

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté des Sciences

Unité de Chimie Organique et Médicinale

Professeur I. E. Markó



**Synthèse et réarrangements de
bicyclo[2.2.2]lactones.**

**Application à une nouvelle synthèse de la
lactone de Corey.**

Dissertation présentée en vue de l'obtention
du grade de Docteur en Sciences

Augustyns Benoît

2004

Merci...

Au professeur I.E. Markó, le Boss, pour m'avoir permis de réaliser ce travail au sein de son laboratoire. Merci pour sa confiance, pour ses encouragements et ses idées géniales au cours de ces années.

A Juliette, la maman du laboratoire, pour tout ce qu'elle a fait pour moi au cours ce travail. Merci pour ton écoute, pour tous nos fous rires au cours de ces bons moments partagés. Sans toi, je n'aurais jamais pu arriver au bout.

A Bernard, Bruno, Philippe, Stéphane, Eric et Olivier pour la formidable histoire de « la Naissance d'un Médicament ». Merci aussi à toutes les personnes qui m'ont aidées pour la réalisation de ces expositions.

A Thomas, pour le partage des sonos, des organisations d'activités telles que les 24 h vélo, les bbq, ... et pour la fabuleuse aventure de « la chimie et la toxicologie » avec Fedichem.

A Jiri et surtout à Corinne pour le saxophone.

A Cédric et Niko pour les stères de bois fendus dans la fumée de Tourinnes-la-Grosse.

A Cédric encore, mon petit frère, simplement pour tout.

A Sébastien, Alain, Max, Thomas et Nuno, mes valeureux étudiants, pour m'avoir appris à faire savoir. J'espère que votre parrain ne vous a pas trop fait souffrir et que vous en garderez un bon souvenir.

A Thomas et à Alain pour la résolution des problèmes informatiques.

A tous les membres du labo ORGA que j'ai été amené à côtoyer au cours de cette thèse. Merci pour l'ambiance et la bonne humeur que certains de ses membres font régner aux pauses cafés, au soupers ou tout simplement devant un verre.

A toutes les autres personnes du département qui m'ont aidé au cours de ce doctorat.

A mes parents, pour leur soutien tout au long de ses études. Merci pour votre confiance et vos encouragements perpétuels et pardon pour tout ce que le vous ai fait subir lorsque le moral ne suivait plus.

A mon frère, Arnaud, pour son soutien, son aide et mon DES en mécanique automobile.

A toute ma famille, jeunes et moins jeunes, présents ou disparus, pour l'aide, la confiance, le soutien et l'amour qu'elle me porte.

A Florence, d'avoir croisé mon chemin et d'avoir suivi la route du bonheur avec moi.

A mes amis, pour tous les bons moments partagés ensemble.

Abréviations

3-CMP	3-carbométhoxy-2-pyrone
3-CPLP	3-carbopantalactoxy-2-pyrone
5-CMP	5-carbométhoxy-2-pyrone
AIBN	2,2'-Azobis(2-méthylpropionitrile)
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	Aromatique
Binol	Binaphtol
Cat.	Catalyseur
d.e.	Excès diastéréoisomérique
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DIBAL-H	Hydruure de di-isobutylaluminium
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
e.e.	Excès énantiomérique
éq.	équivalent
ev	électronvolt
FMO	<i>Frontiers Molecular Orbitals</i>
Fod	[6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-3,5,octanedionato]
hfc	[3-(heptafluoropropylhydroxyméthylène)-d-camphorato]
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HPLC	Chromatographie liquide à haute pression
IR	Infrarouge
Kbar	Kilobar
LDA	Lithiumdiisopropylamine
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
MHz	Mégahertz
MS	Spectre de masse
NBS	N-Bromosuccinimide
Nu	Nucléophile
p.a.	pression atmosphérique
PG	Prostaglandine
Phebox	(S)-(-)-2,2'-isopropylidenebis(4-phényl-2-oxazoline)
PMB	<i>Para</i> -méthoxybenzyle
Rdt.	Rendement
Rf	Rapport frontal
RMN	Raisonnance magnétique nucléaire:
	s singulet
	d doublet
	t triplet
	q quadruplet
APT	<i>attached proton test</i>
T	temps
T°	Température
t.a.	Température ambiante

Taddol	(4R,5R)-2,2-diméthyl-a,a,a',a',tétraphényl-1,3-dioxolan-4,5-diméthanol
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -Butyldimétylsilyle
<i>t</i> -Bubox	(S)-(-)-2,2'-isopropylidenebis(4- <i>t</i> -butyl-2-oxazoline)
Tf	Trifate
Th	Thiényle
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TTMSSH	<i>tris</i> -triméthylsilylsilane
Tos	Tosylate
TPR	<i>Tandem pericyclic Reaction</i>

Résumé

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé des lactones bicycliques de type **134** par réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse, de façon énantio- ou diastéréosélective. Pour cela, nous avons étudié, d'une part, un système catalytique à base de triflate d'ytterbium utilisant le binol comme source de chiralité (Figure 1). Nous avons également étudié les cycloadditions de la 2-pyrone **319** portant une copule chirale dérivée de la pantalactone (Figure 2).

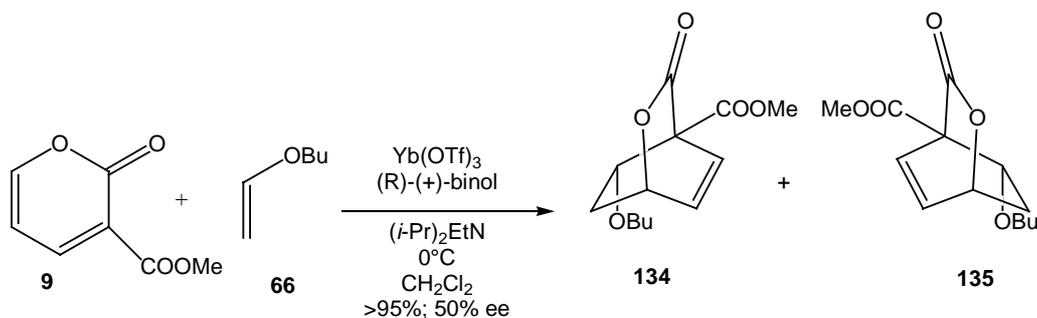


Figure 1

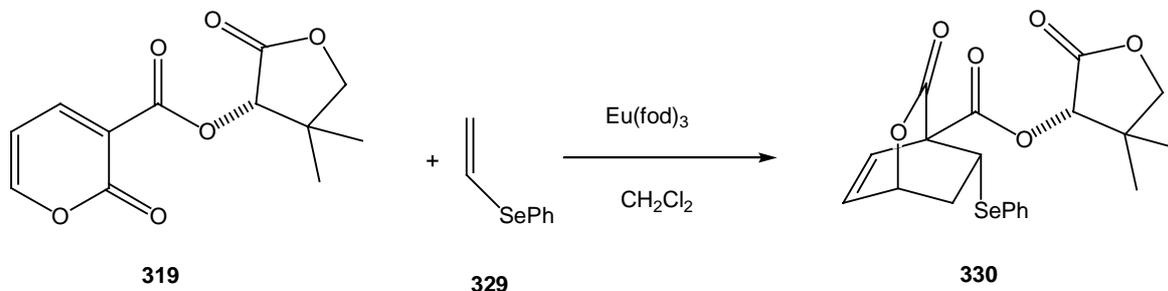


Figure 2

Au cours de ce travail, nous avons également découvert et développé un réarrangement radicalaire original de bicyclo[2.2.2]lactones substituées par un groupe phénylsélénure. L'étude du mécanisme de ce réarrangement nous a conduit à la production des lactones pontées [3,2,1] **112**, intermédiaires instables qui se transforment rapidement, sous conditions acides, dans les produits fusionnés **108** correspondants. (Figure 3). Nous avons ensuite étendu ces conditions à divers substrats et avons démontré que ce réarrangement procédait avec une rétention totale de la stéréochimie relative et absolue de la lactone de départ (Figure 4).

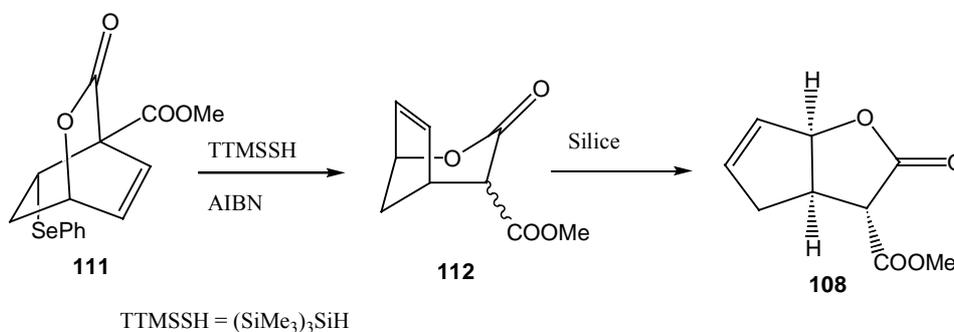


Figure 3

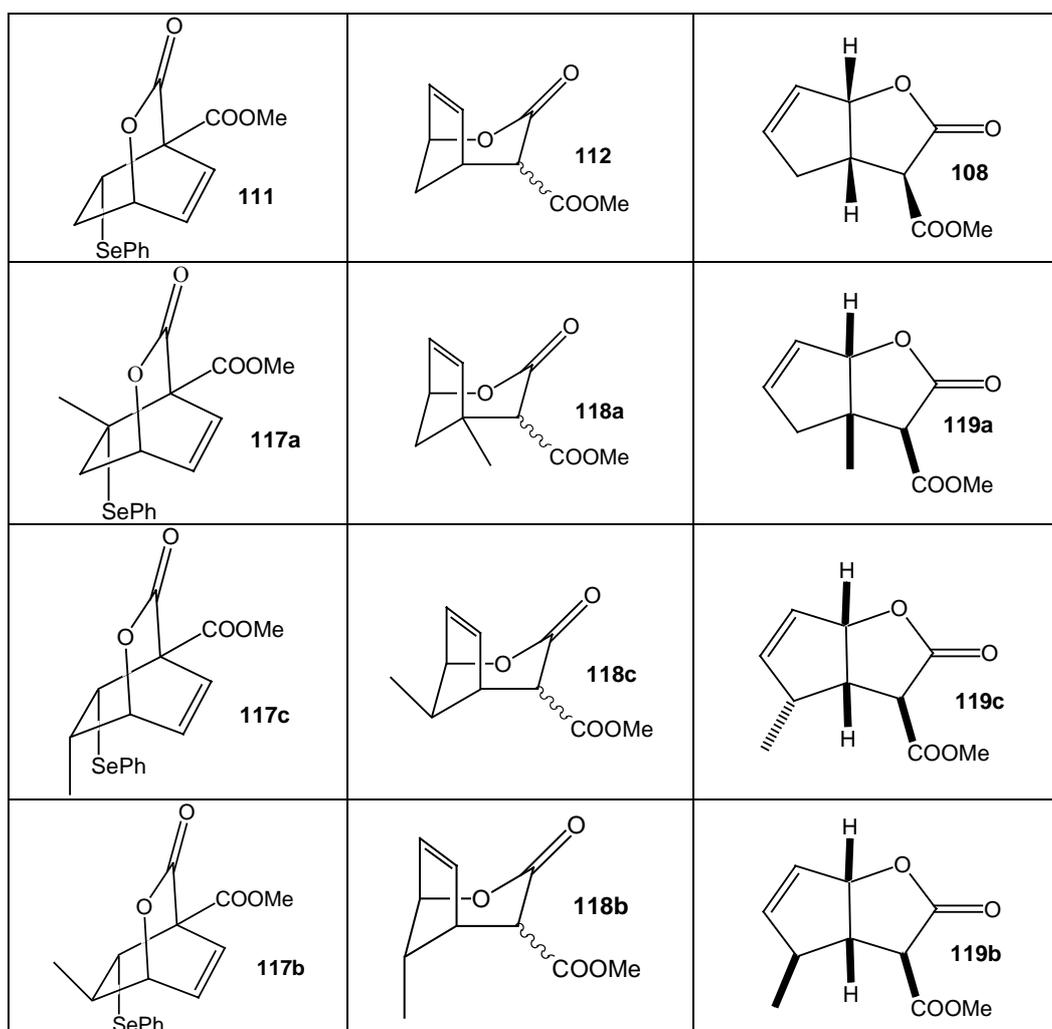


Figure 4

Nous avons ensuite utilisé cette séquence tandem de réarrangement dans une courte synthèse de la lactone de Corey **150**, intermédiaire important dans la préparation des prostaglandines (Figure 5).

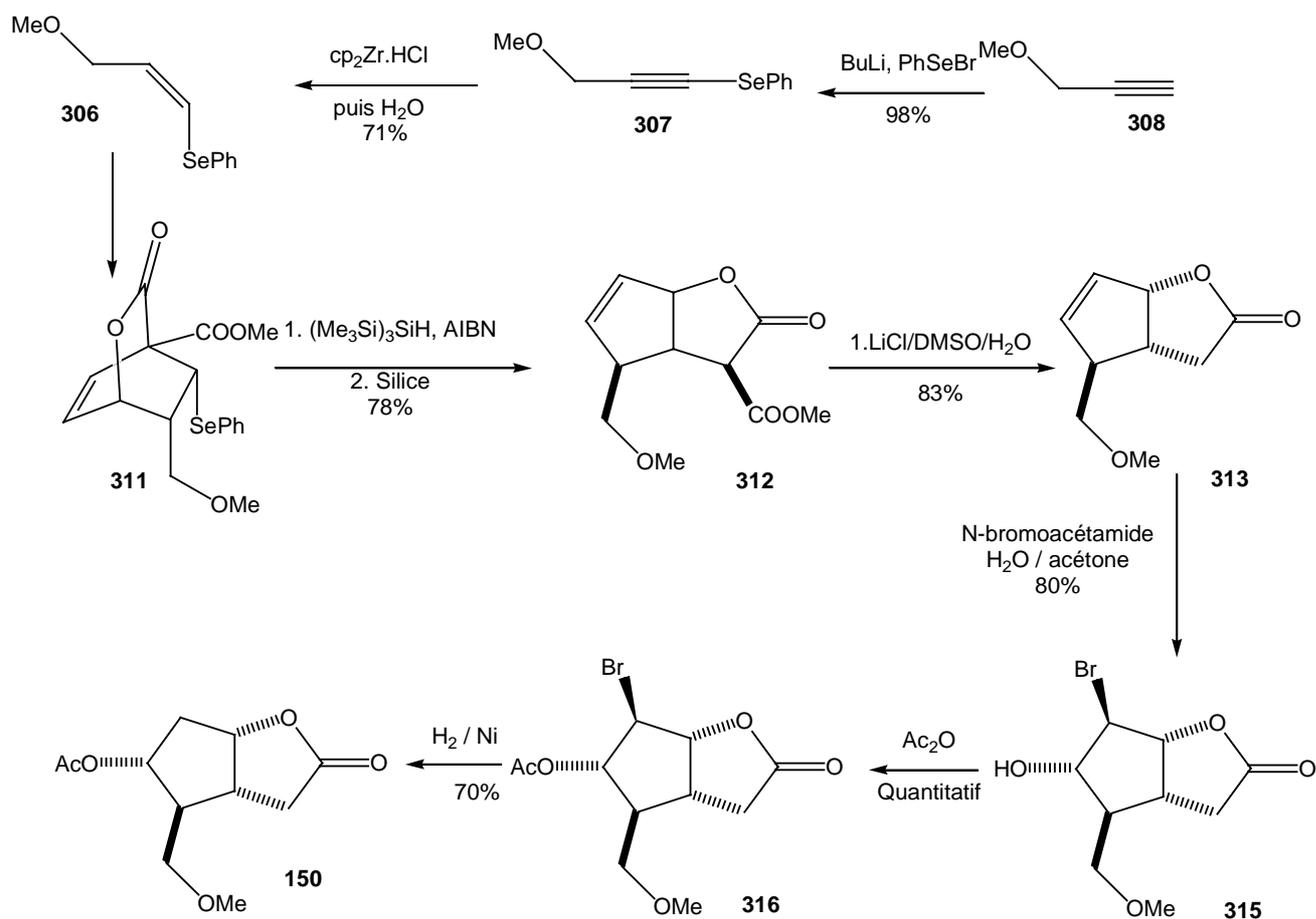


Figure 5

Summary

During the course of this work, we have prepared several bicyclic lactones such as **134** in enantio- or diastereoselective manner by inverse electron demand Diels-Alder reaction. To reach this goal, we have studied and developed two complementary approaches: a catalytic method based upon ytterbium triflate and using binol the source of chirality. (Figure 1) and a diastereoselective procedure using chiral 2-pyrone **319**, bearing a pantalactone based ester substituents (Figure 2).

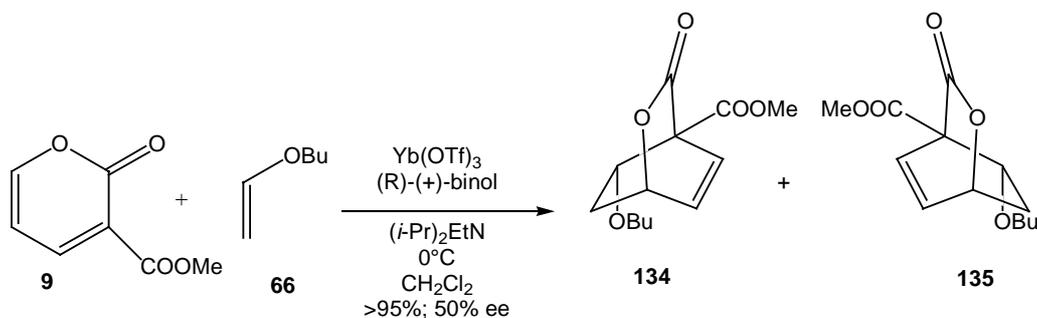


Figure 6

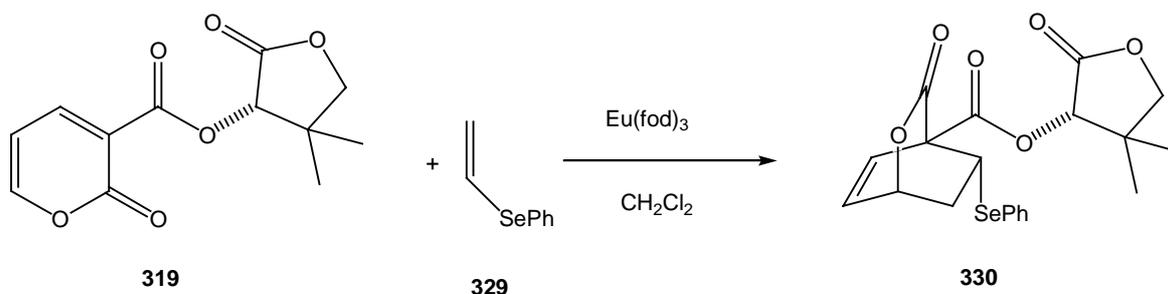


Figure 7

In parallel, we have also uncovered and subsequently developed a novel radical rearrangement of phenyl seleno- substituted bicyclo[2.2.2]lactones. The mechanistic study of this rearrangement has allowed us to generate bridged [3.2.1] lactones **112**. These unstable intermediates are rapidly converted, under acidic conditions, to the corresponding fused products **112** (Figure 3). The tandem radical-cationic rearrangement methodology has been applied to several analogues of **108**. The complete retention of relative and absolute stereochemistry during this rearrangement has been unambiguously established (Figure 4).

