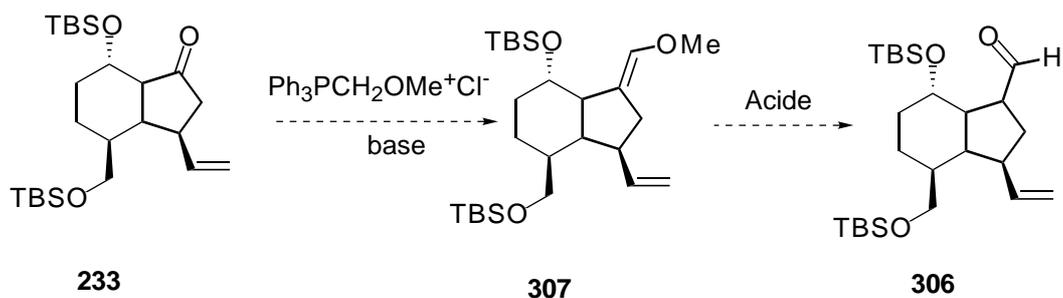


Schéma 176

Ni l'application des conditions décrites par W. Eisenmenger et *al.*<sup>221</sup> (Entrée 1, Tableau 28), ni celles décrites par M. Tius<sup>222</sup> (Entrée 2, Tableau 28) ne nous ont permis d'obtenir le produit désiré **307** (Schéma 177). Les conditions décrites dans l'entrée 2 conduisent au produit **308** résultant d'une élimination de l'éther silylé.

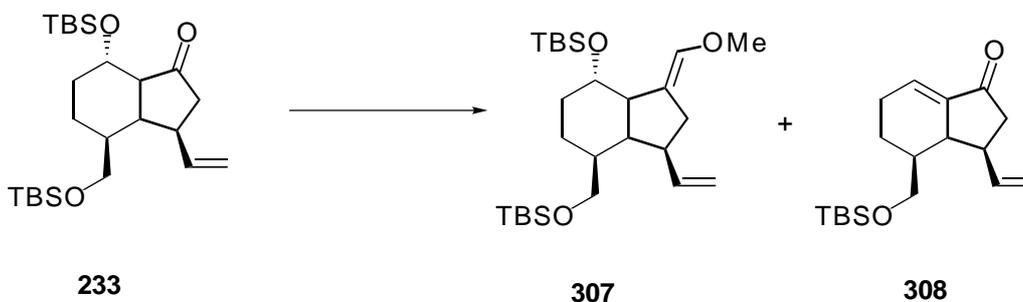


Schéma 177

Tableau 28 : Conditions de la réaction de Wittig

Entrée	Conditions réactionnelles	Produit (Rdt)
1	PPh <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OMeCl (1 éq.), <i>n</i> -BuLi (1 éq.), 0°C, THF, 65°C, 3h	mélange complexe
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CMe <sub>2</sub> ONa (1 éq.), PPh <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OMeCl (1 éq.), Benzene, 70°C, 3h	<b>308</b> (60%)
3	PhCH <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub> Cl (1éq.), <i>n</i> -BuLi (1éq.), 0°C, Et <sub>2</sub> O, TA, 3h	produit de départ

Dans un second temps, nous avons réessayé de tester la réaction d'oléfination de la cétone **233** au départ de chlorure de benzylphosphonium en utilisant les conditions décrites dans la littérature<sup>223</sup> (Entrée 3, Tableau 28). Dans ce cas nous n'avons pas obtenu de réaction. Nous supposons que l'encombrement stérique de la molécule est responsable de ces échecs.

## 1.2. Via une réaction d'époxidation

Une alternative pour la synthèse de l'aldéhyde **306** consiste à former un époxide et ensuite à le transposer.<sup>224-228</sup>

### 1.2.1. Synthèse de l'époxyde **309**

L'addition de l'ylure formé au départ de l'iodure de triméthylsulfonium<sup>227</sup> et de NaHMDS nous a permis d'obtenir l'époxyde **309** avec un rendement de 60% sous forme d'un seul diastéréoisomère (Entrée 1, Tableau 29 et Schéma 178). L'utilisation d'une base plus forte<sup>228</sup> (Entrée 2) nous a permis de porter le rendement de la réaction à 83%.

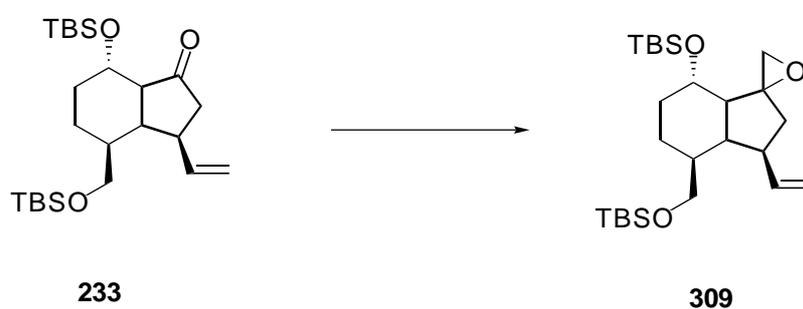


Schéma 178

Tableau 29 : Conditions d'époxidation

Entrée	Conditions	Rdt
1	Me <sub>3</sub> SI (3 éq.), NaHMDS (3 éq.), Et <sub>2</sub> O, -78°C, 6h	60%
2	Me <sub>3</sub> SI (1,5 éq.), KHMDS (1,5 éq.), THF, 0°C, 1h	83%

### 1.2.2. Isomérisation de l'époxyde

Nous avons étudié des conditions d'isomérisation de l'époxyde **309** en utilisant plusieurs acides de Lewis (Schéma 179). Les essais d'isomérisation sont présentés dans le tableau 30.