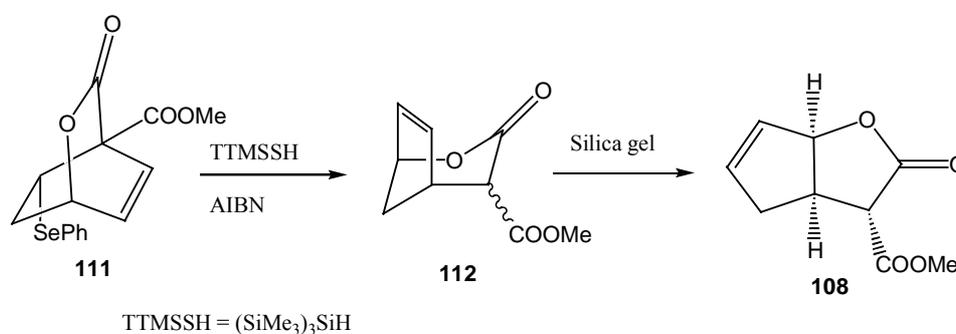


Figure 8

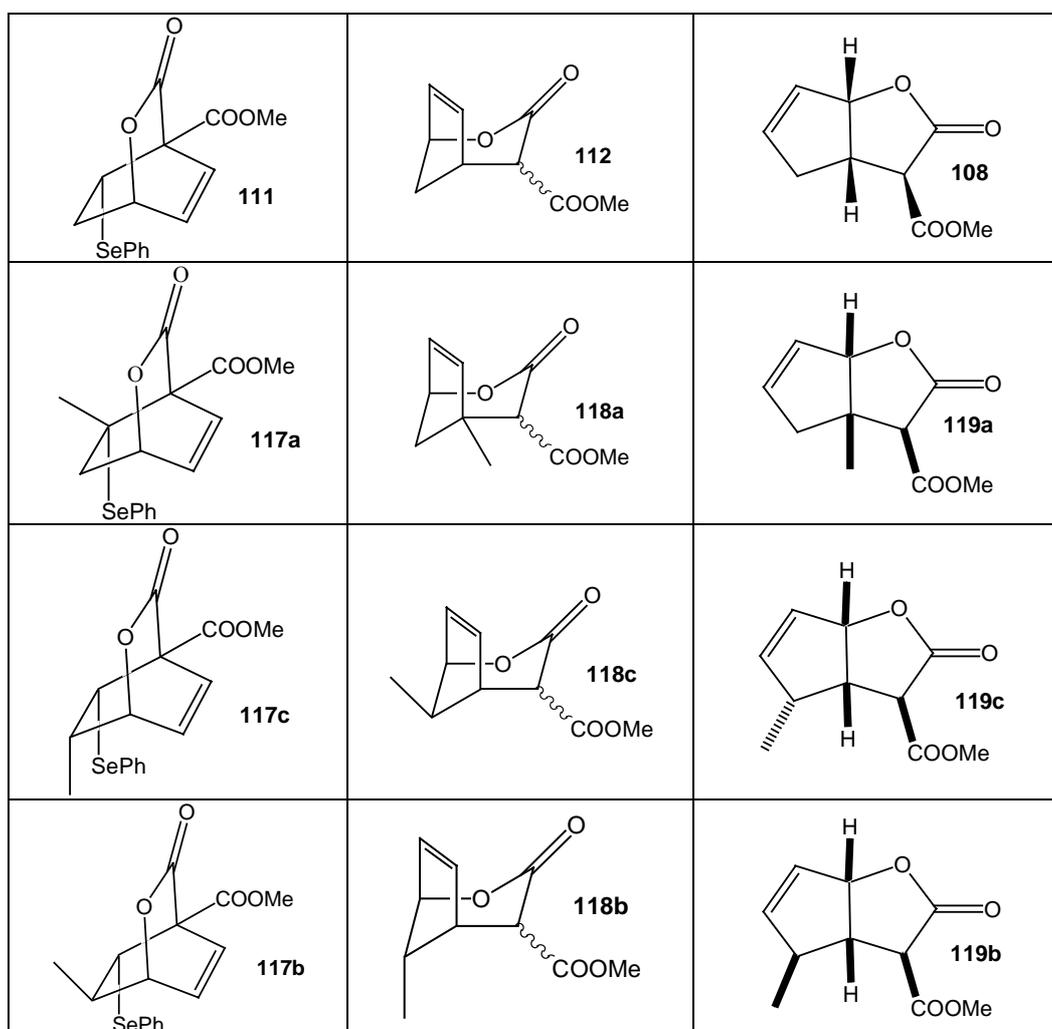


Figure 9

We have then applied this tandem sequence of rearrangements to a short synthesis of Corey's lactone **150**, a key intermediate in the total synthesis of prostanooids (Figure 5).

Summary

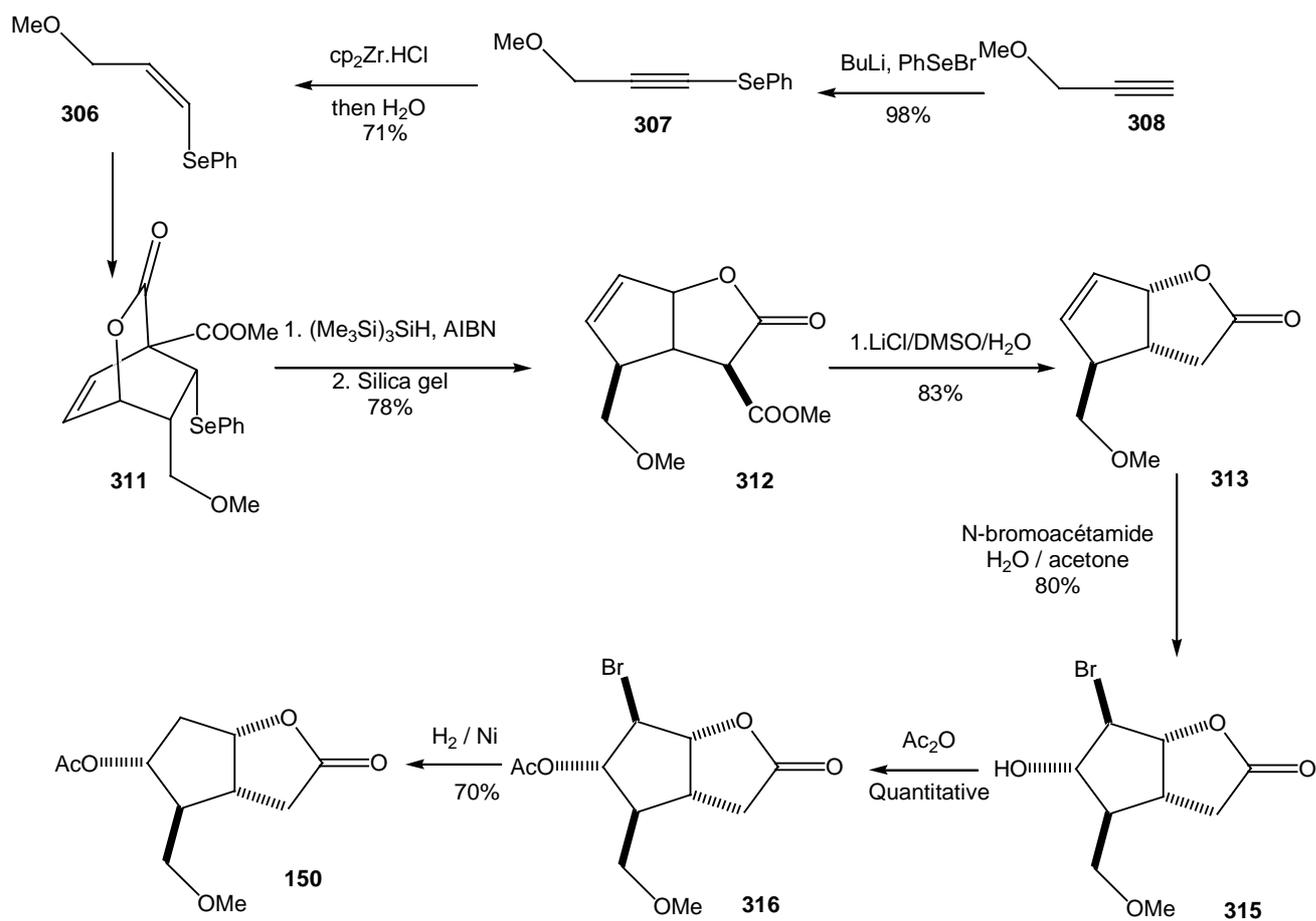


Figure 10

1	LES 2-PYRONES	1
1.1	INTRODUCTION	1
1.2	NOMENCLATURE	2
1.3	RÉACTIVITÉ	3
1.3.1	<i>Cycloadditions avec les alcynes</i>	4
1.3.2	<i>Réactions avec les alcènes</i>	7
1.3.2.1	Produits aromatiques	7
1.3.2.2	Produits cyclohexadiéniques	8
1.3.2.3	Doubles Cycloadditions de Diels-Alder	9
1.3.2.4	Bicyclolactones isolables.....	10
1.3.2.4.1	Contrôle de la stéréochimie relative	10
1.3.2.4.1.1	La 2-Pyrone	10
1.3.2.4.1.2	3-CMP	15
1.3.2.4.1.3	5-CMP	18
1.3.2.4.1.4	3-Sulfonyl-2-pyrone	18
1.3.2.4.1.5	3-Sulfinyl-2-pyrone	20
1.3.2.4.1.6	3-Sulfenyl-2-pyrone.....	20
1.3.2.4.1.7	3-Bromo-2-pyrone et 5-bromo-2-pyrone.....	21
1.3.2.4.2	Contrôle de la stéréochimie absolue.....	22
1.3.2.4.2.1	Inducteur de stéréocontrôle sur le diénophile.....	22
1.3.2.4.2.2	Elément contrôlant la stéréochimie sur le diène.....	23
1.3.2.4.2.3	Elément contrôlant la stéréochimie sur le catalyseur	26
1.4	SYNTHÈSE.....	29
2	RESULTATS ET DISCUSSION.....	32
2.1	INTRODUCTION	32
2.2	OBJECTIFS :	35
2.3	SYNTHÈSE DU DIÈNE : LA 3-CMP	36
2.4	SYNTHÈSE DES DIÈNOPHILES	37
2.5	CYCLOADDITIONS DE DIELS-ALDER :	37
2.5.1	<i>Réactions de Diels-Alder sous haute pression</i>	40
2.5.1.1	Théorie de la haute pression	40
2.5.1.2	Réactions des diénophiles sélénisés.....	42
2.5.2	<i>Réactions de Diels-Alder catalysées par des métaux</i>	43
2.5.2.1	La saga de l'Yb(OTf) ₃	43
2.5.2.1.1	Influence de la source d'Yb(OTf) ₃	46
2.5.2.1.2	Influence du tamis Moléculaire	47
2.5.2.1.3	Influence du solvant.....	47
2.5.2.1.4	Influence du temps d'attente entre l'ajout de l'amine et l'ajout de la 3-CMP et de la dilution.....	48
2.5.2.1.5	Influence de la température	50
2.5.2.1.6	Essais avec le triflimide.....	50
2.5.2.1.7	Essai avec un autre ligand chiral.	51
2.5.2.1.8	Conclusions	51
2.5.2.2	Le triflate de Bismuth	52
2.5.2.3	Cycloadditions du mélange <i>cis-trans</i> des diénophiles sélénisés 14 et 15	52
2.5.2.4	Screening de catalyseurs pour le diénophile sélénié	53
2.5.3	<i>Conclusions</i>	54
2.6	RÉARRANGEMENTS RADICALAIRES.....	55
2.6.1	<i>Réarrangement avec le tris-(triméthylsilyl)silane</i> :.....	55
2.6.2	<i>Réarrangement avec l'hydrure de triphénylétain</i>	57
2.6.3	<i>Résumé</i>	58

2.7	APPLICATION AUX TRICYCLES	59
2.7.1	<i>Synthèse du diénophile</i>	59
2.7.2	<i>Réaction de Diels-Alder avec la 3-CMP</i>	60
2.7.3	<i>Réarrangement radicalaire</i>	60
2.7.4	<i>Réarrangement sous catalyse acide</i>	60
2.7.5	<i>Ouverture de la lactone</i>	61
3	LES PROSTAGLANDINES.....	64
3.1	INTRODUCTION	64
3.2	LA SYNTHÈSE DE COREY	66
3.2.1	<i>Rétrosynthèse</i>	66
3.2.2	<i>Synthèse</i>	69
3.2.3	<i>Améliorations de la synthèse :</i>	72
3.3	LA SYNTHÈSE DE STORK	77
3.3.1	<i>La PGA₂</i>	78
3.3.1.1	<i>Rétrosynthèse pour la PGA₂</i>	78
3.3.1.2	<i>Synthèse totale de la PGA₂</i>	80
3.4	RÉACTION 2+2.....	84
3.4.1	<i>Synthèse de Ghosez</i>	84
3.4.2	<i>Synthèse de Rosini</i>	85
3.5	RÉACTIONS À 3 COMPOSANTES.....	86
3.5.1	<i>Synthèses de Noyori et de Takahashi</i>	87
3.5.2	<i>Synthèse de Danishefsky</i>	88
3.5.3	<i>Synthèses de Johnson</i>	88
3.5.4	<i>Synthèse de Sato</i>	89
3.5.5	<i>Synthèse de Fürstner</i>	90
3.6	EPOXYDE DE CYCLOPENTÈNE : SYNTHÈSE DE MARINO	92
3.7	CARBÈNES : SYNTHÈSE DE WULF	93
3.8	RÉARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES : SYNTHÈSE DE HODGSON	94
3.9	CYCLISATION RADICALAIRE	95
3.9.1	<i>Synthèse de RajanBabu</i>	95
3.9.2	<i>Synthèse de Clive</i>	96
3.9.3	<i>Synthèse de Rossi</i>	97
3.10	NOTRE APPROCHE DE LA LACTONE DE COREY	98
3.10.1	<i>Rétrosynthèse proposée</i>	98
3.10.2	<i>Synthèse du diénophile 293</i>	99
3.10.3	<i>Réaction de Diels-Alder</i>	102
3.10.4	<i>Seconde approche</i>	103
3.10.5	<i>Synthèse racémique de la lactone de Corey</i>	105
3.10.6	<i>Synthèse énantiosélective de la lactone de Corey</i>	107
3.10.6.1	<i>Etude de la réaction de Diels-Alder de la 3-(+)-CPLP 319</i>	113
3.10.6.2	<i>Réarrangements radicalaires</i>	116
4	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	118
4.1	CONCLUSIONS	118
4.2	PERSPECTIVES	125
4.2.1	<i>La lactone de Corey</i>	125
4.2.2	<i>Bicycles pontés</i>	126
4.2.3	<i>Bicycles fusionnés</i>	127
4.2.4	<i>Les tricycles</i>	128

5	PARTIE EXPERIMENTALE.	140
5.1	GENERALITES	140
5.1.1	Appareillages :.....	140
5.1.2	Techniques :.....	141
5.2	MODES OPERATOIRES ET ANALYSES	142
5.2.1	Synthèse du <i>trans</i> -1-méthoxy-4,4-dicarbométhoxy-1,3-butadiène.	142
5.2.2	Synthèse de la 3-carbométhoxy-2-pyrone (3-CMP).....	143
5.2.3	Synthèse du phénylvinylséléniure.	144
5.2.4	Synthèse du phénylpropénylséléniure.	145
5.2.5	Synthèse de l'isopropénylphénylséléniure.....	147
5.2.6	Synthèse du 3-oxo-8(phénylséléno)-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-ène-4-carboxylate de méthyle.	148
5.2.7	Synthèse du 7-méthyl-3-oxo-8(phénylséléno)-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-ène-4-carboxylate de méthyle.	150
5.2.8	Synthèse du 8-méthyl-3-oxo-8(phénylséléno)-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-ène-4-carboxylate de méthyle.	153
5.2.9	Synthèse du triflate d'ytterbium.....	155
5.2.10	Cycloaddition de Diels-Alder entre la 3-CMP et le butylvinyléther.....	155
5.2.11	Synthèse du 3-oxo-2-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-ène-4-carboxylate de méthyle.	159
5.2.12	Synthèse du 8-méthyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-ène-4-carboxylate de méthyle.	161
5.2.13	Synthèse du 5-méthyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-ène-4-carboxylate de méthyle.	164
5.2.14	Synthèse de 2-oxo-3,3a,4,6a-tétrahydro-2H-cyclopenta[b]furan-3-carboxylate de méthyle.	166
5.2.15	Synthèse de 4-méthyl-2-oxo-3,3a,4,6a-tétrahydro-2H-cyclopenta[b]furan-3-carboxylate de méthyle.	168
5.2.16	Synthèse de 3a-méthyl-2-oxo-3,3a,4,6a-tétrahydro-2H-cyclopenta[b]furan-3-carboxylate de méthyle.	170
5.2.17	Synthèse du 2-bromohexa-1,5-diène.	172
5.2.18	Synthèse du 2-(phénylséléno)-hexa-1,5-diène.	173
5.2.19	Synthèse du 8-But-3-ényl-3-oxo-8-phénylsélanyl-2-oxa-bicyclo[2.2.2]oct-5-ène-4-carboxylate de méthyle.	175
5.2.20	Synthèse du 4-méthyl-6-oxo-7-oxa-tricyclo[6.2.1.0 ^{1,5}]undec-9-ène-5-carboxylate de méthyle.	177
5.2.21	Synthèse du (3-méthoxyprop-1-ynylsélanyl)benzène.	178
5.2.22	Synthèse du <i>cis</i> -(3-méthoxy-propénylsélanyl)benzène.	180
5.2.23	Synthèse du 7-méthoxy-3-oxo-8(phénylséléno)-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-ène-4-carboxylate de méthyle.	182
5.2.24	Synthèse du 4-méthoxyméthyl-2-oxo-3,3a,4,6a-tétrahydro-2H-cyclopenta[b]furan-3-carboxylate de méthyle.....	184
5.2.25	Synthèse du 3méthoxyméthyl-3,3a,4,6a-tétrahydro-cyclopenta[b]furan-2-one	185
5.2.26	Synthèse du sélénophénol.....	186
5.2.27	Synthèse du 3-phénylsélanylprop-2-ène-1-ol	187
5.2.28	Synthèse du 2-(3-phénylsélanyl-allyloxy)-tétrahydro-pyranne	189
5.2.29	Synthèse du <i>tert</i> -Butyl-diméthyl-(3-phenylselanyl-allyloxy)-silane.....	191
5.2.30	Synthèse du <i>tert</i> -Butyl-diméthyl-(3-phenylselanyl-allyloxy)-silane.....	193

1 Les 2-Pyrones

1.1 Introduction

Les 2-pyrones ou encore α -pyrones sont présentes dans de nombreux produits naturels aux activités biologiques intéressantes et variées¹. Par exemple, elles constituent le noyau de base de la Warfarine **4**, une molécule utilisée pour ses propriétés anticoagulantes et de la Bulfatonine **1**², une pyrone stéroïdienne aux activités cardiotoniques importantes. Ce motif structural est également présent dans l'Umbelliférone **3**³, issue de la famille des Coumarines et utilisée pour ses propriétés odoriférantes, ou encore dans l'acide déhydroacétique **2**⁴, produit industriellement pour ses propriétés fongicides. Enfin, citons à titre d'exemples plus récents ont isolé les Solanapyrones A **5** et B **6**, isolées de champignons par Oikawa et Ichiara et qui possèdent des propriétés phytotoxiques originales⁵ (Figure 11).