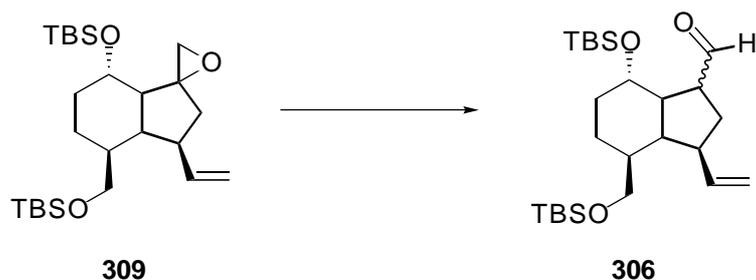


Schéma 179

Tableau 30 : Conditions d'isomérisation de l'époxide **309**

Entrée	Conditions	produit (Rdt)	rapport	Ref
1	MgBr <sub>2</sub> (0,5 éq, 2M), Et <sub>2</sub> O, TA, 32h	<b>309</b>		229
2	SnCl <sub>4</sub> (0,02 éq.), Et <sub>2</sub> O, TA, 18h	<b>309</b>		230, 231
3	LiNTf <sub>2</sub> (2 éq.), Et <sub>2</sub> O, TA, 24 h	<b>309</b>		
4	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (4 éq), Et <sub>2</sub> O, TA, 20h	<b>309</b>		230
5	LiClO <sub>4</sub> (5M), Et <sub>2</sub> O, TA, 48h	<b>309</b>		232, 233
6	MgBr <sub>2</sub> (2M), toluène, 110°C, 30 min	<b>306</b> (20%)	76 / 24	230, 231
7	MgBr <sub>2</sub> (1M), toluène, 110°C, 1h	<b>306</b> (10%)	65 / 35	
8	LiNTf <sub>2</sub> (1 éq.), toluène, 110°C	<b>306</b> (b)	36 / 64*	
9	BF <sub>3</sub> -OEt <sub>2</sub> , TA, Et <sub>2</sub> O, 10 min	<b>306</b> (b)	58 / 41*	234, 230
10	AlCl <sub>3</sub> (1éq), 0°C, Et <sub>2</sub> O, 2h	<b>306</b> (b)	35 / 65*	235

\* rapport calculé sur le brut du mélange réactionnel qui a pu être déterminé par intégration relative des signaux correspondant au proton de l'aldéhyde de chaque diastéréoisomère. (b) : rendement estimé sur le brut inférieur à 10%

L'utilisation de MgBr<sub>2</sub>, SnCl<sub>4</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, LiNTf<sub>2</sub> ou LiClO<sub>4</sub> à température ambiante laisse l'époxide inchangé (Entrée 1, 2, 3, 4 et 5, Tableau 30). Par contre, l'utilisation de MgBr<sub>2</sub> à 110°C dans la toluène nous a permis d'obtenir le produit réarrangé **306** avec un rendement de 20% (Entrée 6, tableau 30). Les rendements sont plus faibles avec LiNTf<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> ou AlCl<sub>3</sub> (Entrée 8, 9 et 10). Les spectres RMN <sup>1</sup>H nous ont permis de déterminer les rapports diastéréoisomériques des aldéhydes obtenus (Entrée 7, 8, 9,10, Tableau 30, (Schéma 179).

Le produit **306** se caractérise par un signal aux environs de 9,6 ppm en RMN du proton; celui-ci correspond à l'aldéhyde. En RMN du carbone, la fonction aldéhyde se caractérise par un pic à environ 203 ppm. L'infra-rouge quand à lui, montre un pic à 1706  $\text{cm}^{-1}$ .

En parallèle à ce travail, nous avons synthétisé le composé **310** à partir de l'aldéhyde commercial **311** par l'oxydation de Bayer-Villiger de l'aldéhyde aromatique. L'alcool **312** est obtenu avec un rendement de 86%. Il est protégé sous forme d'éther *tert*-butylique par addition de l'isobutène en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluorosulfonique (Schéma 180).

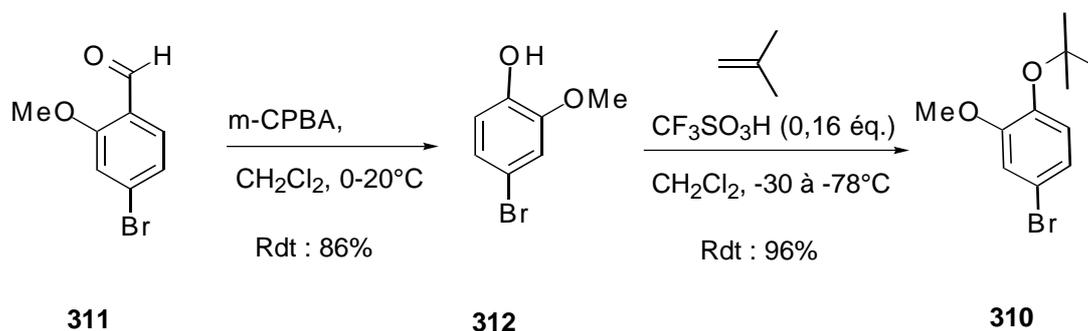


Schéma 180

La réaction d'addition de l'aryllithium obtenu par l'addition de *n*-BuLi au composé **310** sur le benzaldéhyde nous a permis d'obtenir le produit désiré **313** avec un rendement de 75% (Schéma 181).<sup>236</sup>

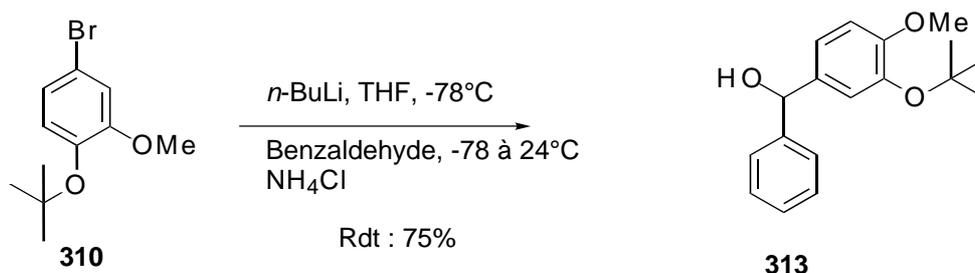


Schéma 181

Nous pensons que le faible rendement obtenu au cours de la réaction de réarrangement de l'époxide **309** est dû à l'instabilité des éthers silylés dans ces conditions réactionnelles. C'est pour cette raison nous avons pensé dans un premier temps à désilyler le produit **309** pour former l'alcool **314** avant de faire le réarrangement. Une fois l'aldéhyde **315** formé au cours de la réaction, l'alcool libre en  $\gamma$  de l'aldéhyde s'additionnerait sur ce dernier pour former le produit **316** (Schéma 182) utilisable comme "équivalent" d'aldéhyde.

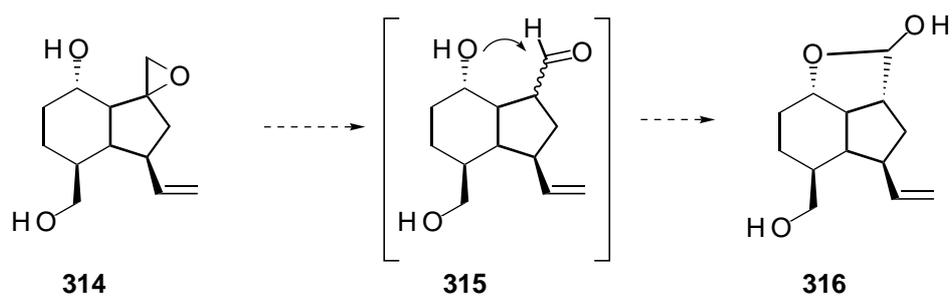


Schéma 182

## Chapitre IX : Conclusions et perspectives

Arrivé au terme de ce travail, nous présentons le bilan des résultats que nous avons récoltés. Nous avons également évalué notre contribution à la synthèse de nouveaux réactifs d'annélations à 3 carbones ainsi que leurs utilisations.

La principale contribution de ce travail s'inscrit dans la synthèse de *cis*-hydrindanones polyoxygénées par des réactions d'annélations [3+2] au départ d'équivalents de dipôles 1,3 à des énones cycliques .

### 1. Synthèse des réactifs C3

Dans un premier temps nous avons mis au point la synthèse de nouveaux réactifs d'annélations à trois carbones. Ces synthèses se font par deux voies :

- la première voie utilise la réaction de Pinner. Elle a été mise au point par Marc Demillequand<sup>71</sup> et T. Delplanche<sup>76</sup> pour la synthèse de l'orthoester triéthylique **64** et les orthoesters dioxolanes **85**, **84** et **82** (Schéma 183). Lorsque le groupe en  $\alpha$  de la sulfone est plus volumineux, tel que le binaphtyle ou le 2,4,6-trisopropylphényle, la méthode conduit à un mélange des esters et amides correspondants.

- la deuxième voie utilise la réaction d'ouverture des dichlorocyclopropanes (Schéma 184). Cette méthode est générale.

Nous avons introduit une technique de purification générale et aisée des orthoesters par filtration rapide sur silice prétraitée à la triéthylamine.