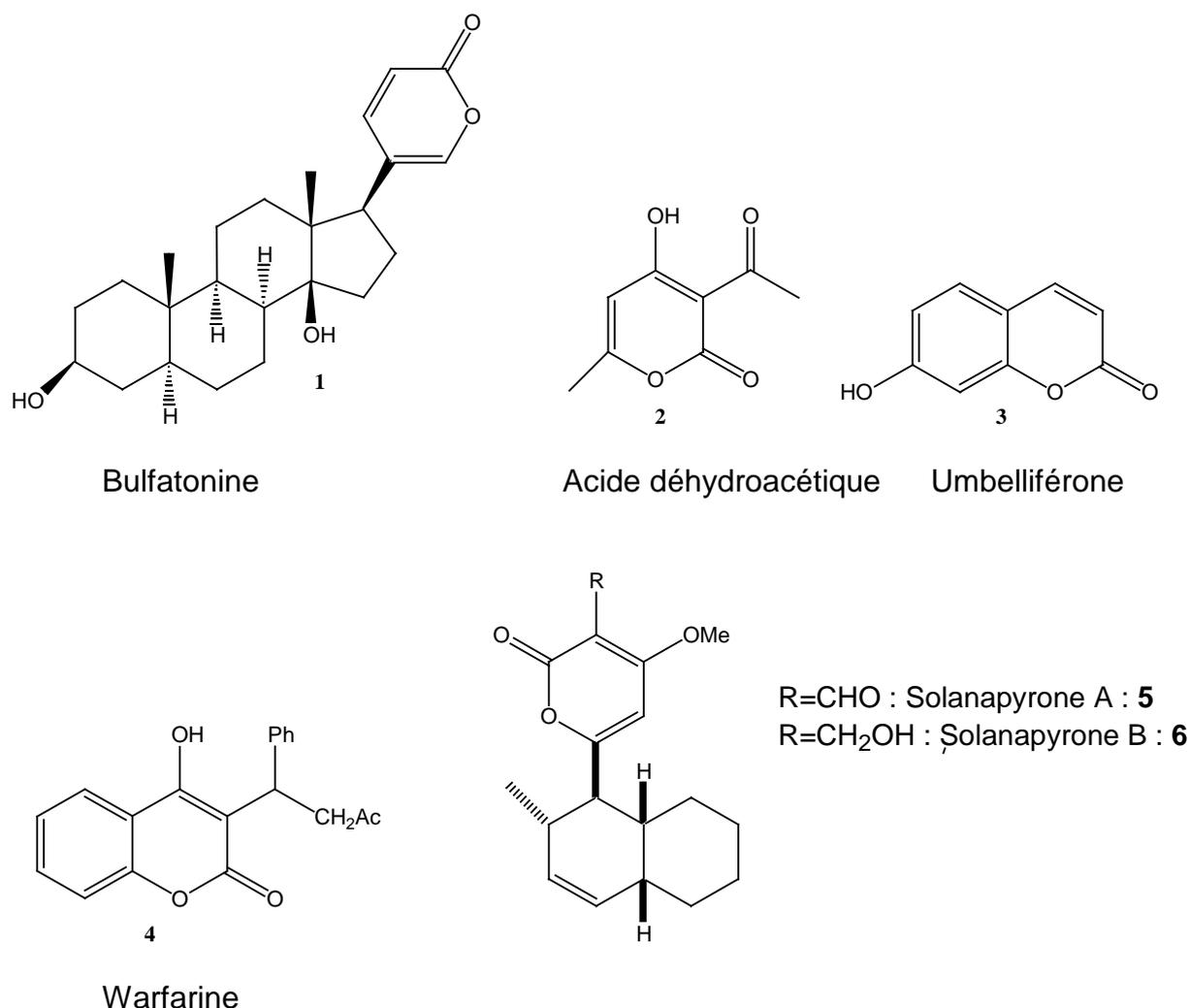


Figure 11

¹ Lee, J.H.; Kim, W.S.; Lee, Y.Y.; Cho, C.G. *Tetrahedron lett.* **2002**, *43*, 5779.

² Fried, J. *Heterocyclic Compounds ed. R. C. Elderfield*, Wiley, New York, **1950**, Vol. 1, chapitre 7.

³ Zang, Q.; Zhai, J.J.; Zhang, Y.R. *Transit. Metal Chem.* **2000**, *25*, 93.

⁴ Arndt, F. *Org. Synth. Coll. Vol 3*, **1995**, 231.

⁵ Hagiwara, H.; Kobayashi, K.; Miya, S.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M.; Okamoto, T.; Kobayashi, M.; Yamamoto, I.; Ohtsubo, S.; Kato, M.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5969.

Les 2-pyrones ont également prouvé leur utilité dans une large gamme d'applications en chimie organique de synthèse. Elles ont été notamment utilisées comme précurseur du cyclobutadiène, comme sources d'autres systèmes hétérocycliques et surtout comme diènes dans les réactions de cycloaddition de Diels-Alder⁶. En effet, en 1931, trois ans après les premières publications concernant la réaction qui allait porter leurs noms, Diels et Alder les mentionnaient déjà comme partenaires possibles⁷. De cette époque jusqu'aux années 70, la contribution des 2-pyrones à la synthèse organique s'est limitée presque uniquement à la fabrication de composés aromatiques⁸. Depuis quelques années, un regain d'intérêt pour les réactions de Diels-Alder des 2-pyrones a été observé et les travaux qui en découlent ont permis l'accès à de nombreuses structures bicycliques importantes et ce, avec des stéréo-, régio-, et énantiosélectivités remarquables^{9, 10}.

1.2 Nomenclature

La dénomination 2-pyrone présuppose la position 2 pour la fonction carbonyle. La position des différents substituants du noyau pyranique est donc déterminée en comptant à partir de l'oxygène endocyclique dans le sens défini par la position du carbonyle. La 3-carbométhoxy-2-pyrone par exemple possède un groupement carbométhoxy en α du carbonyle de la 2-pyrone (Figure 12).

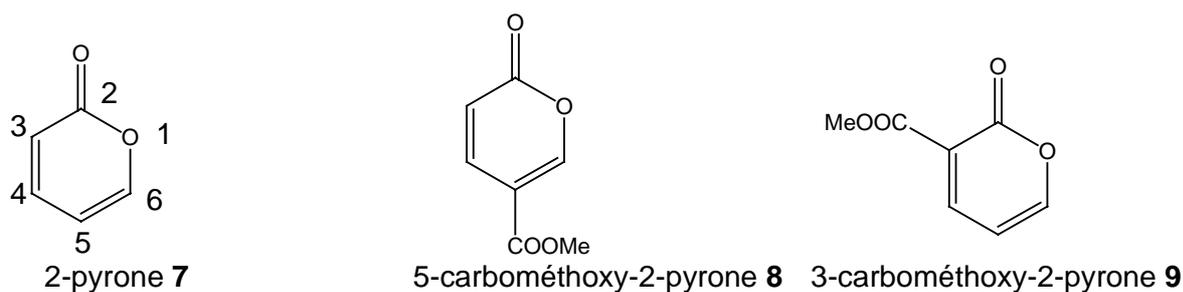


Figure 12

⁶ Marrison, L.R.; Dickinson, J.M.; Ahmed, R.; Fairlamb, I.J. *Tetrahedron lett.* **2002**, *43*, 8853.

⁷ Diels, O.; Alder, K. *Ann.* **1931**, *490*, 257.

⁸ Shusherina, N.P. *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 851.

⁹ Kvita, V.; Fisher, W. *Chimia* **1992**, *46*, 457.

¹⁰ Kvita, V.; Fisher, W. *Chimia* **1993**, *47*, 3.

1.3 Réactivité

Les 2-pyrones sont le plus souvent utilisées comme diènes dans les réactions de type Diels-Alder. Si l'on examine la 2-pyrone, on peut, en grossière approximation, la considérer comme étant un diène acyclique portant un groupe ester à une extrémité et une fonction acyloxy de l'autre (Figure 13).

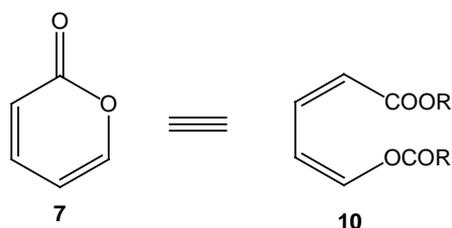


Figure 13

Sur base de cette approximation, il apparaît clairement que l'on ne doit s'attendre ni à une réactivité élevée de la 2-pyrone vis-à-vis des différents diénophiles ni à une régiosélectivité importante. En effet, si on compare la 2-pyrone par rapport à ses homologues riches en électrons (3-acétoxy-2-pyrone, 3-S-Tolyl-2-pyrone) ou pauvre en électrons (3-CMP, 5-CMP,...), on remarque que sa densité électronique est tout à fait intermédiaire et par conséquent, sa réactivité est atténuée.

La théorie FMO permet d'appréhender un peu mieux la réactivité et la régiosélectivité des 2-pyrones substitués. Le tableau suivant montre les niveaux HOMO-LUMO et les coefficients orbitaux de 2-pyrones modèles neutres, riches et pauvres en électrons. Le substituant capteur choisi est le groupement carbométhoxy. Le substituant donneur choisi est le groupement hydroxyle. Les calculs des énergies et des coefficients ont été réalisés en utilisant la méthode AM1¹¹, et pour chaque structure, une optimisation de géométrie a été effectuée au préalable¹²(Figure 14, Figure 15).

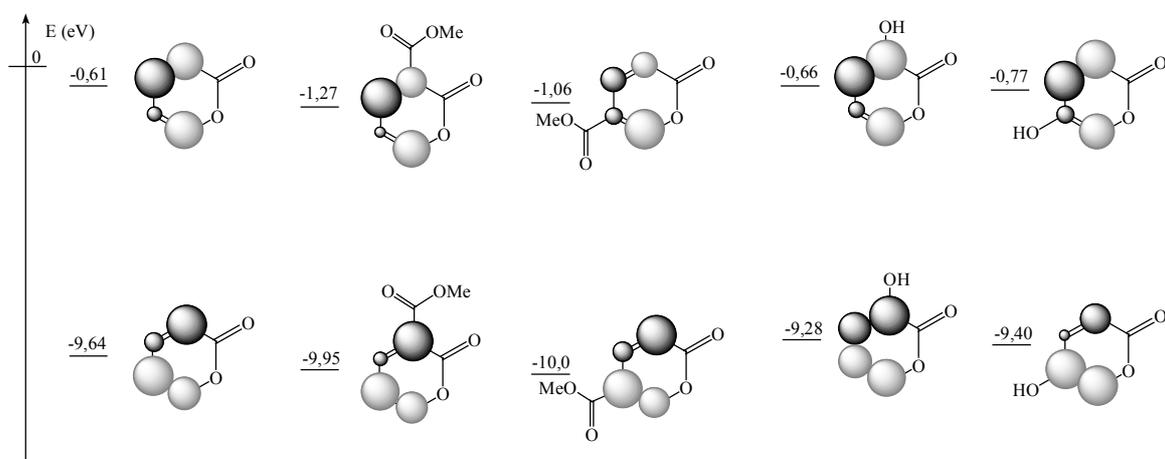


Figure 14

¹¹ Programme HyperChem V4.5, recherche de minimum énergétique par gradient de force, méthode PM3.

¹² Thèse de J. P. Bilguisher, laboratoire de chimie organique UCL. Prom. Pr. Markó 1999.

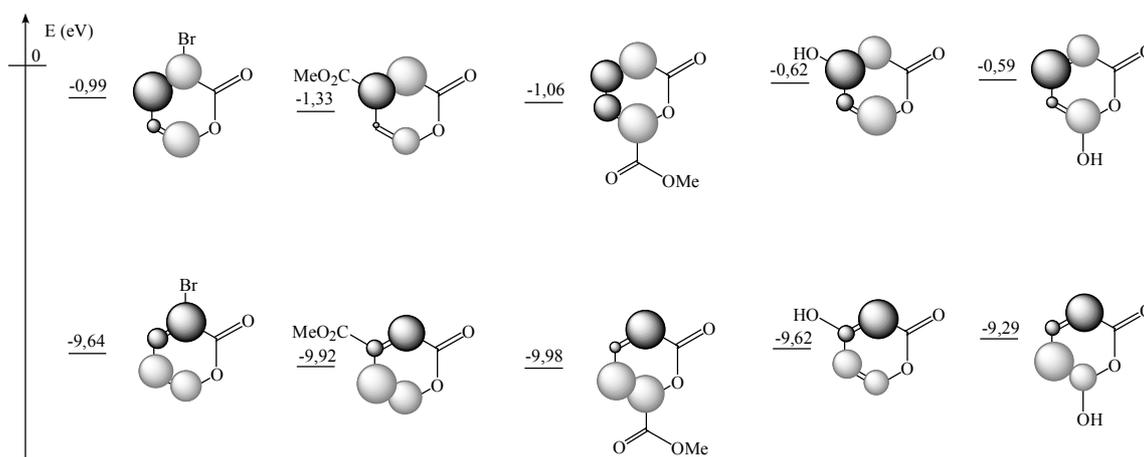


Figure 15

Un substituant capteur abaisse les énergies de la HOMO et de la LUMO. Son influence sur l'énergie de la LUMO est plus importante. Ceci reste vrai peu importe la position du substituant sur le cycle. Lorsque le substituant est placé de façon à exacerber la polarisation des doubles liaisons, il augmente la régiosélectivité par rapport à la 2-pyrone non substituée. C'est le cas lorsque ce radical est placé en position 3 ou 5. Lorsque ce groupe diminue la polarisation des doubles liaisons, il réduit la régiosélectivité. C'est le cas pour les positions 4 et 6.

Un substituant donneur aura pour effet d'augmenter l'énergie de la HOMO sans trop modifier celle de la LUMO. A nouveau, en fonction de sa position, le substituant va augmenter (positions 4 et 6) ou diminuer (positions 3 et 5) la polarisation des doubles liaisons et donc influencer la régiosélectivité des adduits.

1.3.1 Cycloadditions avec les alcynes

Depuis la description de la première réaction des 2-pyrones avec des diénophiles acétyléniques, une grande variété de composés aromatiques ont été synthétisés par cette méthode. Toutefois, aucun intermédiaire bicyclique ponté **12** n'a été isolé à ce jour. En effet, ceux-ci perdent spontanément du dioxyde de carbone dans les conditions réactionnelles (Figure 16). Cette extrusion de CO_2 s'effectue *via* un mécanisme de type rétro-Diels-Alder appelée aussi réaction chélotropique¹³ et dont la force motrice réside dans la libération de la tension cyclique ainsi que dans la stabilisation énergétique du noyau aromatique formé.

¹³ Pour une revue, Marchand *Pericyclic Reactions*, Vol 2, Academy Press : New-York, 1977, 141.

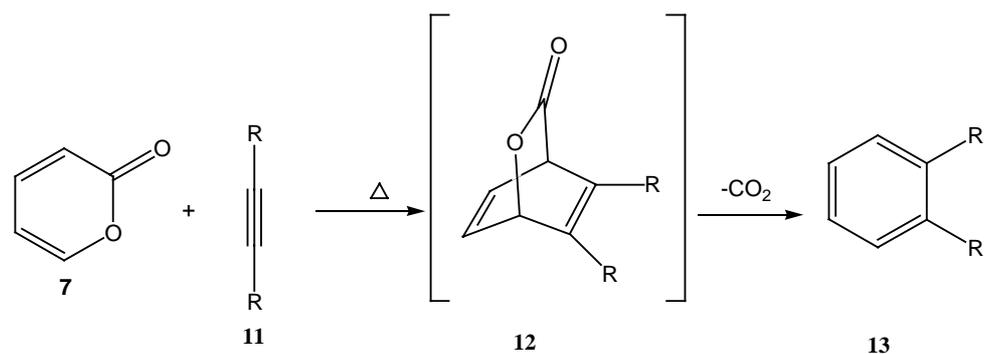


Figure 16

Cette méthodologie fut d'abord appliquée à la synthèse de carbazoles par Pleininger en 1964 et fut ensuite largement exploitée pour la synthèse de carbazoles et d'indoles substitués¹⁴.

En chauffant les pyranopyrrolones **14** avec des alcynes déficients en électrons, une réaction de Diels-Alder intermoléculaire se produit qui, après perte d'une molécule de CO_2 , fournit les indoles régioisomères **15a** et **15b** (Figure 17 et Tableau 1).

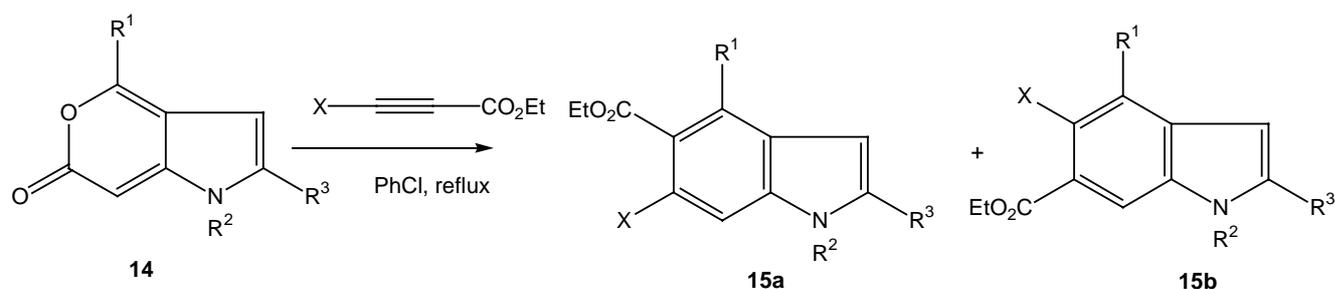


Figure 17

R^1	R^2	R^3	X	Rdt. (%)	Rapport A : B
H	H	H	CO_2Et	82	
Me	H	H	CO_2Et	63	
H	CO_2^iBu	H	CO_2Et	99	
Me	CO_2^iBu	H	CO_2Et	88	
Me	H	H	H	79	1 : 1
H	CO_2^iBu	H	H	81	1 : 1
Me	CO_2^iBu	H	H	75	1.2 : 2
Ph	H	COPh	H	67	5 : 1
Me	H	H	SiMe_3	11	>20 : 1
H	CO_2^iBu	H	SiMe_3	90	7 : 1
Me	CO_2^iBu	H	SiMe_3	64	>20 : 1

Tableau 1

¹⁴ Andrews, J.F.P. ; Jackson, P.M. ; Moody, C.J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7353.

Les alcynes symétriques ne posent évidemment aucun problème de régiosélectivité, tandis que dans le cas des alcynes non symétriques, on obtient généralement un mélange des deux isomères possibles.

Les coumarines ne subissent pas de réaction de Diels-Alder intermoléculaire avec les alcynes probablement à cause de la perte du caractère aromatique que cette réaction engendre. Toutefois, les réactions intramoléculaires engendrent les adduits désirés. Ainsi, l'ester de la coumarine **16** cyclise à 300°C en tube scellé pour fournir, *via* l'intermédiaire ponté **17**, le naphthalène lactone **18** avec des rendements bons à moyens. (Figure 18)¹⁵.

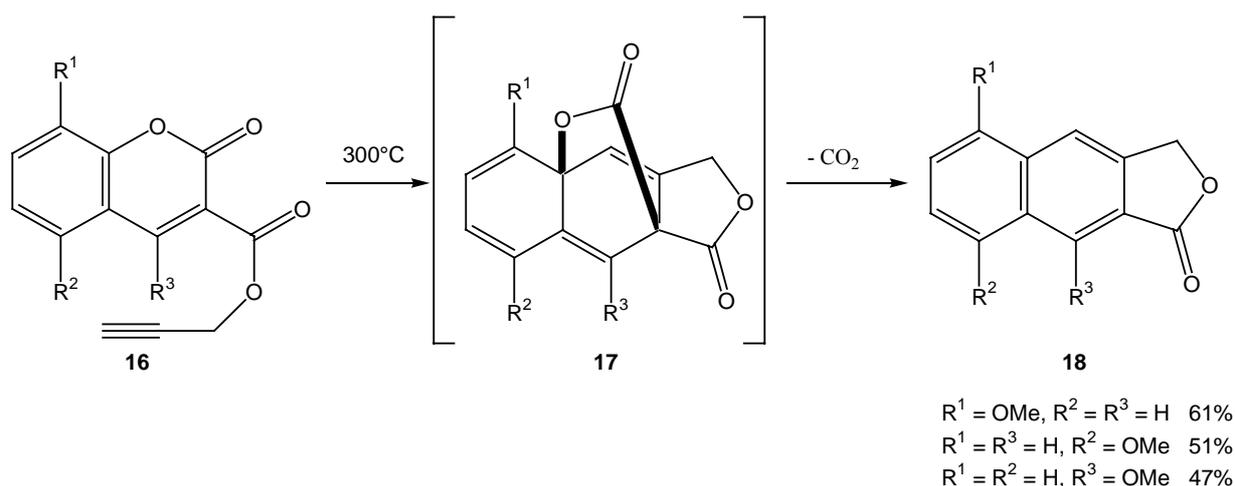


Figure 18

Une approche similaire a été employée pour la synthèse d'alcaloïdes de type lycorine **20**¹⁶ (Figure 19). Dans les deux cas, un seul régioisomère est obtenu étant donné le caractère intramoléculaire de la cycloaddition.