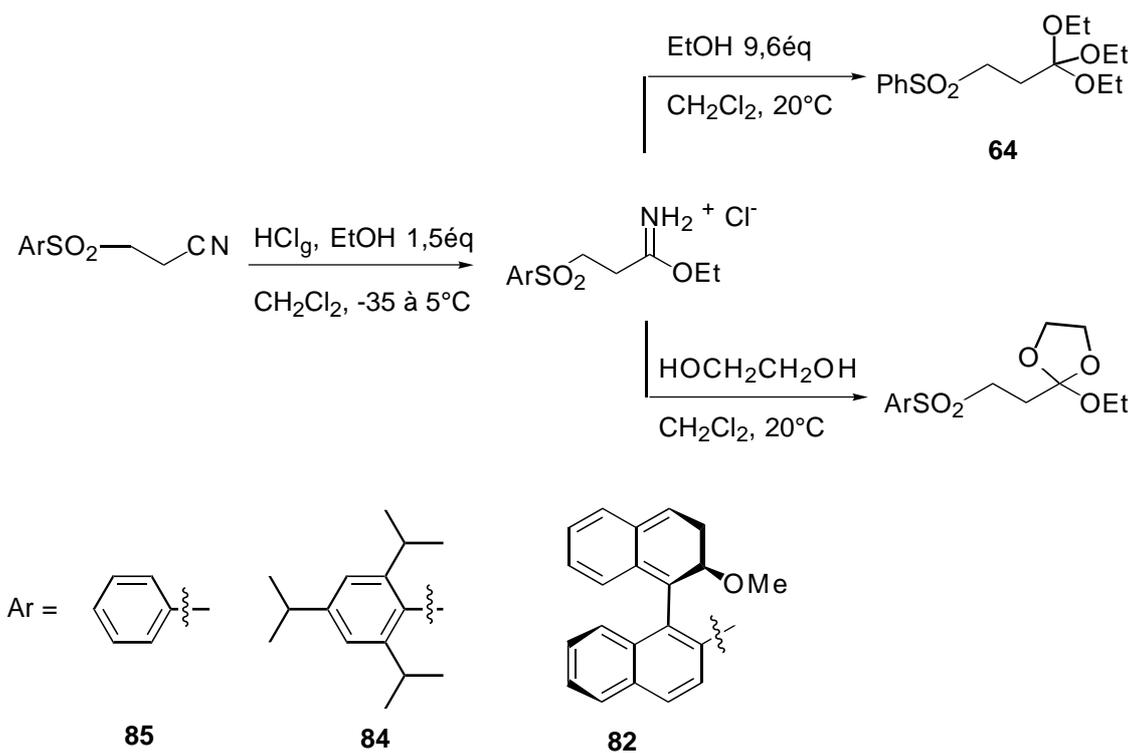


Schéma 183

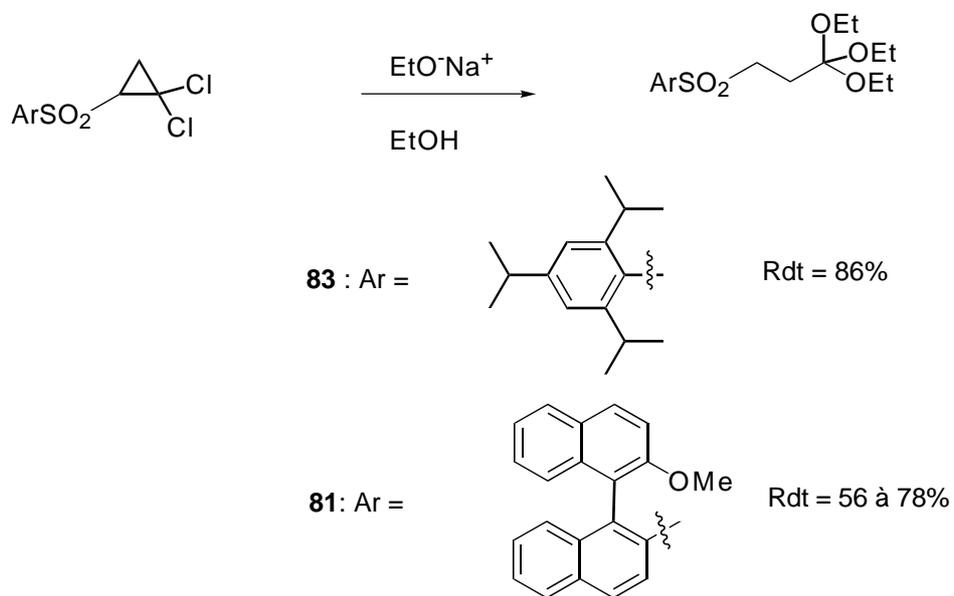
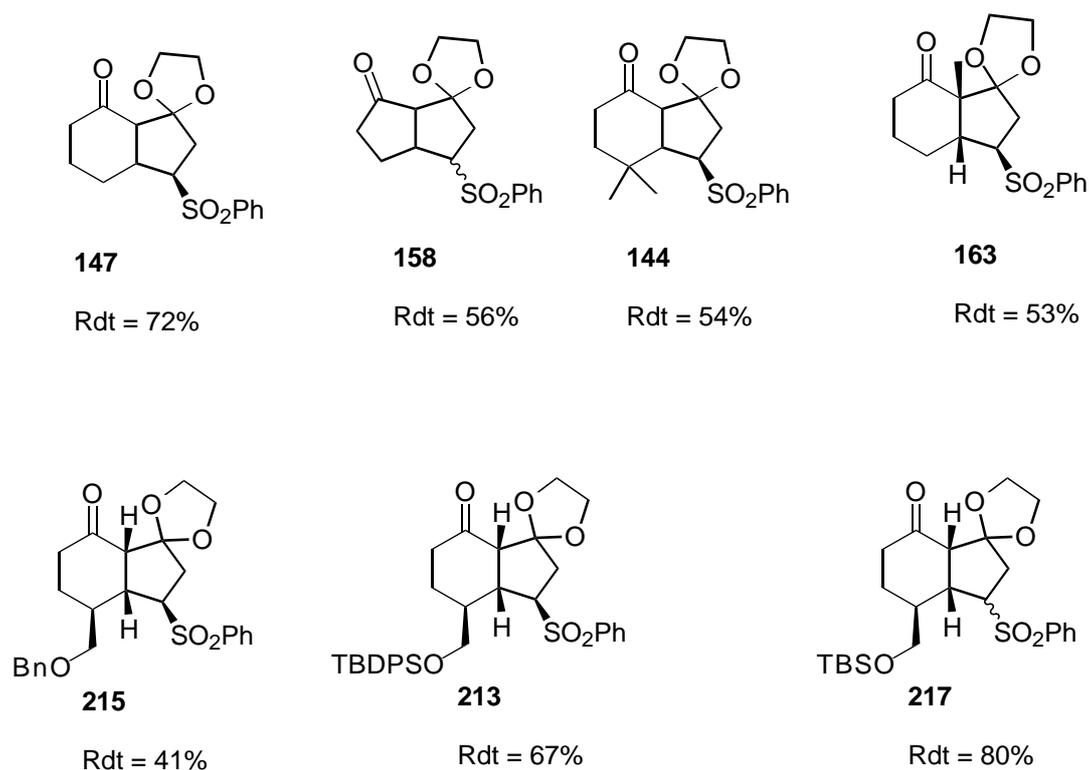


Schéma 184

## 2. Réactions d'annélations [3+2]

Nous avons optimisé les réactions de cyclopentannélation à partir de l'orthoester **85** déjà décrites de deux énones qui ont donné les produits bicycliques **147** et **158** (Figure 19). Nous avons également préparé les cinq nouvelles hydrindanones **144**, **163**, **215**, **213** et **217**. Ces annélations conduisent à la formation d'adduits résultants d'additions conjuguées *anti* par rapport au groupement porté par les cyclohexénones. Ce résultat est confirmé par l'analyse de la diffraction des rayons X et sur base de l'analyse RMN proton.



**Figure 19**

Nous avons montré qu' à partir des orthoesters **84** et **82** il est possible de former des produits d'annélations stables au départ de la cyclohexénone. Par contre, le produit d'annélation **143** obtenu à partir du composé triéthoxy **81** n'est pas très stable (Figure 20).

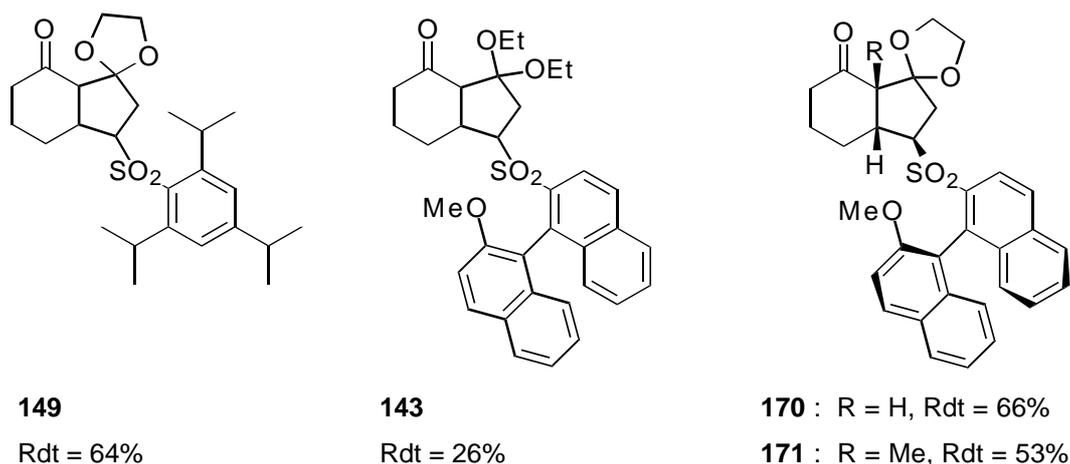


Figure 20

L'annélation [3+2] de la cyclohexénone et de la 2-méthylcyclohexénone au départ d'équivalent d'homoénolate chiral **82** nous fournis dans chaque cas une paire de diastéréoisomères (Figure 21). Après séparation des diastéréoisomères et clivage de la copule chirale, il s'est avéré qu'il s'agissait de deux énantiomères. Donc l'équivalent d'homoénolate chiral **82** na pas joué le rôle escompté d'inducteur de chiralité mais bien d'agent de dédoublement.

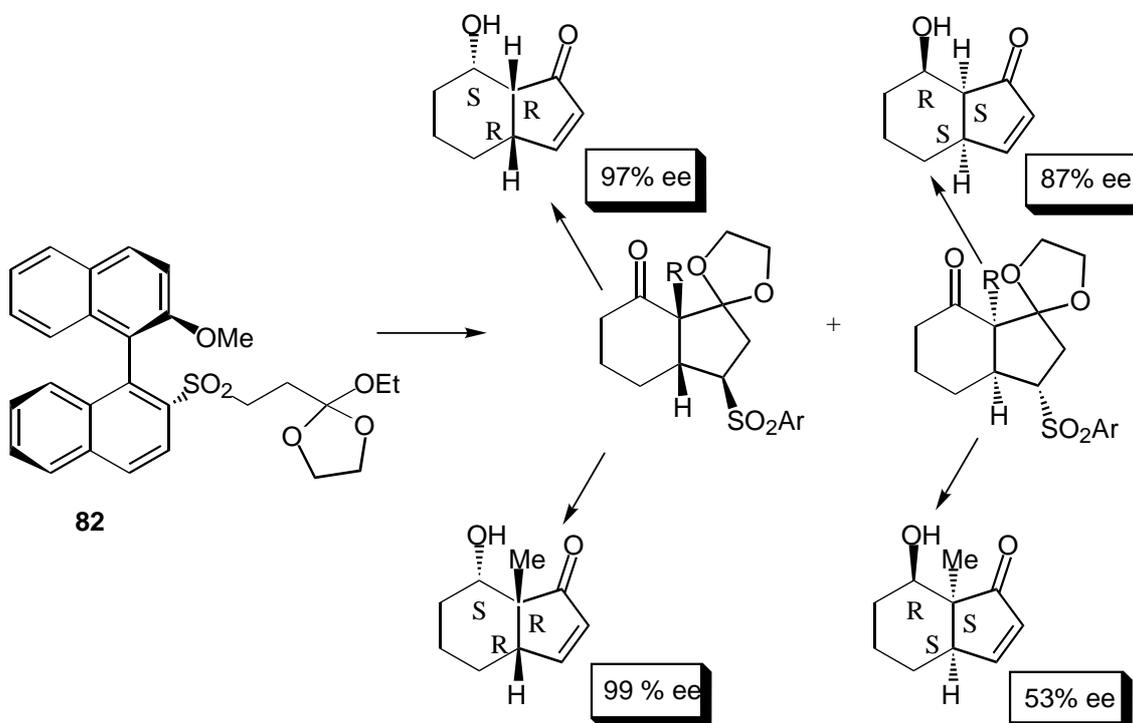


Figure 21

### 3. Synthèse des précurseurs de l'ottélie

Le travail effectué dans notre laboratoire par Trembleau<sup>153-154</sup> en utilisant une cycloaddition [4+2] n'a pas abouti à la synthèse de l'ottélie. Le problème majeur de cette méthode était dû à la régiosélectivité inattendue rencontrée au cours de la cycloaddition (Schéma 185, Eq. 1). Pour notre part, en utilisant une cyclopentannélation de l'orthoester **85** avec une cyclohexénone nous avons synthétisé plusieurs précurseurs de l'ottélie possédant la régio et la stéréochimie souhaitées (Schéma 185, Eq. 2). Malheureusement, l'introduction du substituant benzyle par l'addition conjuguée sur le précurseur **231** na pas abouti. A ce jour, la synthèse de Mehta reste la meilleure méthode publiée pour cette synthèse totale malgré un faible rendement global de 2,4% (Schéma 185, Eq. 3).