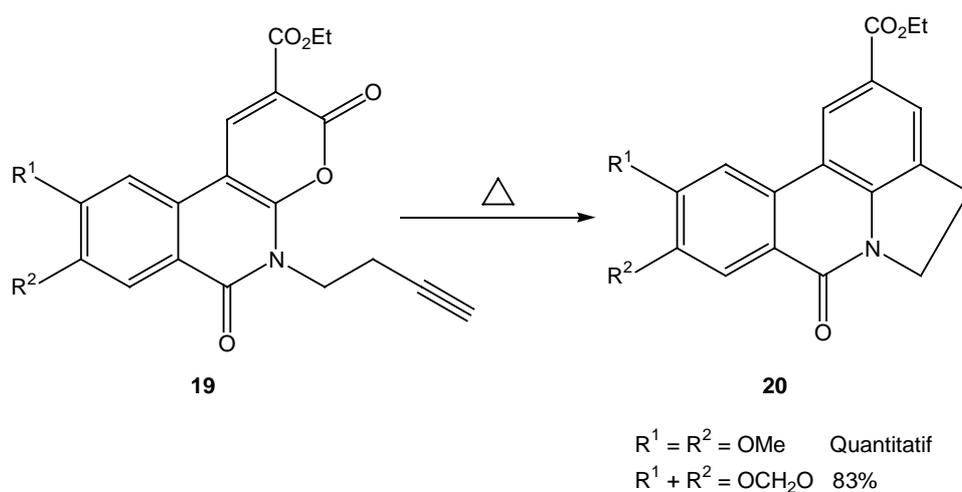


Figure 19

¹⁵ Kraus, G.A.; Pezzanite, J.O.; Sugimoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 853.

¹⁶ Pérez, D.; Burès, G.; Guitian, E.; Castedo, L.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1650.

1.3.2 Réactions avec les alcènes

1.3.2.1 Produits aromatiques

Bien que les cycloadduits **21** formés par réaction de Diels-Alder de la 2-pyrone **7** avec des alcènes soient généralement plus stables que les produits diéniques obtenus par réaction avec les alcynes, à haute température, l'extrusion de CO₂ peut quand même se produire et donner lieu à des cyclohexadiènes **22**. Cette décarboxylation peut être spontanée si la température nécessaire à la cycloaddition dépasse un certain seuil (en général au-delà de 80 °C).

Les cyclohexadiènes **22** obtenus peuvent également éliminer HX, soit spontanément, soit sous l'action d'une base, pour former les composés aromatiques **23** correspondants (Figure 20).

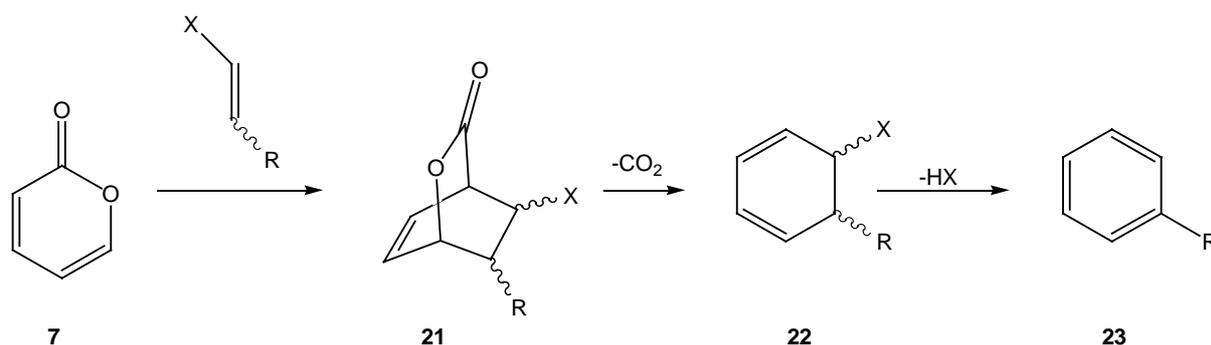


Figure 20

Il est à noter que cette voie de synthèse des composés aromatiques permet de bien mieux contrôler la régiosélectivité du produit final que l'approche décrite précédemment et qui utilise des diénophiles acétyléniques. L'emploi des diénophiles donneurs comme équivalents synthétiques des alcynes dans les cycloadditions de Diels-Alder à demande électronique inverse a été largement exploité par Bogger et son groupe tant pour la synthèse de composés aromatiques simples que pour la synthèse totale de différents produits naturels tels que l'imeluteine **26** par exemple (Figure 21).¹⁷

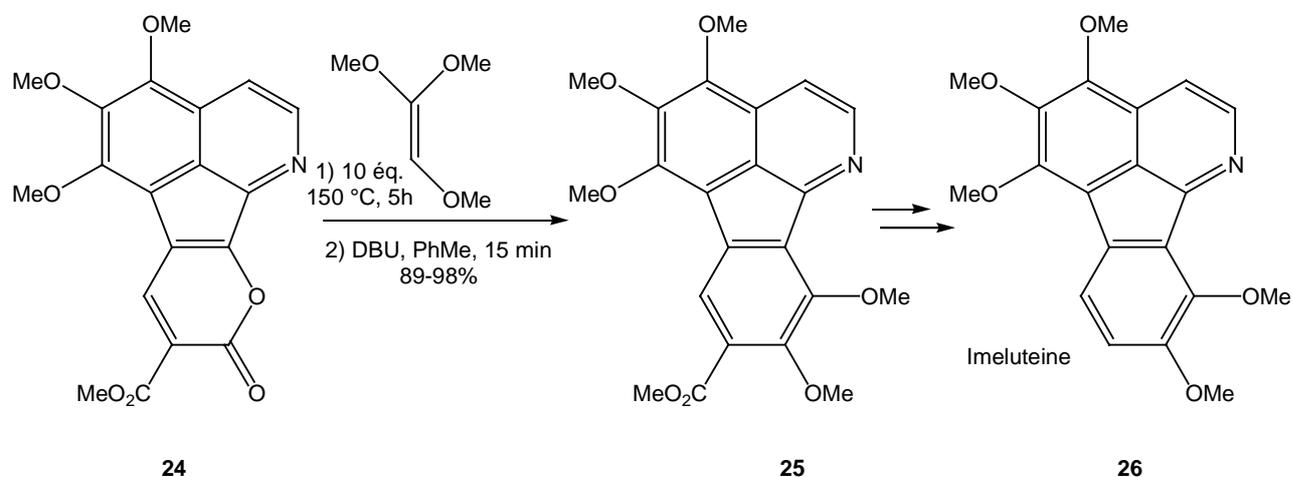


Figure 21

¹⁷ Boger, D.L.; Mullican, M.D. *Tetrahedron Let.* **1982**, *23*, 4555.

Cette voie d'accès aux aromatiques polysubstitués peut également s'appliquer aux cycloadditions à demande électronique normale. C'est le cas de la réaction entre la 3-méthoxy-2-pyrone **9** et certaines quinones **27** qui conduit à des analogues d'antraquinones **28** avec de bons rendements (Figure 22)¹⁸.

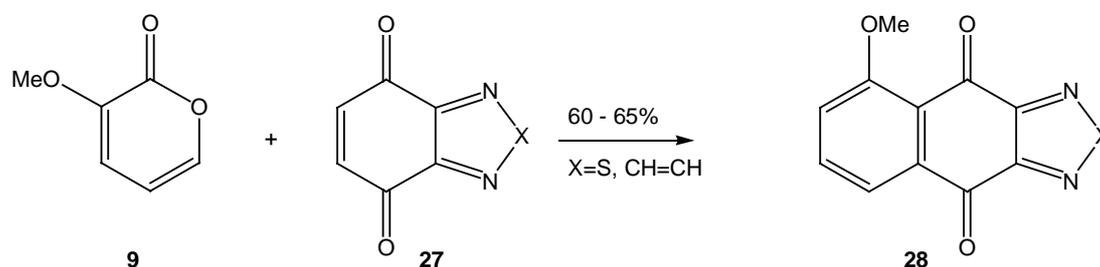


Figure 22

1.3.2.2 Produits cyclohexadiéniques

Nous avons vu précédemment que, sous conditions thermiques, la formation des bicyclocatones pontées était directement suivie de l'élimination de CO₂. Les cyclohexadiènes ainsi formés peuvent soit subir une déshydrogénation ou une élimination pour conduire aux composés aromatiques correspondants, soit réagir avec un second diénophile pour former des bicyclo[2.2.2]octènes. Lorsque le diénophile est géminalement substitué par des groupements qui ne peuvent pas être éliminés après extrusion de CO₂, l'aromatisation ne peut se produire et les cyclohexadiènes correspondants peuvent être isolés. Cette méthodologie est cependant moins courante que la formation des composés aromatiques. Toutefois, il en existe plusieurs exemples dans la littérature¹⁹. Ainsi, la réaction de Diels-Alder entre la 3-carbométhoxy-2-pyrone **9** et l' α -terpinène **28**, suivie de l'extrusion de CO₂, fournit le composé bicyclique **29** qui peut ensuite être transformé en (+/-)-10-epijunéol **30** (Figure 23).

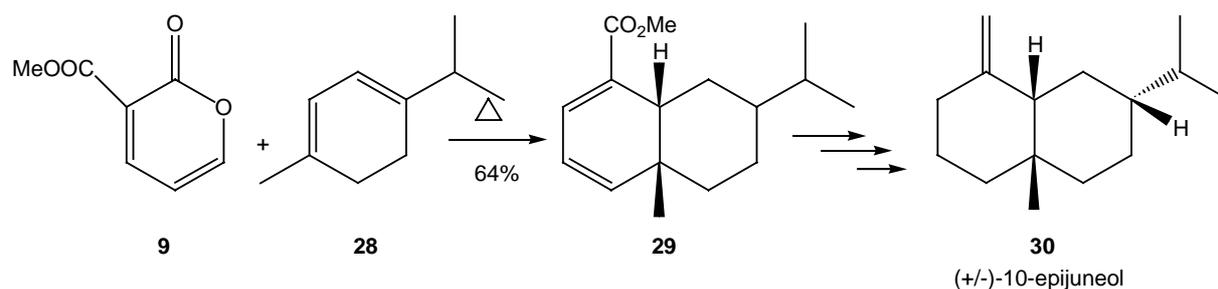


Figure 23

¹⁸ Warren, J.D.; Lee, V. L.; Angier, R.B. *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 1617.

¹⁹ Pour une revue; Afarrinkia, K.; Vinader, V.; Nelson, T.D.; Posner, G.H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9111.

1.3.2.3 Doubles Cycloadditions de Diels-Alder

Lorsque deux équivalents minimum de diénophiles sont utilisés et que les conditions réactionnelles permettent l'extrusion de CO₂ de manière spontanée, une seconde molécule de diénophile peut s'additionner sur le cyclohexadiène initialement formé. Un très grand nombre de réactions de ce genre ont été rapportées dans la littérature, généralement avec l'anhydride maléique ou la *N*-phenylmaléimide comme diénophile.

Il n'est pas obligatoire d'effectuer les deux cycloadditions en même temps. En effet, dans nombre de cas, le cyclohexadiène intermédiaire peut être isolé et purifié avant d'être remis en présence d'un autre diénophile pour effectuer la seconde réaction de Diels-Alder.

Au départ de *bis*diénophiles, une large gamme de structures tricycliques peuvent être obtenues *via* une cascade de réactions péricycliques dans laquelle les 2-pyrones réagissent d'abord avec le *bis*diénophile dans une réaction de Diels-Alder intermoléculaire. Ensuite, une réaction de rétro Diels-Alder se produit (extrusion de CO₂) suivie par une cycloaddition [4+2] intramoléculaire conduisant directement aux adduits tétracycles (exemple : Figure 24²⁰).

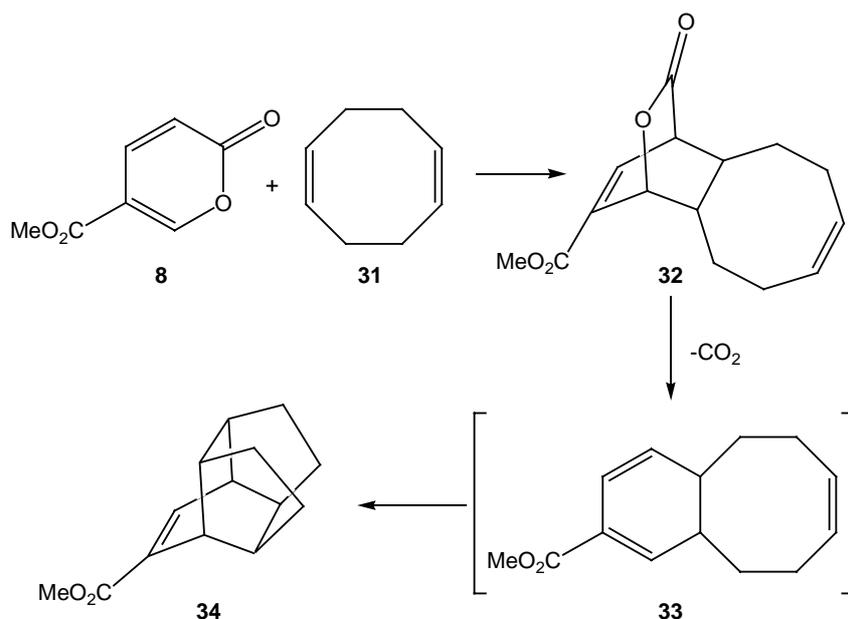


Figure 24

²⁰ Masashi E.; Harano, K.; Hisano, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1993**, 963.

1.3.2.4 Bicyclolactones isolables

Les cycloadduits primaires obtenus lors de la réaction de Diels-Alder avec les 2-pyrones constituent, s'ils sont isolables, des intermédiaires intéressants pour l'organicien de synthèse. Même s'il est souvent utile de causer l'extrusion de CO₂, en vue de former le cyclohexadiène et obtenir les bicyclo[2.2.2]octènes, il est parfois synthétiquement avantageux d'isoler la bicyclolactone intermédiaire et de la fonctionnaliser.

De plus, il serait important de pouvoir contrôler la stéréochimie de ces adduits en vue de leurs formations pour leurs applications éventuelles en synthèse.

Quatre grandes stratégies ont été employées pour promouvoir la cycloaddition des 2-pyrones à basse température :

- Imposer des contraintes géométriques aussi bien sur les 2-pyrones que sur les diénophiles pour augmenter leur réactivité. La méthode est donc limitée par la faible quantité de produits disponibles et par le peu de cycloadduits obtenus.
- Effectuer les réactions sous haute pression. En effet, les cycloadditions ayant un volume d'activation négatif sont favorisées lorsqu'elles sont réalisées sous haute pression. Sous ultra haute pression, ces cycloadditions peuvent être effectuées à des températures suffisamment basses que pour supprimer l'extrusion de CO₂.
- Utiliser des pyrones et des diénophiles qui soient électroniquement complémentaires pour favoriser les interactions orbitales impliquées dans la réaction de cycloaddition en diminuant les différences de niveaux d'énergie.
- Utiliser des acides ou des bases de Lewis pour catalyser, à basse température, les cycloadditions.

1.3.2.4.1 Contrôle de la stéréochimie relative

1.3.2.4.1.1 La 2-Pyrone

Non substituée et donc, comme nous l'avons vu plus haut, non activée, la 2-pyrone **7** subit des réactions de cycloaddition typiquement sous conditions thermiques si vigoureuses que l'extrusion de CO₂ est instantanée. Pour éviter cette perte de CO₂, il faut donc utiliser des diénophiles très réactifs ou travailler sous ultra haute pression.

La 2-pyrone **7** réagit avec des diénophiles tels que l'anhydride maléique **35a**²¹ ou la *N*-phénylmaléimide **35b**²² à des températures suffisamment basses que pour éviter la perte subséquente de CO₂ (Figure 25). Les isomères majoritaires obtenus sont les *biscycloadduits endo* **36**.

²¹ Diels, O.; Alder, K. *Annalen*, **1931**, 490, 257.

²² Shusherina, N.P. *Russ. Chem. Rev.* **1974**, 43, 851.

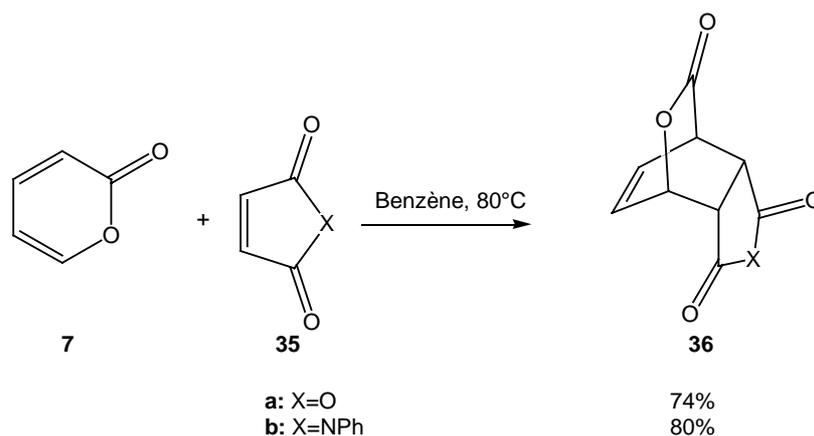


Figure 25

Les oléfines endocycliques, présentes dans des cycles tendus comme les cyclopentadiènes **37**²³ (Figure 26), les cyclobutènes **39**²⁴ (Figure 27), les cyclopropènes²⁵ ou encore les structures de type norbornènes **41**²⁶ (Figure 28) sont également de bons candidats pour la cycloaddition avec la 2-pyrone **7** conduisant aux bicyccholactones **38**, **40**, **42** correspondantes.

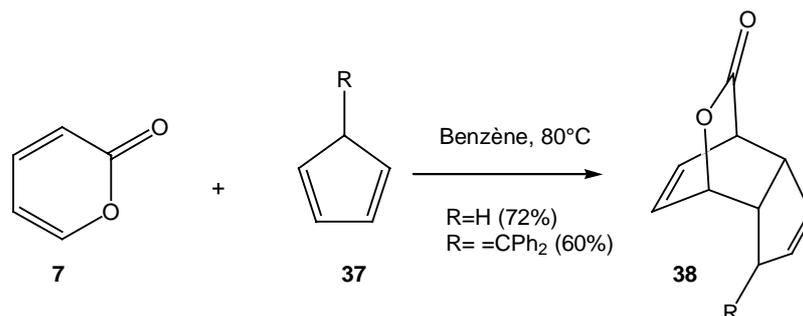


Figure 26

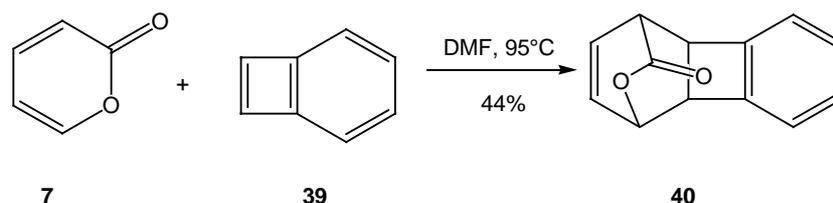


Figure 27

²³ Houk, K.N.; Luskus, L.J. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3836.