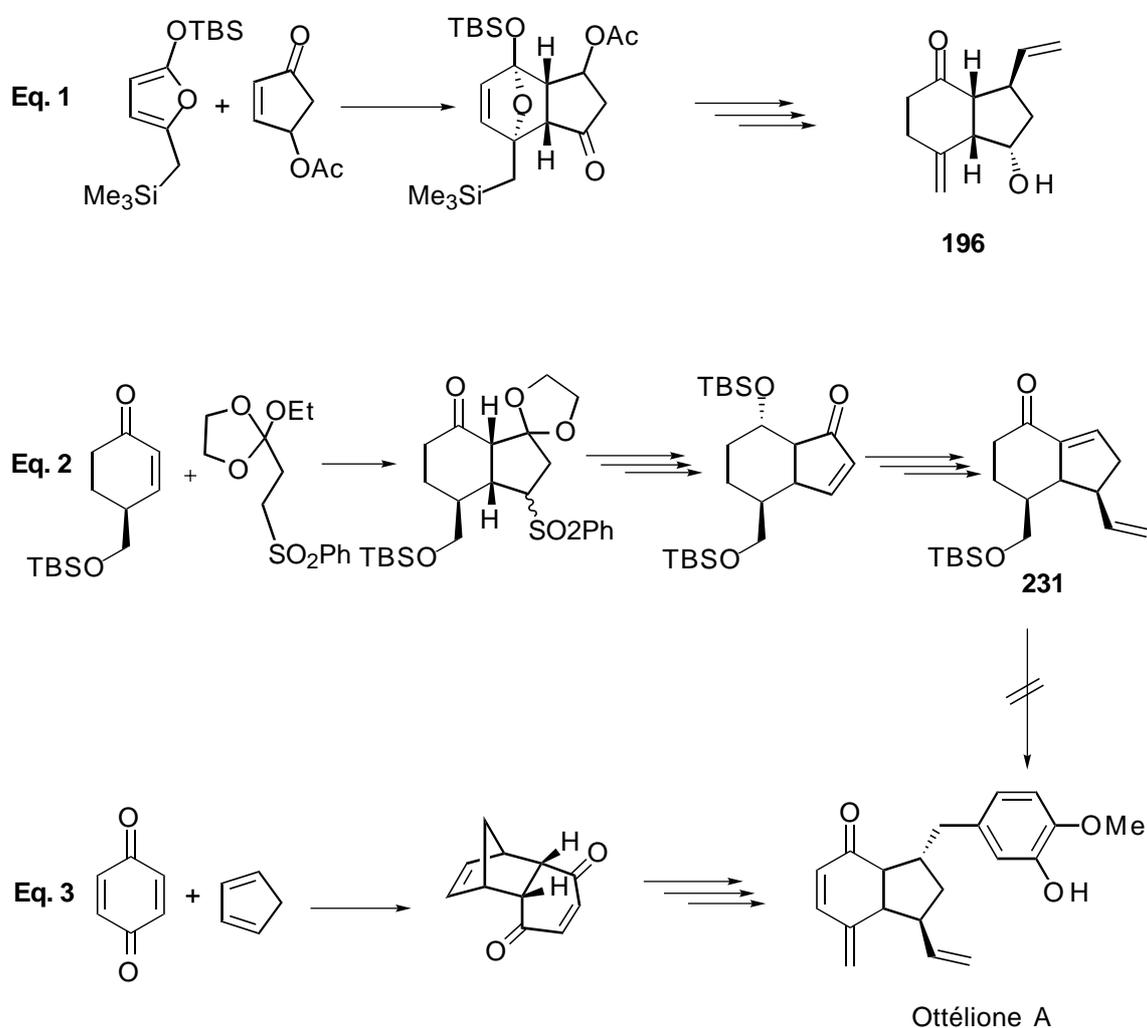
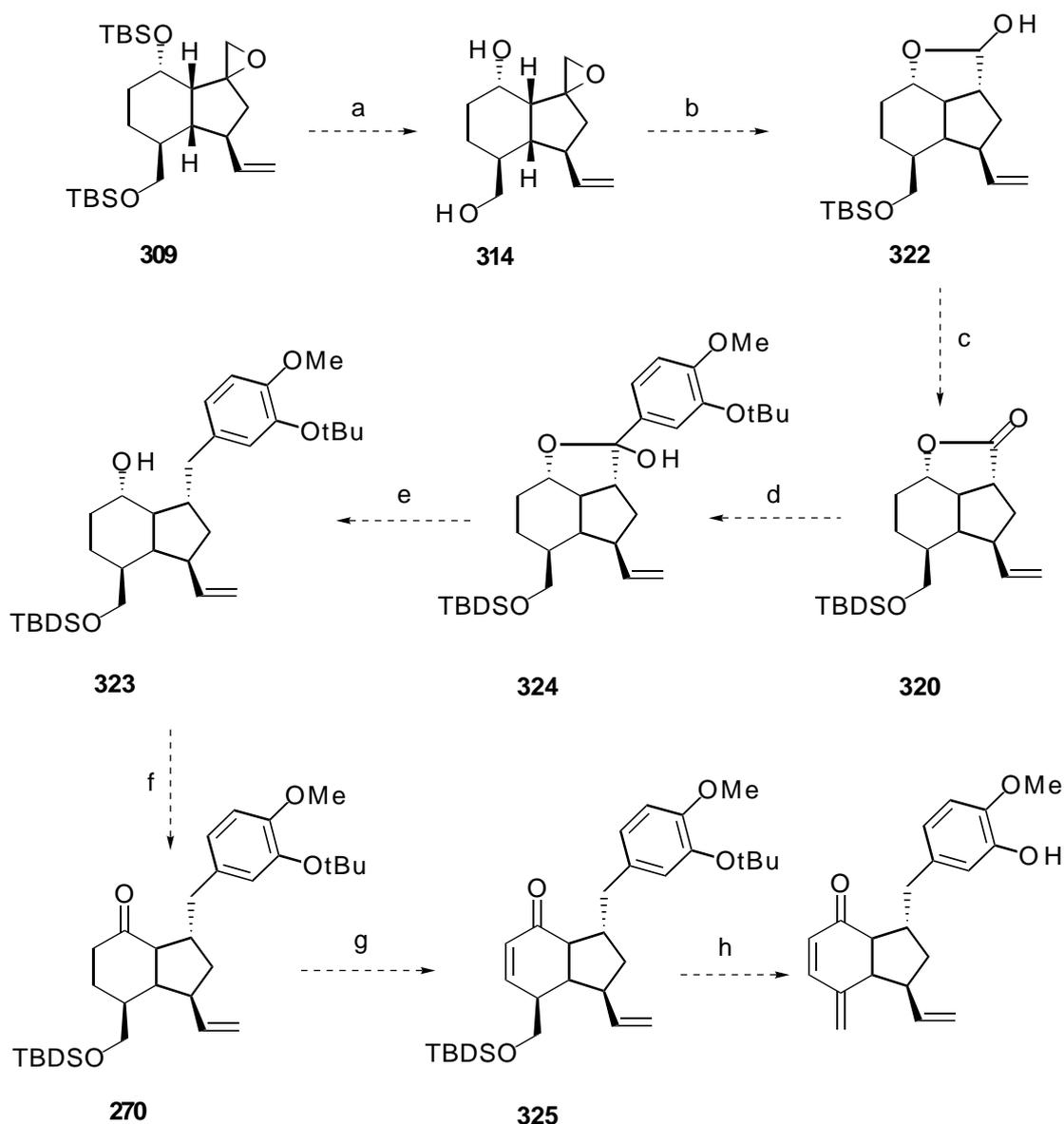