²⁴ Anastassiou, A.G.; Reichmanis, E.; Elliot, R.L. *J. Org. Chem. Soc.* **1978**, *43*, 315.

²⁵ Barton, T.J.; Kippenhan Jr., R.C.; Nelson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2272.

²⁶ Battiste, M.A.; Visnick, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *48*, 4771.

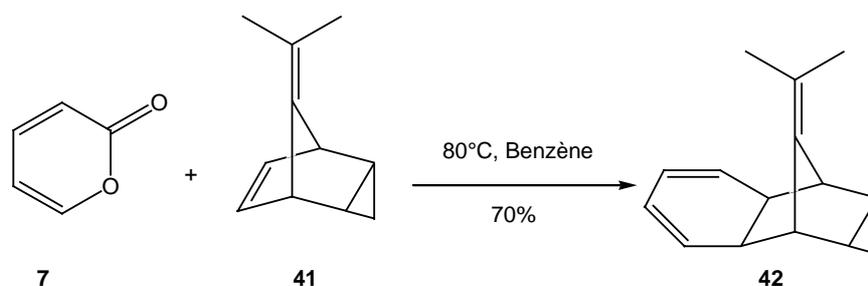


Figure 28

Notre laboratoire a utilisé les conditions de haute pression (19 Kbar) sur différents diénophiles **43** afin d'isoler les lactones pontées correspondantes **44**. Ces adduits primaires ont ensuite été chauffés pour permettre l'extrusion de CO₂ et générer de nouveaux diènes **45**. Ceux-ci peuvent ensuite subir une réaction intramoléculaire de Diels-Alder et former les tricycles correspondants **46** (Figure 29)²⁷. Cette cascade de réactions péricycliques est appelée la séquence TPR pour Tandem Pericyclic Reactions.

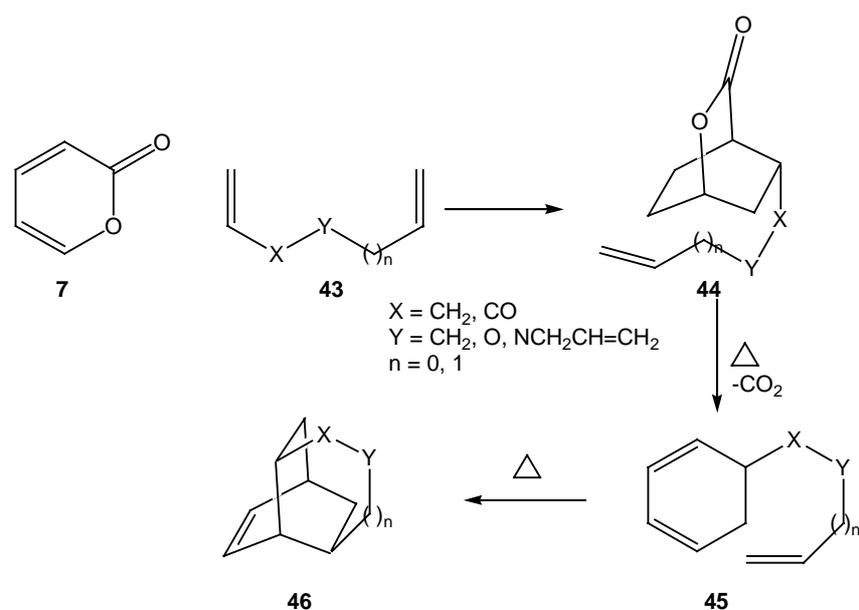


Figure 29

²⁷ Franci Xavier, Thèse de doctorat, 2001, UCL, Prom. Prof. Markó

Au départ de *bis*diénophiles et de 2-pyrone, une large gamme de structures tricycliques ont été obtenues *via* cette séquence TPR (Figure 30)²⁸.

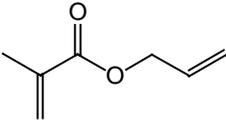
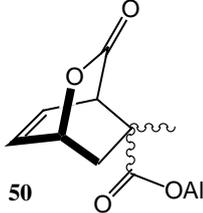
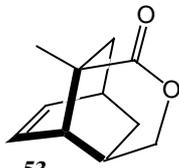
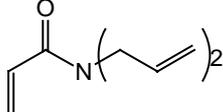
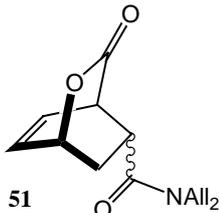
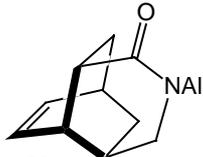
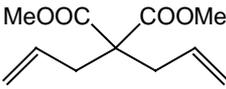
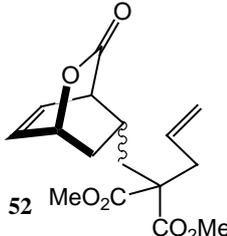
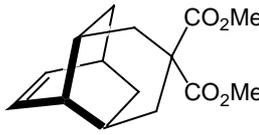
Diénophiles	Conditions	Adduits Bicycliques	Adduits Tricycliques
 <p>47</p>	1. 18 Kbar (44%) 2. 275°C (70%)	 <p>50</p>	 <p>53</p>
 <p>48</p>	1. 18 Kbar (95%) 2. 220°C (93%)	 <p>51</p>	 <p>54</p>
 <p>49</p>	1. 18 Kbar (45%) 2. 275°C (95%)	 <p>52</p>	 <p>55</p>

Figure 30

Ces adduits tricycliques peuvent donner accès à des structures bicyclo[3.2(2).1]-nonanes (-octanes) par clivage oxydatif de la double liaison²⁹. Ces motifs sont fréquemment rencontrés comme noyau de base de certains produits naturels tels que la famille des zizaènes **60** ou encore de l'acide gibbéréllique **61** (Figure 31).

²⁸ Swarbrick, T.M.; Markó, I.E.; Kennard, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2549

²⁹ Markó, I.E.; Evans, G.R.; Seres, P.; Swarbrick, T.M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7305.

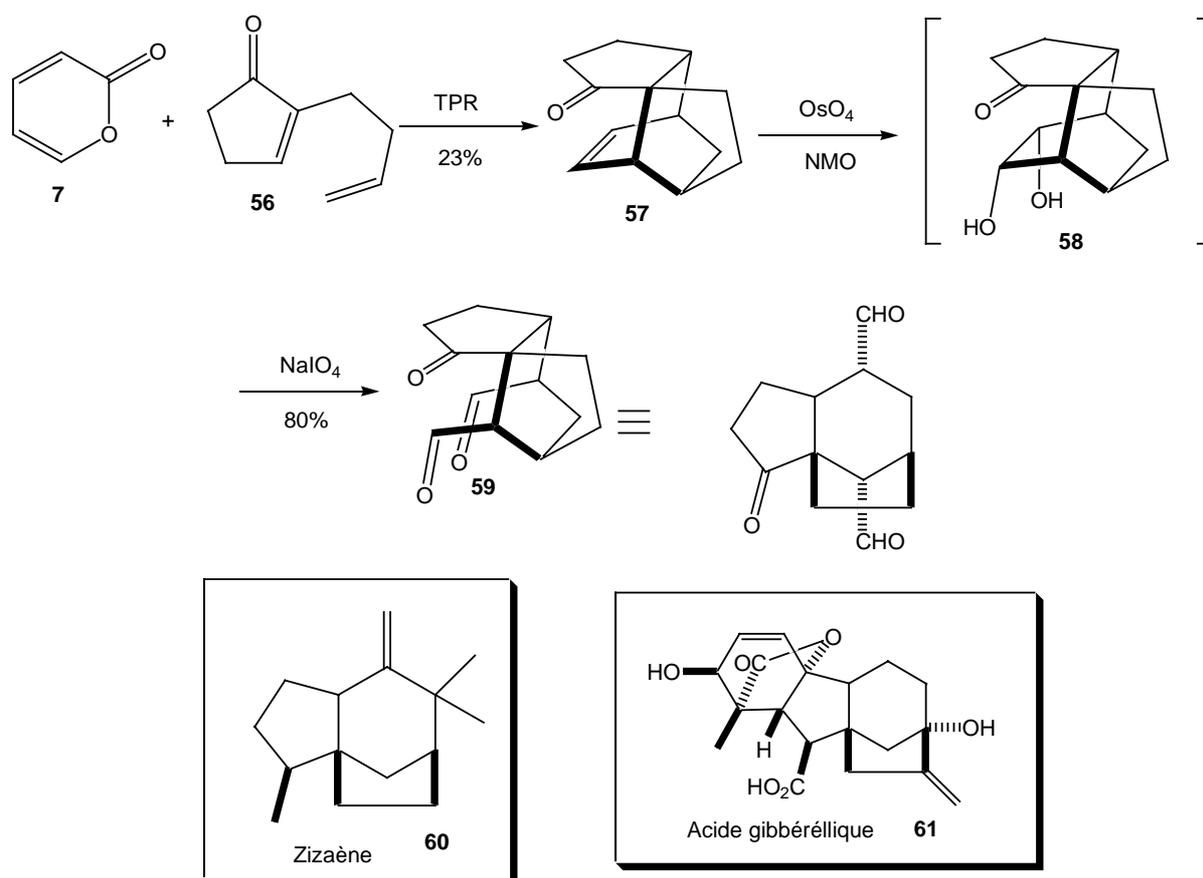


Figure 31

La 2-pyrone **7** ne réagit pas bien avec les diénophiles riches en électrons et ce même sous haute pression. Cependant, la cycloaddition entre la 2-pyrone **7** et le benzylvinyléther **62** peut être promue par l'utilisation de conditions cumulées de haute pression et de catalyse par divers acides de Lewis³⁰ pour fournir la lactone pontée **63** sous forme d'un seul stéréoisomère avec de bons rendements (Figure 32).

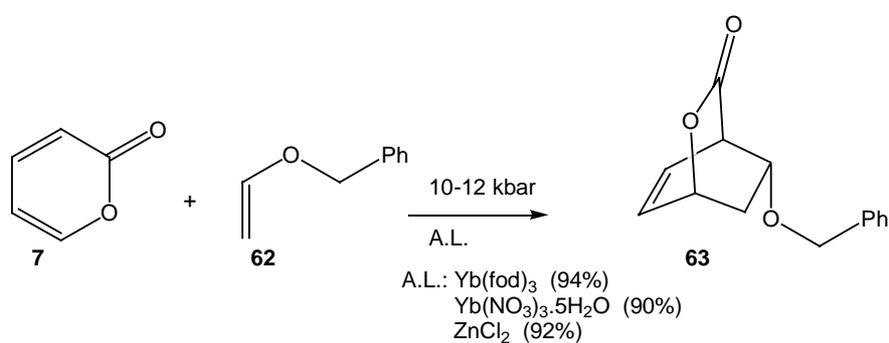


Figure 32

³⁰ Posner, G.H.; Ishihara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7305

1.3.2.4.1.2 3-CMP

La 3-carboxy-2-pyrone **9** étant pauvre en électron réagit avec les diénophiles **64** riches en électrons dans une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse. Notre laboratoire s'est principalement focalisé sur l'étude de ce type de réaction. La 3-CMP réagit avec divers vinyléthers à relativement hautes températures (70-80°C) pour fournir les lactones bicycliques correspondantes (Figure 33, Tableau 2)³¹.

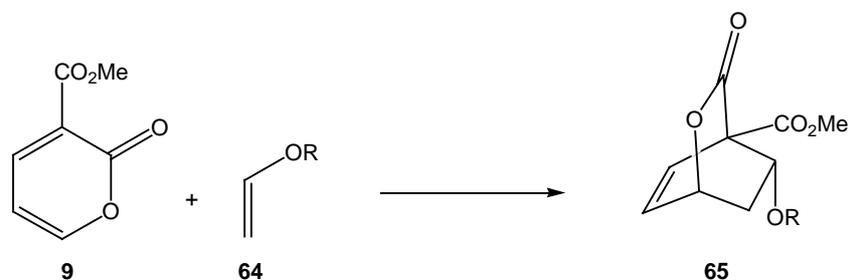


Figure 33

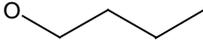
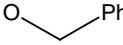
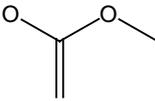
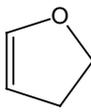
OR	Solvant	Rdt. (%)
	CH ₃ NO ₂	95
	CH ₃ NO ₂	65
	DMSO	40
	DMSO	46

Tableau 2

³¹ Markó, I.E.; Evans, G.R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7309.

La réaction de Diels-Alder entre la 3-CMP **9** et les vinyléthers peut également se produire à plus basse température moyennant l'utilisation d'une catalyse par des acides de Lewis (Figure 34, Tableau 3)³² et/ou de la haute pression (Figure 35)³³.

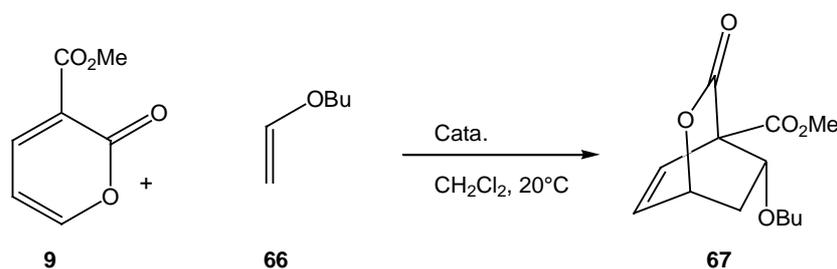


Figure 34

Cata.	Rdt. (%)
Eu(hfc) ₃	96
Pr(hfc) ₃	96
Yb(hfc) ₃	94

Tableau 3

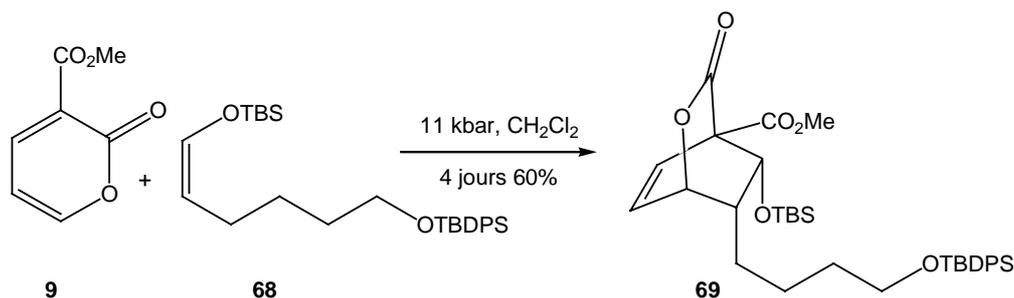


Figure 35

Quelques exemples représentatifs de l'efficacité de la catalyse par les lanthanides pour la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse sont repris dans le Tableau 4. Les effets bénéfiques de la catalyse par les acides de Lewis sont bien mis en évidence lorsque l'on compare les résultats obtenus par cette dernière par rapport aux résultats obtenus sous conditions thermiques. En effet, certains éthers d'énols sont complètement inactifs sous conditions thermiques (Tableau 4, entrée 4). Toutefois, en présence de petites quantités d' $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, ces éthers d'énol réagissent avec la 3-CMP **9** pour fournir les lactones bicycliques correspondantes. Les éthers d'énol silylés sont des diénophiles particulièrement pauvres qui, sous conditions thermiques, ne réagissent pas avec la 3-CMP **9**. En forçant les conditions un peu plus, seuls les produits de dégradations sont obtenus. Néanmoins, en présence d' $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, les cycloadduits peuvent être obtenus avec de bons rendements (Tableau 4; entrées 7 et 8). Même les sulfures vinyliques, essentiellement non réactifs sous conditions thermiques fournissent les lactones bicycliques avec des rendements excellents (Tableau 4, entrée 3).

³² Markó, I.E.; Evans, G.R. *Synlett* **1994**, 6, 431.

³³ Posner, G.H.; Johnson, N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7855.

Cependant, même sous ces conditions de catalyse par des lanthanides, certains diénophiles ne réagissent pas en cycloaddition avec la 3-CMP **9** (Tableau 4, entrée 9). Le manque de réactivité de ces diénophiles pourrait être dû à une coordination compétitives du lanthanide avec la fonction carbonyle de ces alcènes substitués.

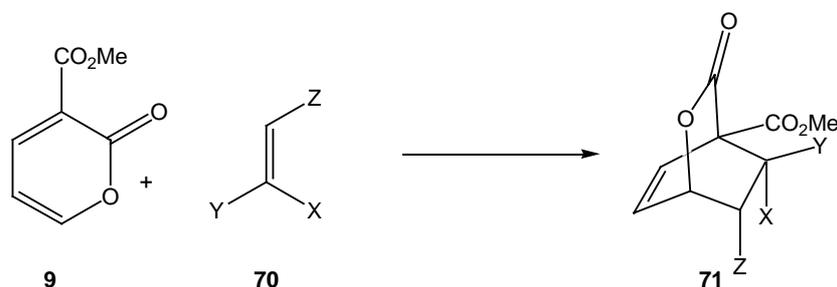


Figure 36

Entrées	70	Rdt. (%) Thermique	Rdt (%) Catalyse
1		65	88
2		66	98
3		-	96
4		-	77
5		46	56
6		41	96
7		-	67
8		-	88
9		-	-

Tableau 4

1.3.2.4.1.3 5-CMP

Les réactions de cycloaddition de la 5-CMP avec les vinyléthers procèdent avec de meilleurs rendements mais avec des sélectivités plus faibles que les réactions correspondantes avec la 3-CMP (Figure 37, Tableau 5)³⁴. Cette faible sélectivité explique sans doute pourquoi cette pyrone est très peu exploitée.

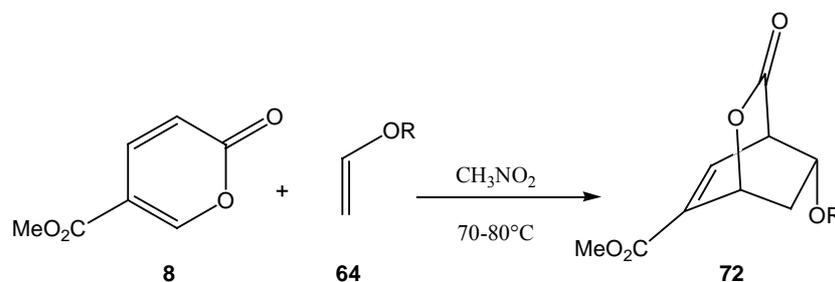


Figure 37

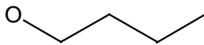
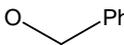
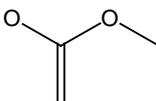
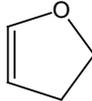
OR	Rdt. (%)	Endo/exo
	>95	88/12
	75	90/10
	80	100/0
	>95	45/55

Tableau 5

1.3.2.4.1.4 3-Sulfonyl-2-pyrone

La 3-sulfonyl-2-pyrone **73** est, comme la 3-CMP **9**, pauvre en électrons et réagira donc avec les diénophiles riches en électrons tels que les vinyléthers. Par exemple, la pyrone **73** subit la cycloaddition avec l'éthylvinyléther **74** à pression et température ambiantes, en absence d'acide de Lewis, pour donner le cycloadduit **75** avec un rendement excellent (Figure 38)³⁵.

³⁴ Markó, I.E.; Evans, G.R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7309.

³⁵ Posner, G.H.; Wettlaifer, D.G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 667.

1.3.2.4.1.5 3-Sulfinyl-2-pyrone

A l'inverse de la 3-sulfonyl-2-pyrone **73**, les cycloadditions de la 3-sulfinyl-2-pyrone **78** avec les vinyléthers peuvent être catalysées par les acides de Lewis. La pyrone **78** réagit avec l'éthylvinyléther **74** sous en présence de bromure de zinc (II) pour donner les cycloadduits **79A** et **B** avec un rendement de 97% et une bonne stéréosélectivité de 10/1 en faveur de l'isomère *endo*³⁷(Figure 40).

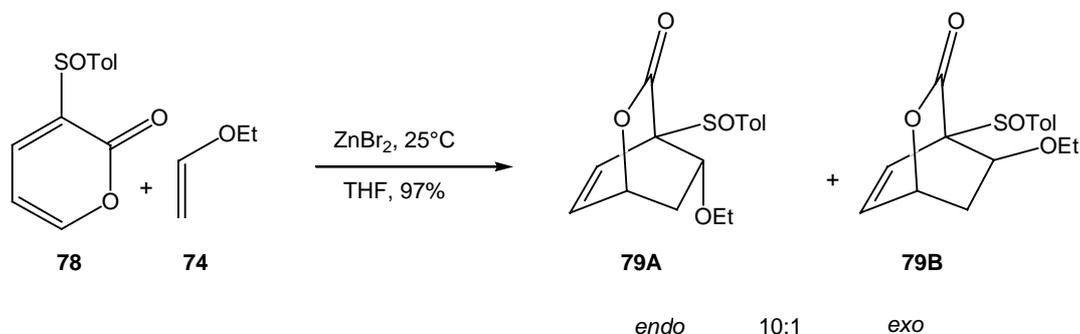


Figure 40

1.3.2.4.1.6 3-Sulfenyl-2-pyrone

La 3-sulfenyl-2-pyrone **80** est un diène riche en électrons qui réagit avec une variété de diénophiles électrodéficients **81** (Figure 41)³⁸. Ces résultats nous montrent les effets dramatiques sur le rapport *Endo/Exo* que peuvent produire de toutes petites variations de structure (Tableau 7).

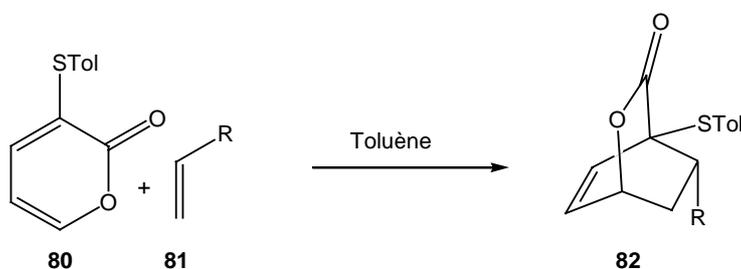


Figure 41

R	Endo/Exo	Rdt. (%)
NO ₂	>98 : 2	82
CN	2 : 1	53
CHO	>98 : 2	44
COMe	>98 : 2	70
COOMe	3 : 1	65

Tableau 7

³⁷ Posner, G.H.; Haces, A.; Harrison, W.; Kinter, C.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4836.

³⁸ Posner, G.H.; Nelson, T.D.; Kinter, C.M.; Johnson, N *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4083.

1.3.2.4.1.7 3-Bromo-2-pyrone et 5-bromo-2-pyrone

Les 3- et 5-bromo-2-pyrones réagissent aussi bien avec les diénophiles pauvres qu'avec les diénophiles riches en électrons et ce, dans des conditions relativement douces^{39,40}. Sur base d'études de réactions de compétition, il a été démontré que la 3-bromo-2-pyrone est plus réactive que la 2-pyrone vis à vis des diénophiles dans les réactions de Diels-Alder. Les mêmes auteurs ont également observé que la réactivité de la 5-bromo-2-pyrone était 2 à 6 fois plus grande que celle de la 3-bromo-2-pyrone. Par contre, la sélectivité *endo/exo* est plus faible pour la 5-bromo-2-pyrone que pour la 3-bromo-2-pyrone. Récemment, Afarinkia et son groupe ont montré que la 5-bromo-2-pyrone **83** réagissait même avec des diénophiles non activés **84** sous conditions thermiques modérées (90°C en tubes scellés) pour donner les cycloadduits **85** correspondants avec de bons rendements mais avec de mauvaises stéréosélectivités (Figure 42, Tableau 8)⁴¹.

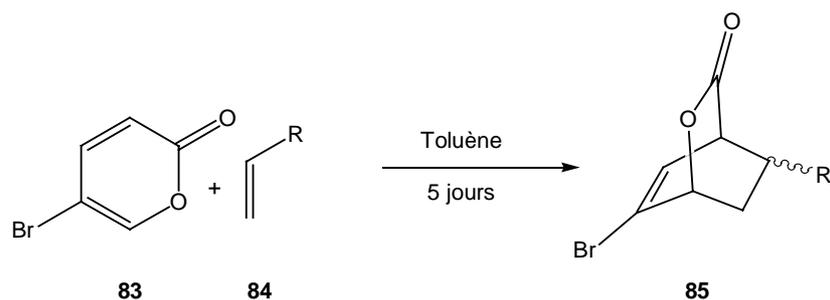


Figure 42

R	T °C	Endo/exo	Rdt. (%)
CO ₂ H	25	1 : 0	100
CH ₂ Br	90	1 : 1	62
OCHO	90	4 : 6	49
OCOMe	90	3 : 7	88

Tableau 8

³⁹ Posner, G.H.; Nelson, T.D.; Kinter, C.M.; Afarinkia, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5295.

⁴⁰ Afarinkia, K.; Posner, G.H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7839.

⁴¹ Afarinkia, K.; Daly, N.T.; Gomez-Farnos, S.; Joshi, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2369.

1.3.2.4.2 Contrôle de la stéréochimie absolue

D'une manière générale, trois stratégies différentes ont été utilisées pour le contrôle de la stéréochimie absolue dans les réactions de Diels-Alder. L'inducteur chiral peut être attaché sur le diénophile, sur le diène ou sur un catalyseur tel qu'un acide de Lewis par exemple.

1.3.2.4.2.1 Inducteur de stéréocontrôle sur le diénophile

La 3-tosyl-2-pyrone **73** réagit avec un grand nombre de diénophiles chiraux **86** à température ambiante et fournit les adduits [4+2] **87** avec des excès diastéréoisomériques moyens à bons (Figure 43, Tableau 9)⁴².

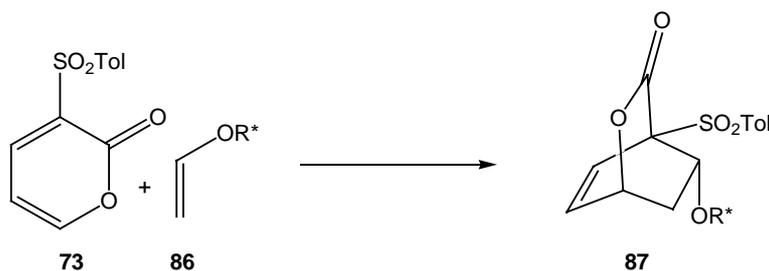


Figure 43

Entrée	R*	d.e. (%)	Rdt. (%)
1	menthyl	54	89
2	Ph(Me)CH	66	75
3	Ph(<i>i</i> -Pr)CH	84	94
4	Ph(<i>t</i> -Bu)CH	90	90
5	1-naph(Me)CH	64	95

Tableau 9

Des calculs ont montré que le diénophile chiral non racémique préfère adopter une conformation dans laquelle le substituant et le groupe vinyle sont dans le même plan que l'atome d'oxygène. De cette façon, les interactions entre ce substituant et l'hydrogène porté par la double liaison sont minimales. Ceci explique que plus le substituant porté par le diénophile est stériquement encombré et plus la sélectivité est importante (entrées 2 à 4) (Figure 44)⁴³.

⁴² Posner, G.H.; Wettlaufer, D.G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 667.

⁴³ Posner, G.H.; Kinter, C.M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3967.

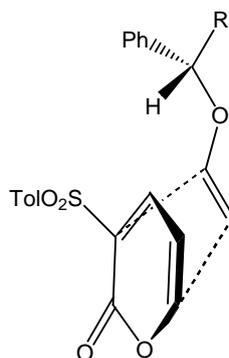


Figure 44

1.3.2.4.2.2 Élément contrôlant la stéréochimie sur le diène.

Notre laboratoire s'est beaucoup penché sur l'étude de la diastéréosélectivité des réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse de dérivés de la 3-CMP possédants une copule chirale fixée sur la fonction ester. Les pyrones chiraux **88** réagissent à température ambiante avec l'éthylvinyléther **74** et les adduits bicycliques correspondants **89** ont été isolés avec de bons rendements (Figure 45). Comme le montre le Tableau 10 le meilleur excès diastéréoisomérique est obtenu lorsque la pantalactone **D** est utilisée comme auxiliaire chirale^{44, 45, 46, 47}.

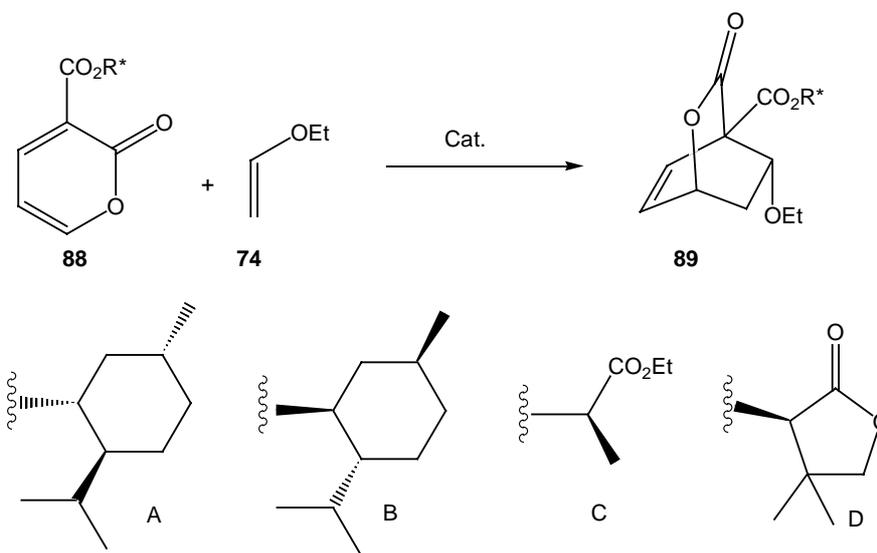


Figure 45

⁴⁴ Markó, I.E.; Evans, G.R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2767.

⁴⁵ Markó, I.E.; Evans, G.R.; Declercq, J.-P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4557.

⁴⁶ Markó, I.E.; Evans, G.R.; Declercq, J.-P.; Tinant, B.; Feneau-Dupont, J. *Acro. Org. Acta* **1995**, *1*, 26.

⁴⁷ Markó, I.E.; Evans, G.R.; Seres, P.; Chellé, I.; Janousek, Z. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 113.

R	Cat.	d.e. (%)	Rdt. (%)
A	(+)-Eu(hfc) ₃	28	83
B	(+)-Eu(hfc) ₃	8	85
C	(+)-Eu(hfc) ₃	61	82
D	(+)-Eu(hfc) ₃	>95	97
D	(-)-Eu(hfc) ₃	>95	91
D	Eu(fod) ₃	>95	94

Tableau 10

Il est à noter que l'induction asymétrique générée par l'auxiliaire chiral est très supérieure à celle du lanthanide. Ainsi, l'emploi du (+) ou du (-)-Eu(hfc)₃ ou encore de l'Eu(fod)₃ achiral conduit au même diastéréoisomère avec plus de 95 % d'excès diastéréoisomérique. En absence d'acide de Lewis, le diastéréoisomère opposé est produit majoritairement mais les d.e.'s sont moyens (48%).

Cette méthodologie a été appliquée au butylvinyléther et à divers thioéthers. Les adduits **91** sont obtenus avec de très bons excès diastéréoisomériques (Figure 46, Tableau 11).

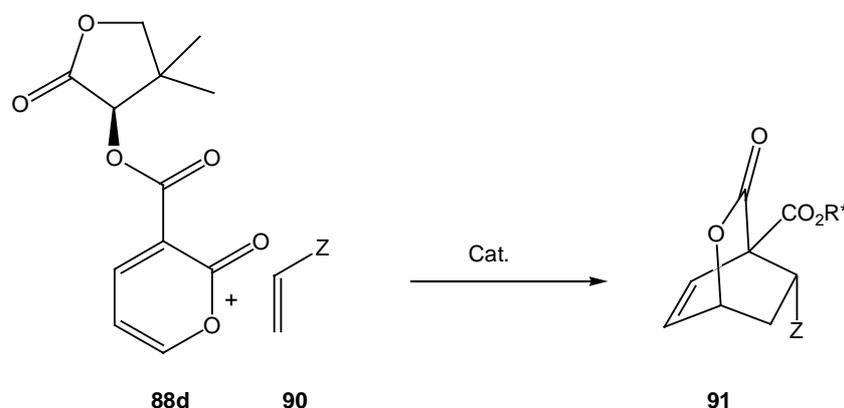


Figure 46

Z	Cat.	d.e. (%)	Rdt. (%)
OBu	Eu(fod) ₃	>95	95
OBu	(+)-Eu(hfc) ₃	>95	84
OBu	(-)-Eu(hfc) ₃	>95	91
SBu	(+)-Eu(hfc) ₃	>95	87
SPh	(+)-Eu(hfc) ₃	>95	91

Tableau 11

La configuration absolue, du diastéréoisomère majoritaire a été déterminée par diffraction des rayons X sur un monocristal du composé **92** (Figure 47).

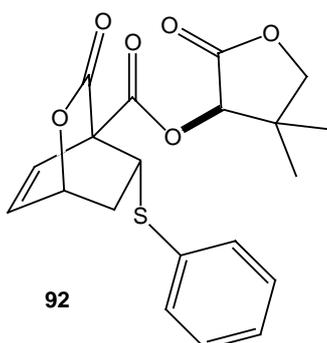


Figure 47

La sélectivité faciale de ces cycloadditions implique que le diénophile approche par la face Si sur la face 3Si, 6Re du dérivé de la 3-CMP. La Figure 48 permet d'expliquer ce mécanisme.

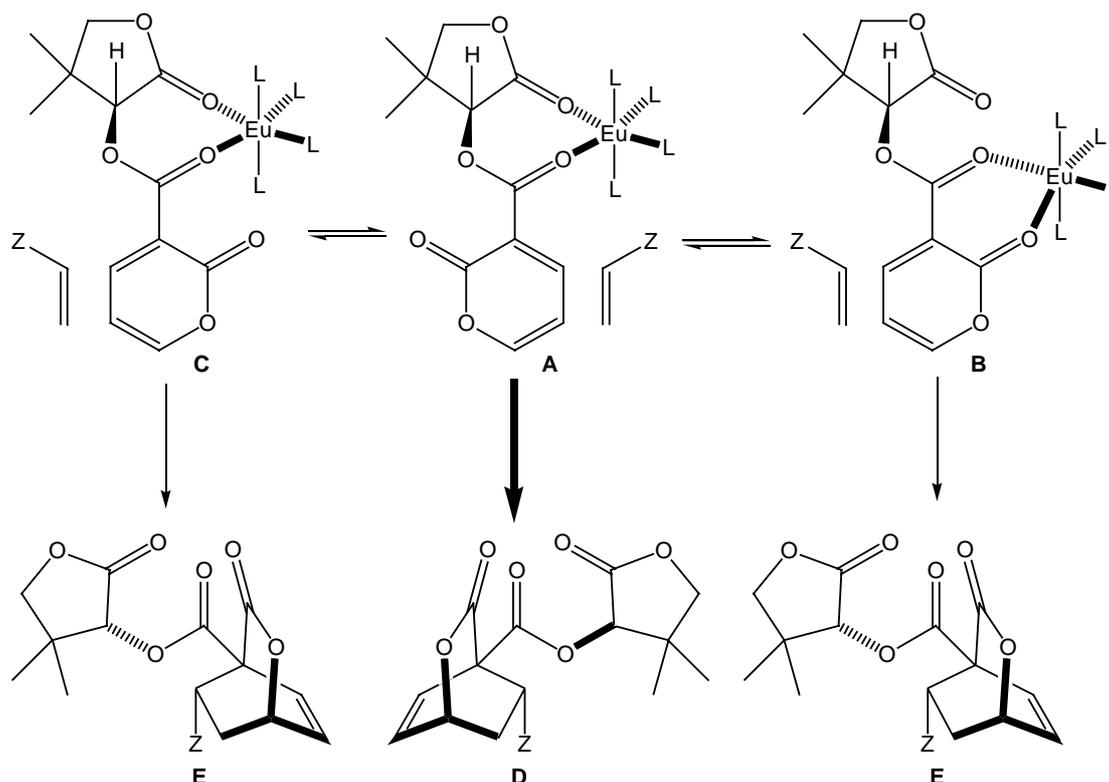


Figure 48

La complexation de **88d** au sel d'euprium génère trois complexes **A-C** dans lesquels la présence du métal assure la rigidité de la structure par la formation d'un cycle à 6 ou 7 chaînons. Dans le cas de **A**, le groupe méthyle pseudo-axial de la pantalactone bloque la face 3Re, 6Si du diène, de sorte que seul l'adduit **D** peut être produit. Le complexe **A** est plus réactif que le chélate **B**, autre intermédiaire possible. Cette différence de réactivité a été déduite de mesures cinétiques qui montrent que la 3-CMP (qui ne peut passer que par le complexe **B**) réagit au moins 6 fois moins vite que le dérivé de la pantalactone.

La structure **C**, quant à elle, est défavorisée par les interactions dipôles-dipôles entre groupes carbonyles. Ce schéma permet également d'expliquer l'obtention d'excès diastéréomériques élevés même avec un réactif de déplacement chimique achiral.

Le groupe de Posner a développé un système basé sur le lactate de méthyle dérivé de la 2-pyrone. Les premières expériences ont été effectuées avec des acides de Lewis achiraux et ont fourni des niveaux modestes de stéréocontrôle (33-60%). Un excès diastéroiomérique de 80% a été obtenu lorsque la réaction de Diels-Alder a été catalysée par du bromure de zinc à -50°C . En utilisant un acide de Lewis chiral tel que le $\text{Pr}(\text{hfc})_3$ afin d'induire une double induction asymétrique, le (S)-lactate de méthyle **93** réagit avec le benzylvinyléther **62** pour fournir le cycloadduit **94** correspondant avec un excellent rendement et 96 % de d.e. (Figure 49)⁴⁸.

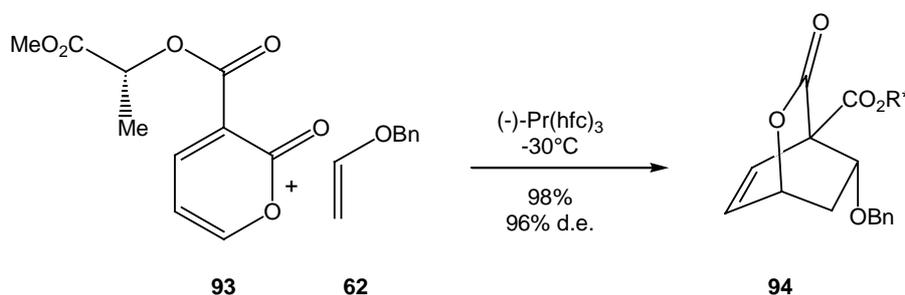


Figure 49

1.3.2.4.2.3 Élément contrôlant la stéréochimie sur le catalyseur

Le développement de catalyseurs asymétriques pour la réaction de Diels-Alder en vue de contrôler la stéréochimie absolue des produits présente certains avantages :

- Les étapes nécessaires à l'ancrage et à l'enlèvement des copules chirales sont évitées.
- La source de chiralité peut souvent être isolée et réutilisée.
- Parfois, il n'est pas nécessaire d'utiliser une quantité stœchiométrique d'agent chiral.
- De plus, de nombreux ligands chiraux et une large variété d'acides de Lewis sont aujourd'hui commercialisés; ce qui offre une panoplie de catalyseurs chiraux potentiels.

Des études menées dans notre laboratoire ont montré que l'utilisation de réactifs de déplacement chimique comme catalyseurs chiraux, tel que l' $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, ne donnait pas lieu à des excès énantiomériques intéressants.⁴⁹

⁴⁸ Posner, G.H.; Carry, J.-C.; Anjeh, T.E.N.; French, A.N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7012.