Schéma 185

## 4. Perspectives

Le problème rencontré lors d'addition conjuguée du benzyle sur l'hydrindénone **231** ne nous a pas permis d'atteindre notre objectif de la synthèse total de l'ottélione A. Une solution consisterait à additionner directement le groupe phényllithium<sup>150</sup> à l'ester **320**. Ce dernier peut être obtenu à partir de l'époxide **314** suivie de quelques transformations. L'étape clé de cette synthèse future est la synthèse stéréosélective du produit **322** à partir du composé **314** par l'addition de la fonction hydroxyle libre sur l'aldéhyde formé après le réarrangement de l'époxide (Schéma 186).



Conditions :

**a**) TBAF, THF, TA. **b**) i) MgBr<sub>2</sub>, Toluène, ii) TBSCl, Imidazole **c**) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C **d**) 4-Bromo-1-méthoxy-2-(*tert*-butyloxy)benzene, *n*-BuLi, THF **e**) Li, NH<sub>3</sub>(liq.), THF, -30°C **f**) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C **g**) i) LDA, PhSeBr, THF, -78°C, ii) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C **h**) i) TBAF, THF, ii) MsCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> iii) DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

### Schéma 186

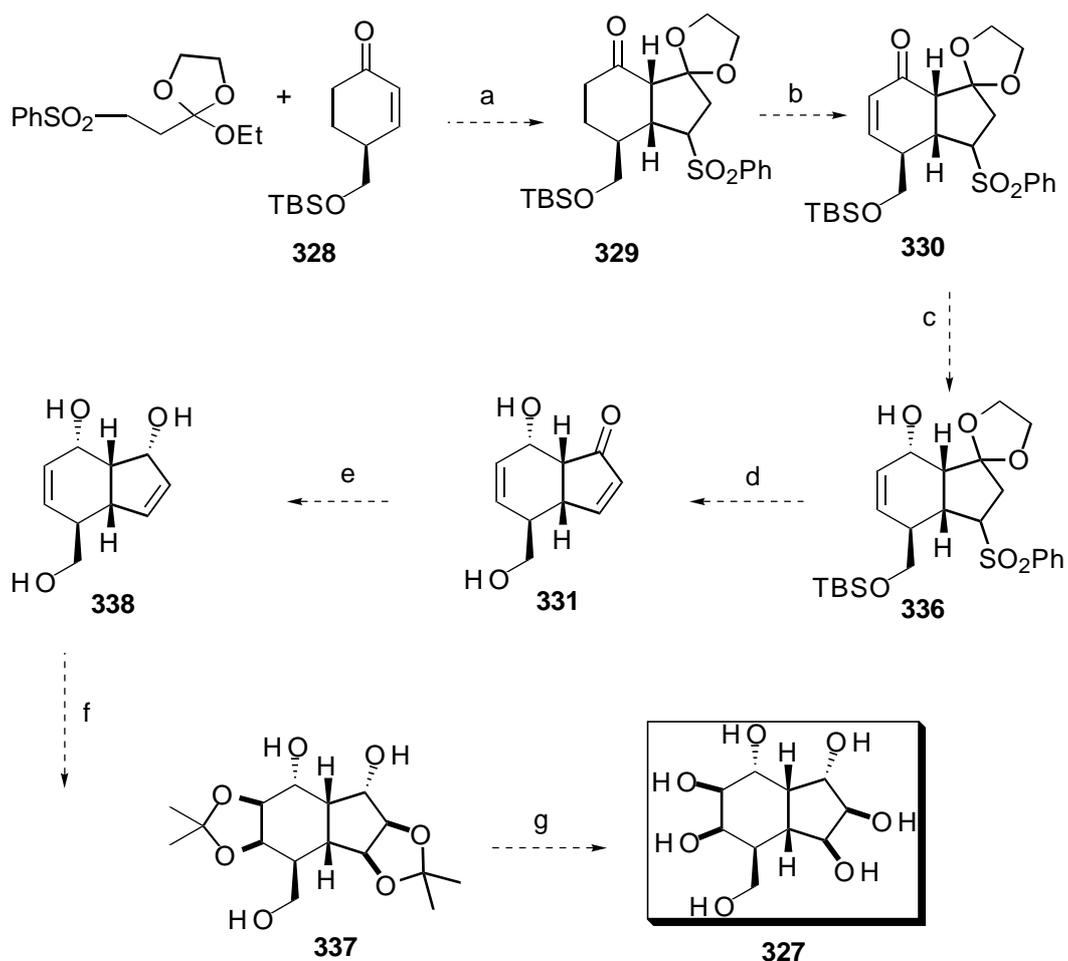
De nouvelles énones cycliques pourraient être utilisées. En particulier, l'utilisation d'énones énantiomériquement pures, par exemple la 4-(*R*)-hydroxyméthyl-2-cyclohexénone décrite par Rawal<sup>237</sup> et (4*R*,5*S*,6*S*)-4-*tert*-butyldiméthylsilyloxy- décrite par Katoh<sup>238</sup> devraient permettre l'obtention de nouveaux produits d'annélations chiraux. De plus deux articles de Mehta<sup>239,240</sup> signalent un produit hydrindane polyoxygéné qui présente des activités biologiques intéressantes ce qui nous inciterait à utiliser notre

stratégie pour la synthèse d'autres diastéréoisomères. Nous proposons une synthèse totale de l'hydrindane **327** (Schéma 187).