⁴⁹ Dr. Isabelle Chellé-Regnaut, Laboratoire de chimie organique, UCL, Prof Markó, **1996**

Catalyse utilisant des complexes organométalliques avec du binaphthol

Posner et son groupe ont développé un système basé sur l'utilisation du complexe titane/binol pour obtenir les bicycloadduits désirés **96** avec de hauts excès énantiomériques (Figure 50, Tableau 12)⁵⁰. Ce système a le désavantage de nécessiter 1,5 éq. de complexe pour obtenir de bons résultats.

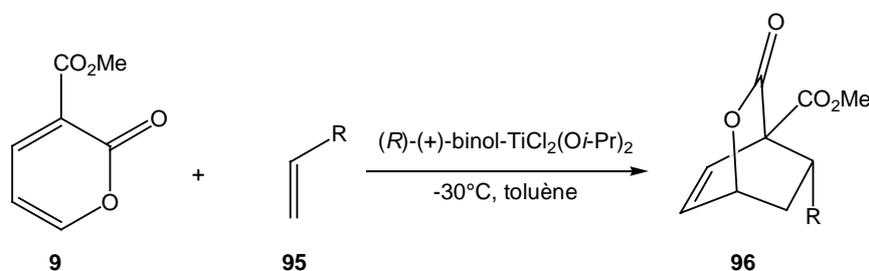


Figure 50

R	Ee (%)	Rdt. (%)
OTBS	92	59
OCH ₂ naph	93	83

Tableau 12

Kobayashi a développé un catalyseur à base de binol, de triflate d'ytterbium et d'une amine tertiaire pour la réaction de Diels-Alder à demande électronique normale (voir point 2.5.2.1)⁵¹.

⁵⁰ Posner, G.H.; Dai, H.; Bull, D.S.; Lee, J.K.; Eydoux, F.; Ishihara, Y.; Welsh, W.; Pryor, N.; Petr, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 671.

⁵¹ Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4535.

Notre laboratoire a particulièrement étudié ce complexe pour les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse de la 3-CMP. Une grande variété de vinyléthers ont été testés et ont donné les cycloadduits correspondants avec des excès énantiomériques variables. De meilleurs résultats sont cependant obtenus lorsque l'on utilise des vinylthioéthers comme diénophiles. (Figure 51, Tableau 13)⁵².

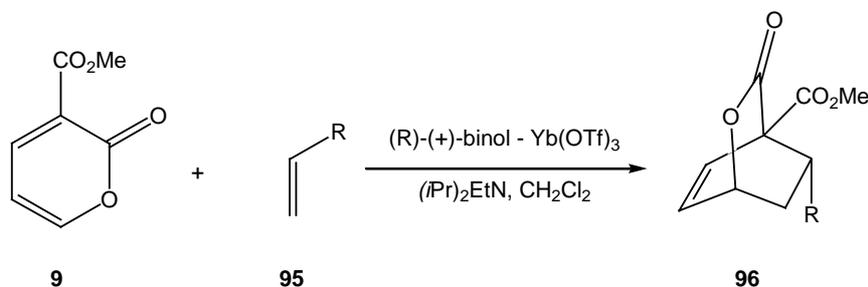


Figure 51

R	Ee (%)	Rdt. (%)
OEt	27	90
OBu	36	95
OBn	49	95
OC(Me) ₂ Ph	71	93
OCyclohexyl	82	91
OAdamantyl	85	97
SBu	57	70
SBn	72	93
SCyclohexyl	86	88
SPh	>95	91

Tableau 13

Il est important de remarquer que ces résultats sont obtenus avec une quantité catalytique de complexe chiral (0,1 éq.).

Dans cette réaction, la nature de l'amine, la présence de tamis moléculaire 4 Å et la température sont des paramètres qui influencent considérablement l'excès énantiomérique⁵³.

Les dérivés des lanthanides possèdent un nombre de coordination souvent élevé (les lanthanides peuvent avoir jusqu'à 12 ligands) et la présence d'additifs complexant achiraux peut altérer la structure du catalyseur et entraîner une variation de la sélectivité faciale. Ainsi, l'addition d'eau, de *t*-butanol ou de THF au complexe de Kobayashi augmente l'énantiosélectivité de la réaction de la 3-CMP avec divers diénophiles. Nos études ont montré

⁵² Markó, I.E.; Evans, G.R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2771 and Markó, I.E.; Evans, G.R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, 103, 295.

⁵³ Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Hachiya, I.; Araki, M. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 11623.

que les conditions optimales utilisent 5 à 10 équivalents de THF par ytterbium (Figure 52, Tableau 14).

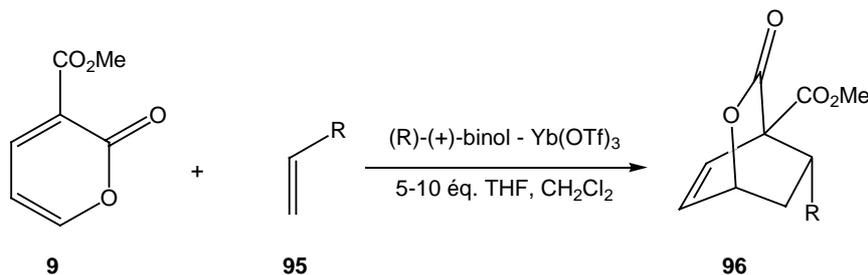


Figure 52

R	Ee(%)	Rdt. (%)
OBu	65	81
OCyclohexyl	96	90
SBu	74	85
SCyclohexyl	>95	67
SPh	>95	92

Tableau 14

Tous ces travaux d\u00e9montrent que des modifications mineures des conditions exp\u00e9rimentales peuvent entra\u00eener de grandes variations dans le contr\u00f4le de la st\u00e9r\u00e9ochimie absolue des cycloadditions de la 3-CMP et expliquent pourquoi ces manipulations sont souvent difficilement reproductibles.

1.4 Synth\u00e8se

Malgr\u00e9 leurs utilit\u00e9s synth\u00e9tiques, l'acc\u00e8s aux 2-pyrones n'est pas trivial. En effet, la synth\u00e8se des 2-pyrones substitu\u00e9es est souvent parsem\u00e9e d'emb\u00fbches et requiert g\u00e9n\u00e9ralement de nombreuses \u00e9tapes de synth\u00e8se *via* un pr\u00e9curseur non cyclique. Le plus grand d\u00e9savantage de toutes ces m\u00e9thodes de synth\u00e8ses est soit un faible rendement global, soit un manque de s\u00e9lectivit\u00e9⁵⁴.

La st\u00e9r\u00e9ochimie, la r\u00e9giochimie ainsi que la vitesse de r\u00e9action des cycloadditions impliquant les 2-pyrones d\u00e9pendent principalement de la nature et de la position des divers substituants du noyau pyranique. N'ayant utilis\u00e9 que la 3-carbom\u00e9thoxy-2-pyrone **9** au cours de ce doctorat, nous nous limiterons \u00e0 la description des synth\u00e8ses de pyrones substitu\u00e9es en position 3⁵⁵.

⁵⁴ Shengming, M. ; Shaohu, Y. ; Lintao, L.; Fenggang, T. *Organic Lett.*, **2002**, 4, 505

⁵⁵ Pour une description plus d\u00e9taill\u00e9e des autres pyrones, voir th\u00e8se de X. Franci, Laboratoire de chimie organique, UCL. Prom. Pr. Mark\u00f3, **2000**

La 3-bromo-2-pyrone **100** provient d'une série de bromation/déshydrobromation de la dihydro-2-pyrone **97**⁵⁶ (Figure 53).

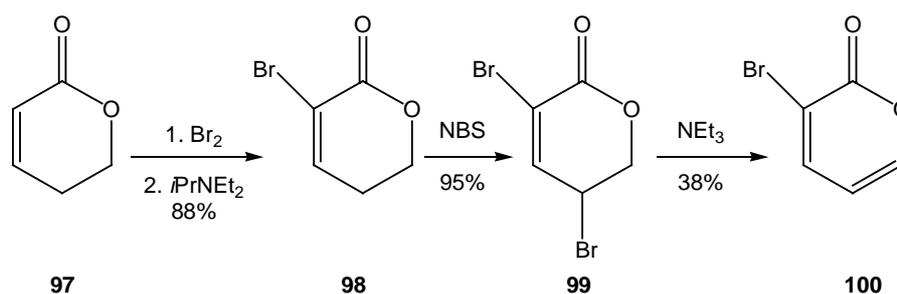


Figure 53

Comme décrit à la Figure 53, la 3-bromo-2-pyrone **100** provient de la 3,5-dibromopyrone **99**, elle-même synthétisée en plusieurs étapes. Plus récemment, une synthèse de **99** en une étape à partir de l'acide coumalique **101** commercial a été décrite dans la littérature⁵⁷ (Figure 54).

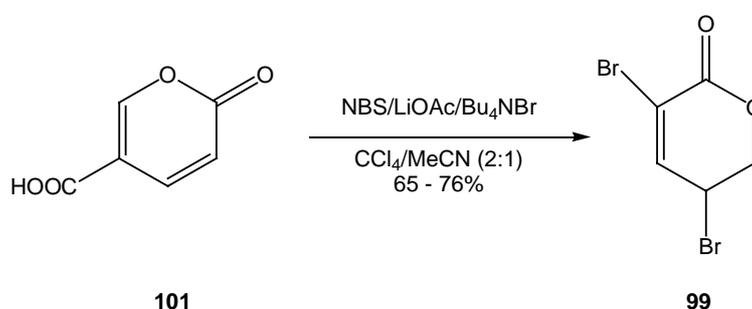


Figure 54

La 3-bromo-2-pyrone **100** est à l'origine de nombreuses 2-pyrones substituées en position 3. En général, la première transformation consiste en un échange halogène-métal et l'anion ainsi généré est ensuite capturé par addition de divers électrophiles^{58,59} (Figure 55).

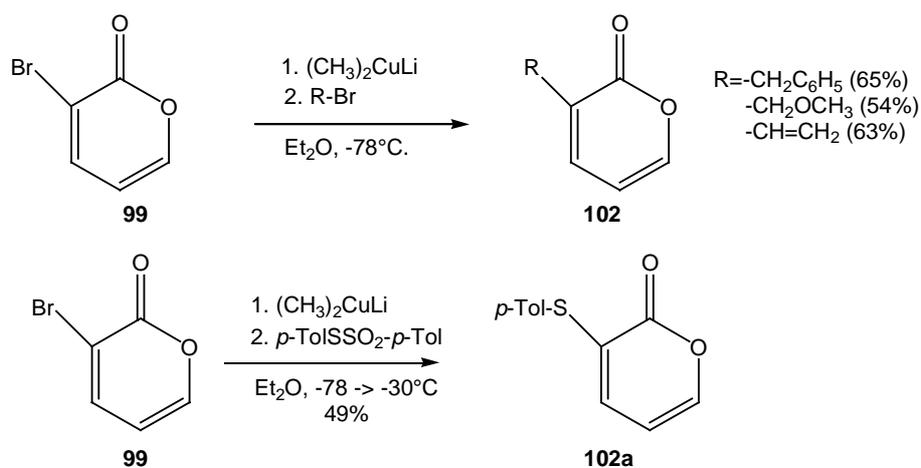


Figure 55

⁵⁶ Posner, G.H. ; Nelson, T.D. ; Kinter, C.M. ; Afarinkia, K. *tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5295

⁵⁷ Cho, C.G. ; Kim, Y.W. ; Lim, Y.K. ; Park, J.S. ; Lee, H. ; Koo, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 290

⁵⁸ Shusherina, N.P. ; Hakini, M.H. *J. Org. Chem. (URSS)* **1977**, 13, 854.

⁵⁹ Posner, G.H. ; Harisson, W. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 285, 27.

La 3-carbométhoxy-2-pyrone **9** (3-CMP) est synthétisée en deux étapes⁶⁰. La première consiste en la condensation du malonate de méthyle **104** sur le 1,1,3,3-tétraméthoxypropane **103** en présence de chlorure de zinc(II) dans l'anhydride acétique (Figure 56).

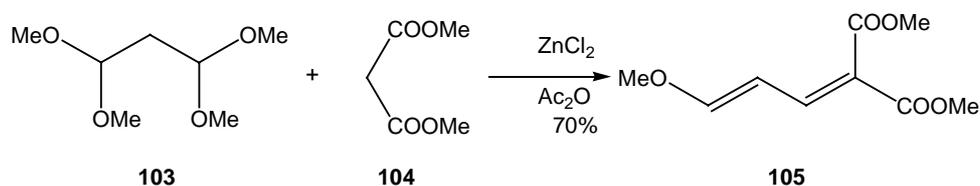


Figure 56

Le diène **105** ainsi obtenu est ensuite transformé en 3-CMP **9** au reflux de l'acide formique⁶⁰ (Figure 57).

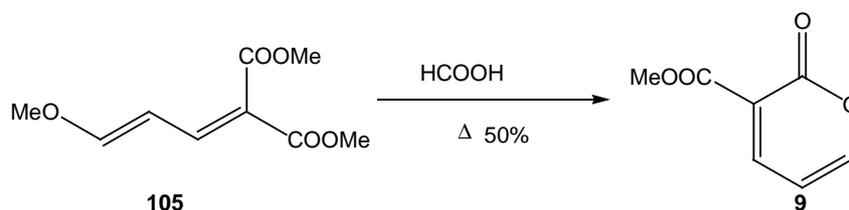


Figure 57

Malgré la rapidité de cette approche, les rendements restent modestes. Il faut remarquer que la 3-CMP **9** ainsi préparée est encore impure et une ou deux sublimations sont nécessaires pour l'obtenir avec une pureté satisfaisante. De plus, cette 3-CMP **9** est relativement instable et se dégrade au fil du temps même lorsqu'elle est conservée à froid. Cette instabilité nécessite que la 3-CMP **9** soit resublimer avant chaque utilisation.

⁶⁰ Windholz, T.B.; Peterson, L.H.; Kent, G.J. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1443.

2 Résultats et discussion

2.1 Introduction

Des études récentes effectuées dans notre laboratoire nous ont permis de découvrir un nouveau réarrangement radicalaire de la lactone bicyclique **107** (XR=SePh ou SPh)⁶¹. Cette lactone est facilement préparée à partir de la 3-carbométhoxy-2-pyrone (3-CMP) **9** et du séléniure de vinyle **106** *via* une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse largement développée au laboratoire (Figure 58). Les rendements de cette réaction pour différents diénophiles et différents catalyseurs sont décrits dans le Tableau 15.

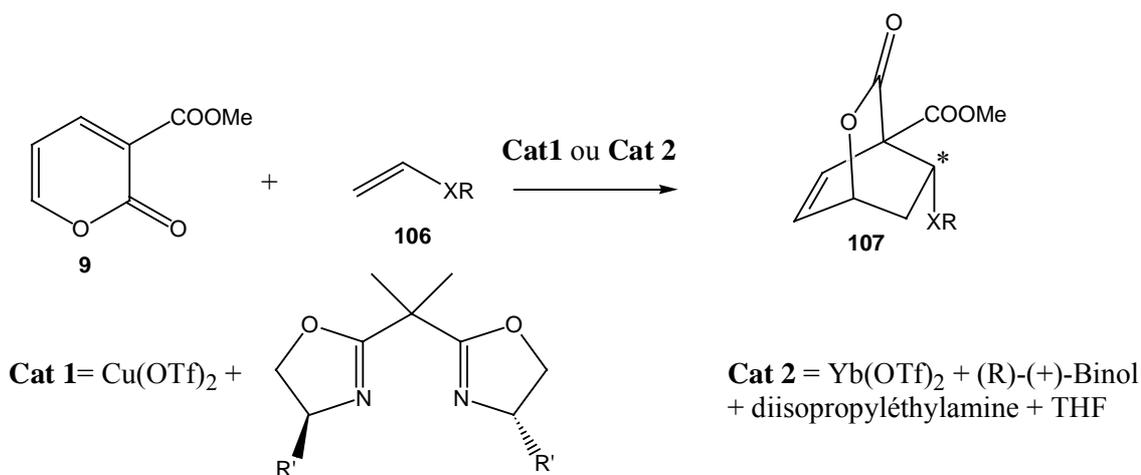


Figure 58

XR	Cat	Rdt. (%)	ee (%)	Configuration de C*
OBu	Cat 2	95	52	R
SPh	Cat 2	90	95	R
SPh	Cat 1 R'= <i>t</i> -but	0		
SePh	Cat 2	75	65	R
SePh	Cat 1 R'=Ph	90	56	S
SePh	Cat 1 R'= <i>t</i> -but	0		

Tableau 15

Lorsqu'on traite cette lactone **107** (XR=SPh ou SePh) par de l'hydrure de triphénylétain et de l'AIBN dans le benzène ou le toluène, il se produit un réarrangement conduisant à un mélange de lactones **108** et **109** avec un rapport de 14 : 1 en faveur de l'isomère **108** et un rendement de 68 %. Dans ces conditions, on isole également le composé **110** résultant de la réduction directe de l'adduit **107** (20%) (Figure 59 et Tableau 16).

⁶¹ Stuart Warriner, rapport de Post-doc, Pr. Markó, 1998.

Lorsque le *tris*-triméthylsilylsilane est utilisé à la place de l'hydrure de triphénylétain, la réaction suit un chemin légèrement différent. Dans ce cas, il est possible d'isoler une nouvelle lactone **112** avec de très bons rendements (95 %) au départ de la lactone **111**. Cette lactone se réarrange rapidement lorsqu'elle est mélangée avec de la silice dans le dichlorométhane et forme le composé **108** avec un rendement de 85 % (Figure 60, Tableau 16).

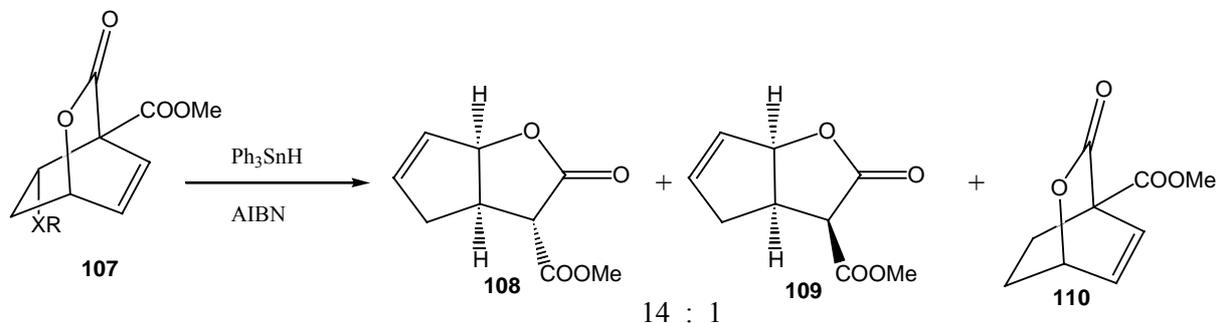


Figure 59

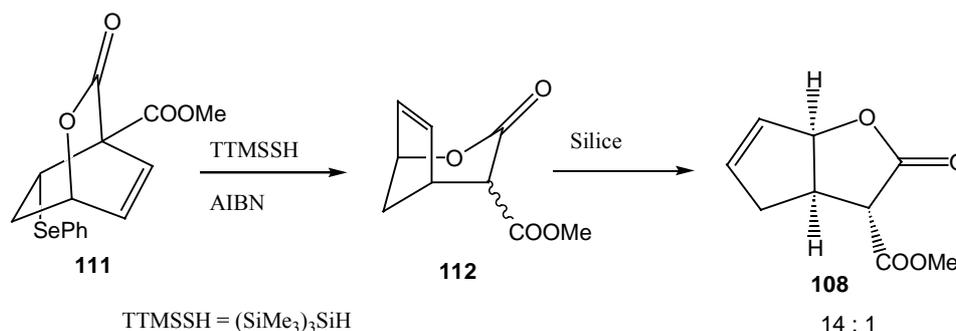


Figure 60

XR	Réactif	4 + 5 (Rdt %)
SPh	Ph ₃ SnH	68
SPh	TTMSH	0
SePh	Ph ₃ SnH	68
SePh	TTMSH	85

Tableau 16

Il est à remarquer que l'excès énantiomérique n'est aucunement altéré au cours de ces réarrangements. En effet, au départ de la lactone **111** possédant une pureté optique de 60 % ee, les composés réarrangés **108** et **112** sont obtenus avec le même excès énantiomérique.