L'application de la réaction d'annélation à partir de l'énone **328** fournit le produit chiral **329** dont le racémique **217** a été synthétisé dans notre travail. La transformation du composé **329** en énone **330**<sup>241</sup> suivie de la réduction du carbonyle ainsi que la régénération de l'énone conduit à l'énone **331**. Une simple réaction de réduction ainsi qu'une réaction d'hydroxylation conduit au produit désiré (Schéma 187).

De même, la même méthodologie pourrait être appliquée avec succès à la synthèse d'un autre hydrindane polyoxygéné **332** (Schéma 188). L'annélation [3+2] de l'énone **333** conduit à la formation du tricycle **334**. La déprotection du carbonyle ainsi que l'élimination de la sulfone conduit à la formation de l'énone **335**. Une simple réaction de réduction suivie de l'hydroxylation fournit le bicyclic désiré **332** (Schéma 188).

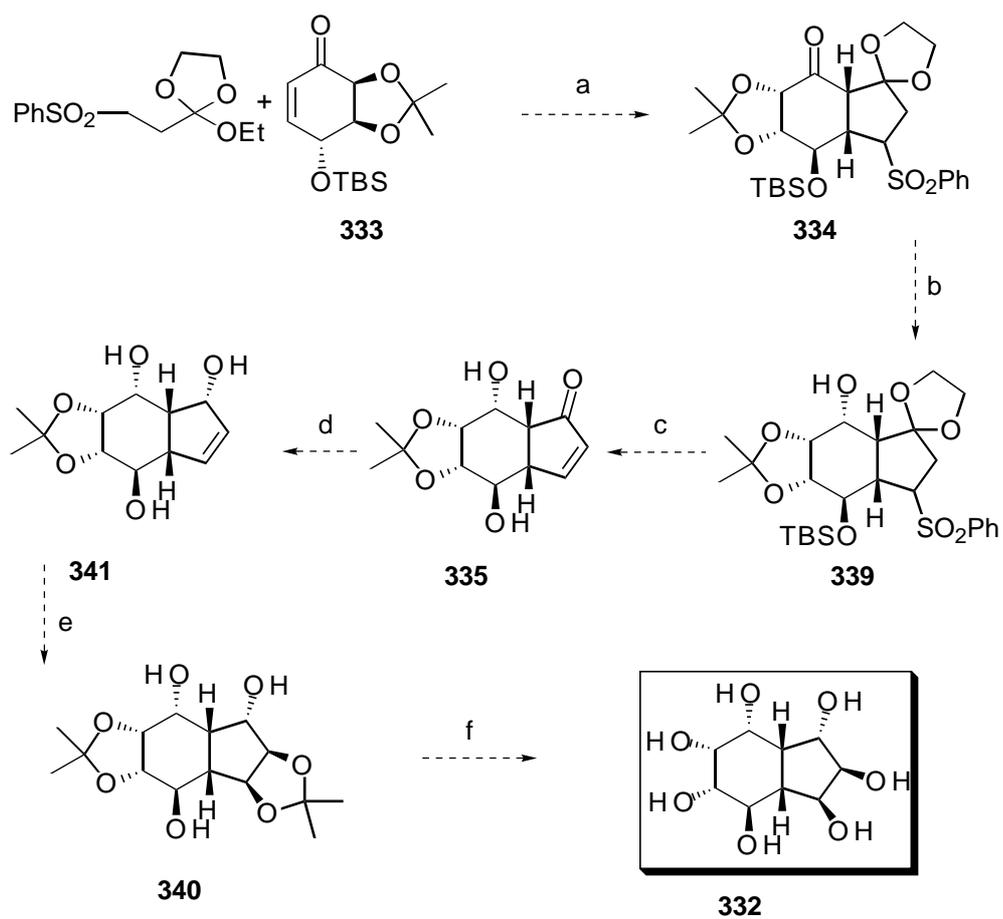
En résumé, ces quelques perspectives mettent clairement en évidence l'énorme potentiel synthétique des équivalents d'homoénolates développés dans notre laboratoire.



Conditions :

**a)** i) *n*-Buli, THF, -78°C ii) **328**, Et<sub>3</sub>N, TMSCl iii) TMSOTf (2%) -78°C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **b)** i) LDA, PhSeBr, THF, -78°C, ii) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C **c)** DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C **d)** i) CAN, Solution Tampon PH = 8 ii) Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, TA **e)** DIBAL, THF, -78°C **f)** i) OsO<sub>4</sub>-NMMO, ii) Acetone-Amberlyst, TA. **g)** TFA (30%)

Schéma 187



Conditions :

**a**) i) *n*-Buli, THF, -78°C ii) **333**, Et<sub>3</sub>N, TMSCl iii) TMSOTf (2%) -78°C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **b**) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C **c**) i) CAN, Solution Tampon PH = 8 ii) Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, TA **d**) DIBAL, THF, -78°C **e**) i) OsO<sub>4</sub>-NMMO, Acetone-Amberlyst, TA. **f**) CF<sub>3</sub>COOH (30%).

**Schéma 188**