Le mécanisme supposé de la réaction est décrit à la Figure 61. La rupture de la liaison carbone-sélénium conduit à la formation de l'intermédiaire radicalaire **113**. Ce radical peut cycliser intramoléculairement sur la double liaison C=C et former le cyclopropylméthylradical **114**. Ce dernier peut soit revenir en arrière, soit subir la rupture de l'autre liaison C-C du cyclopropane pour donner le radical **115** situé au pied des fonctions carbonyles et stabilisé par celles-ci. Ce nouveau radical peut alors capturer un atome d'hydrogène de l'agent radicalaire (le silane ou l'hydrure d'étain) et fournir ainsi le composé **112**. Celui-ci peut être isolé dans le cas où le réducteur est le silane. Cet intermédiaire **112** peut s'ouvrir sous catalyse acide pour fournir le carbocation allylique **116** qui, par refermeture de l'hydroxyle sur le centre électrophile C₃, forme le composé bicyclique fusionné **108**. Lors de l'utilisation de Ph₃SnH, le produit secondaire de cette réaction : Ph₃SnSePh est un acide de Lewis suffisamment puissant que pour catalyser la transformation de **112** en **108**. La lactone **112** ne peut donc être isolée dans ces conditions.

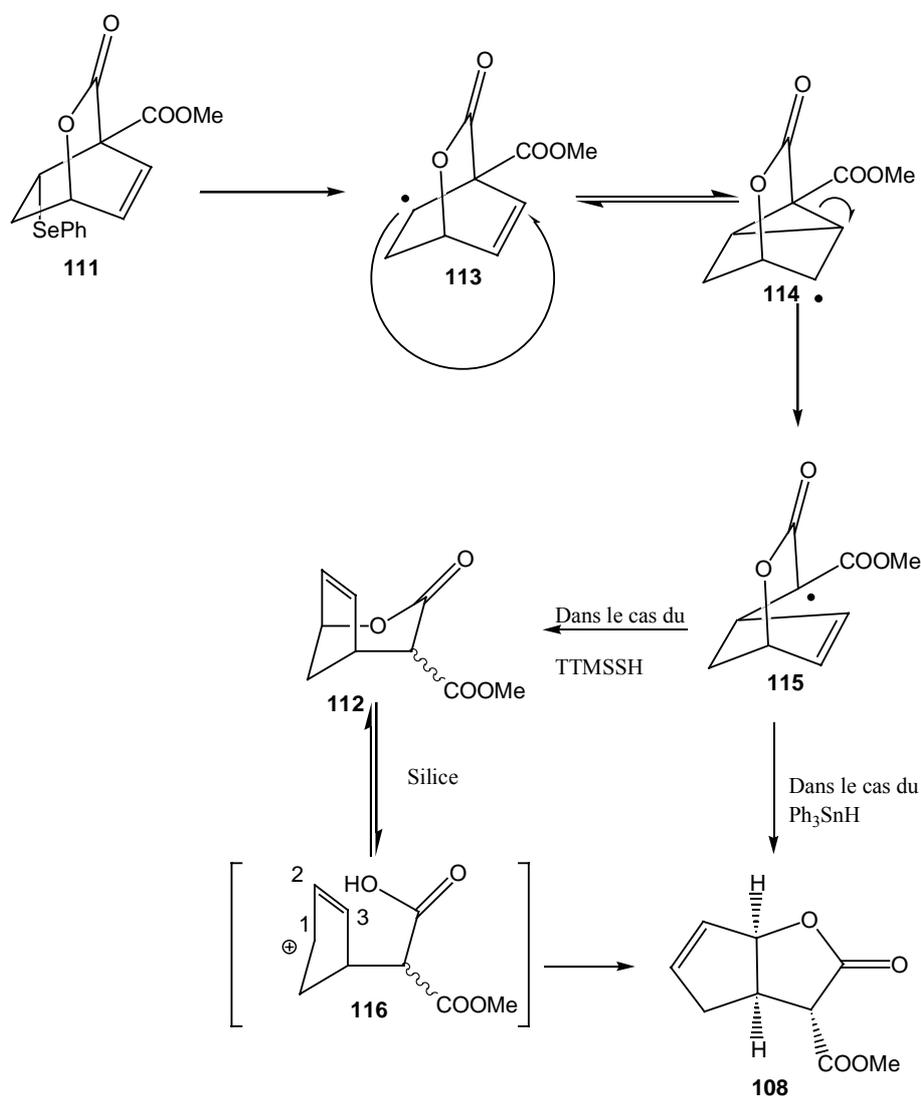
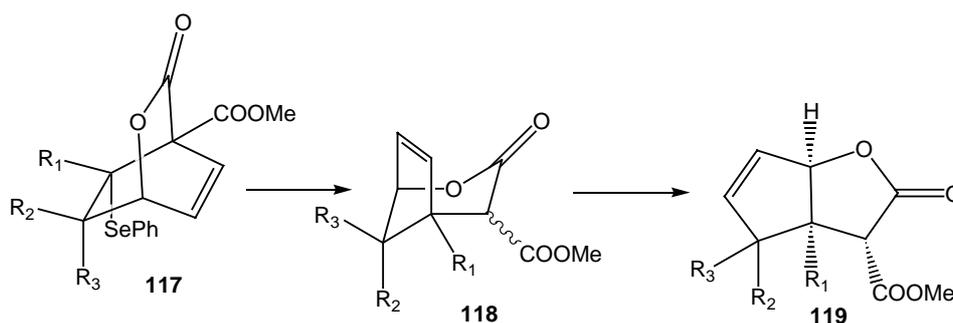


Figure 61

2.2 Objectifs :

Au cours de ce doctorat, nous allons tenter de réitérer ces réarrangements et d'élargir leur champ d'application à des composés plus substitués (Figure 62). Nous tenterons également de synthétiser le (*Z*)-1-phénylséléno-3-méthoxypropène et de l'utiliser comme diénophile dans la réaction de Diels-Alder avec la 3-CMP. Nous envisagerons d'effectuer ces réarrangements sur les divers composés **117a** à **117d** afin d'étudier la stéréosélectivité de ces réactions. Enfin, le réarrangement de **117d** sera utilisé comme étape-clé dans une nouvelle approche vers la lactone de Corey. Ces derniers résultats seront présentés dans le chapitre consacré aux prostaglandines (chapitre 3).



- a $R_1 = \text{Me}$ $R_2 = R_3 = \text{H}$
- b $R_2 = \text{Me}$ $R_1 = R_3 = \text{H}$
- c $R_3 = \text{Me}$ $R_1 = R_2 = \text{H}$
- d $R_3 = \text{MeOP}$ $R_1 = R_2 = \text{H}$

Figure 62

2.3 Synthèse du diène : la 3-CMP

Comme décrit précédemment, la 3-carbométhoxy-2-pyrone **1** peut être synthétisée selon le mode opératoire décrit par Peterson⁶².

L'intermédiaire diénique **105** est obtenu par réaction entre le tétraméthoxypropane **103** et le malonate de diméthyle **104**, catalysée par du chlorure de zinc (II), au reflux de l'anhydride acétique. Après élimination du solvant sous pression réduite, le produit **105** est distillé rapidement sous haut vide (0,3 mm Hg) et est obtenu avec 85 % de rendement (Figure 63).

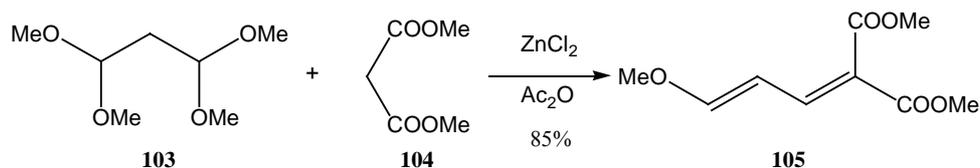


Figure 63

La 3-CMP **9** est ensuite préparée par cyclisation du diène **105** au reflux de l'acide formique. Après distillation de la mélasse noire obtenue, le solide jaune isolé est sublimé. On obtient ainsi la 3-CMP **9**, sous la forme d'un solide blanc, avec 56 % de rendement (Figure 64).

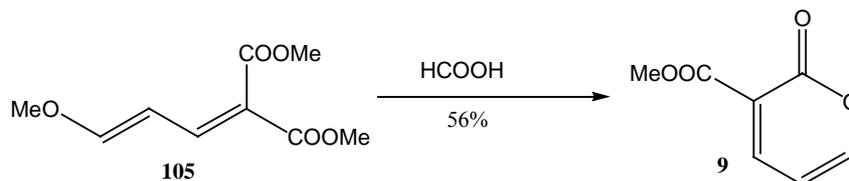


Figure 64

⁶² Windholz, T.B.; Peterson, L.H.; Kent, G.J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1443.

2.4 Synthèse des diénophiles

Les diénophiles **122**, **125** et **128** sont préparés par réaction du diphenyldiséniure avec les réactifs de Grignard, **121**, **124**, **127**, préparés au départ des bromures **120**, **123** et **126** correspondants et de magnésium métallique. Les bromures **120** et **123** étant en mélange *cis-trans*, on obtient toujours un mélange d'isomères **122** et **125** dont l'un est majoritaire. Les rendements de ces réactions sont repris dans la Figure 65.

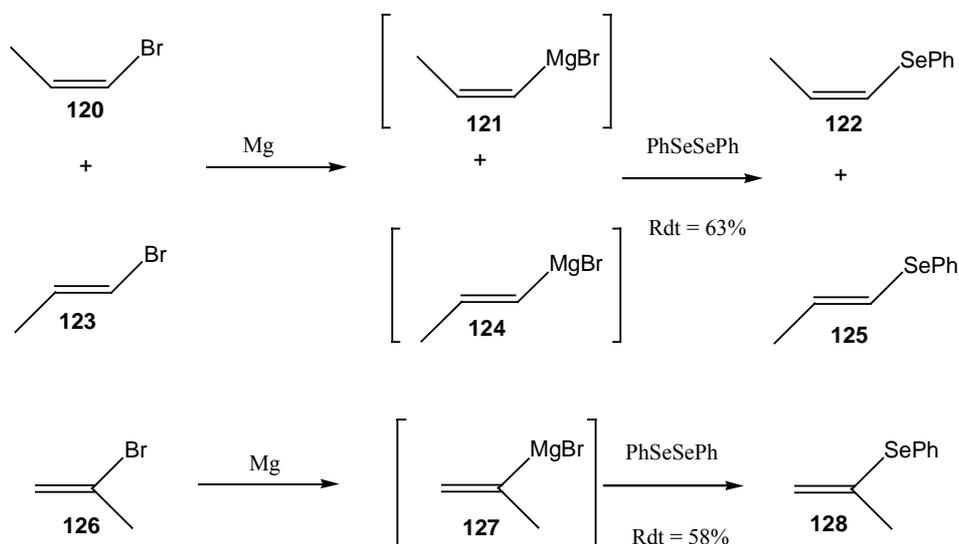


Figure 65

2.5 Cycloadditions de Diels-Alder :

Les lactones bicycliques sont obtenues par cycloaddition de Diels-Alder entre la 3-CMP **9** et les diénophiles préparés au point 2.4 (Figure 66).

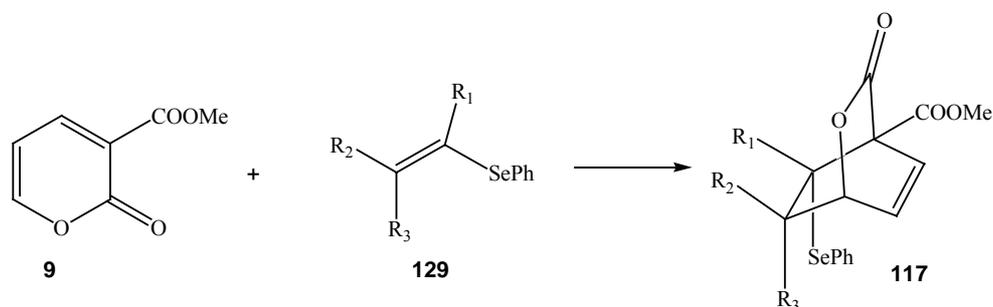


Figure 66

Nous avons tout d'abord tenté de réitérer les résultats du Dr. Warriner. Pour ce faire, le phénylvinylyséniure **130** est mis en présence de la 3-CMP **9** en présence du catalyseur de Evans (triflate de cuivre et bisoxazoline). Les résultats obtenus sont présentés à la Figure 67.

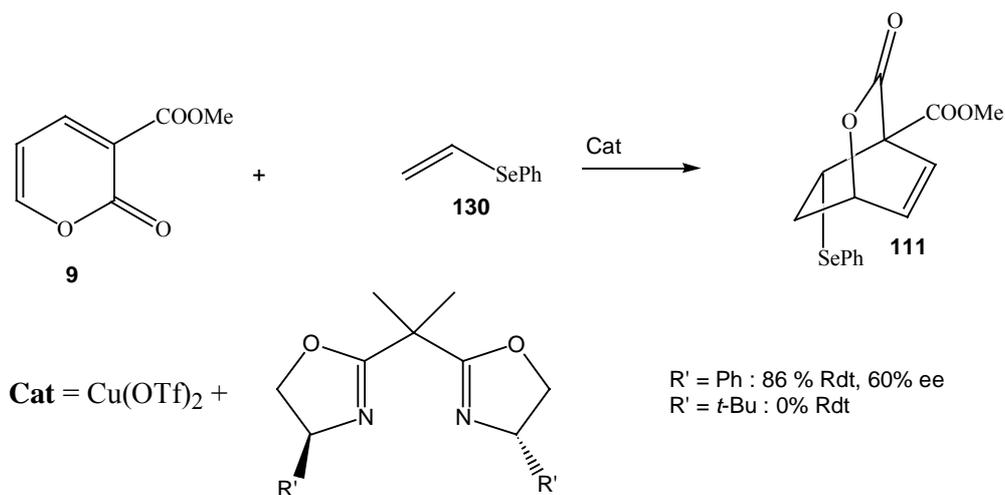


Figure 67

Les résultats obtenus sont tout à fait comparables aux résultats du Dr Warriner présentés au point 2.1.

Nous avons alors tenté d'appliquer les mêmes conditions au mélange de diénophiles *cis-trans* **122** et **125**. Toutefois, seul le composé *cis* **122** subit la réaction de Diels-Alder et conduit au composé bicyclique **117c** correspondant avec 19 % de rendement (Figure 68).

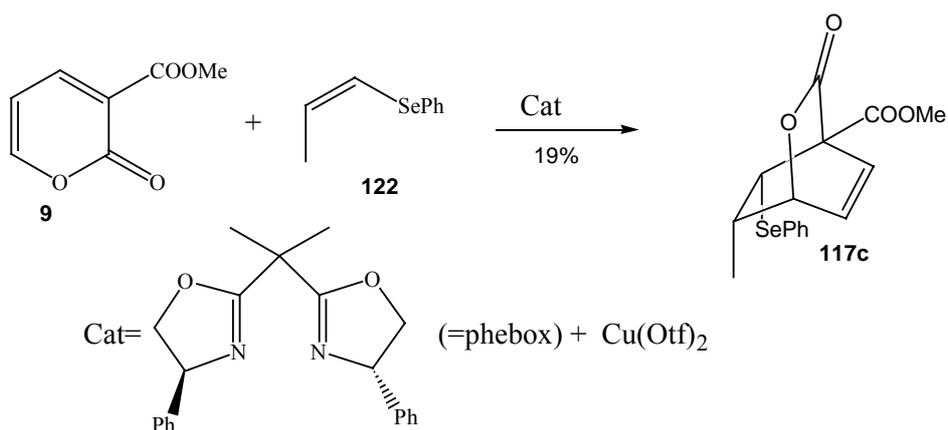


Figure 68

L'adduit bicyclique **117c** ainsi obtenu a été recristallisé et soumis à une étude de diffraction des rayons X. La structure de **117c** est présentée à la Figure 69.

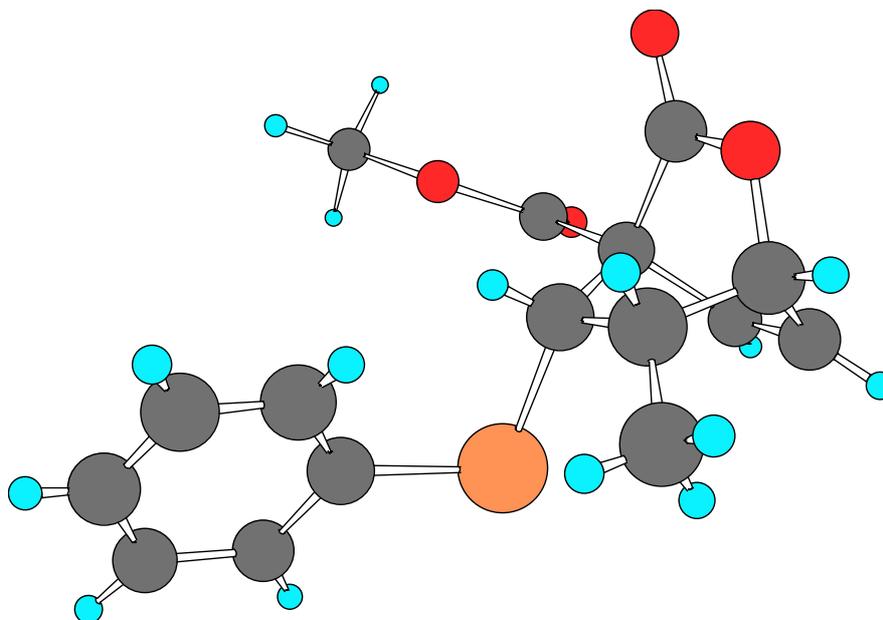


Figure 69

Jamais le diénophile *trans* **125** ne nous a conduit au produit bicyclique **117b** (Figure 70). Nous avons alors étudié d'autres systèmes catalytiques présentés dans le Tableau 17. Hélas, ces essais se sont tous soldés par un échec.

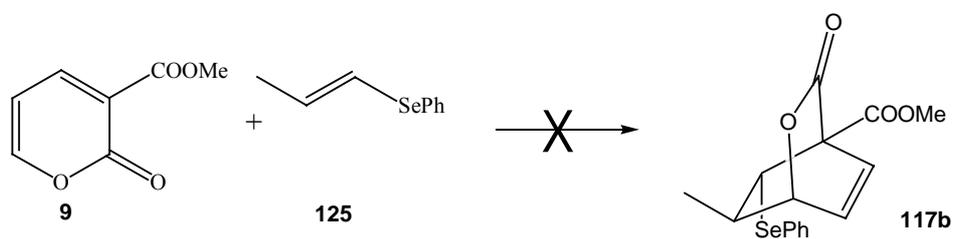


Figure 70

Diénophile	Cat	Conditions	Rdt.
<i>cis + trans</i>	Phebox + Cu(OTf) ₂	t.a., 1 nuit, DCM	20% <i>cis</i> .
<i>cis + trans</i>	Phebox + Yb(OTf) ₃	t.a., 1 nuit, DCM	0%
<i>trans</i>	Phebox + Cu(OTf) ₂	t.a., 1 nuit, DCM	0%
<i>cis + trans</i>	Eu(hfc) ₃	t.a., 1 nuit	0%

Tableau 17

De même, le 2-phénylsélenopropène **128** n'a jamais réagi en réaction de Diels-Alder sous ces conditions catalytiques (Figure 71).

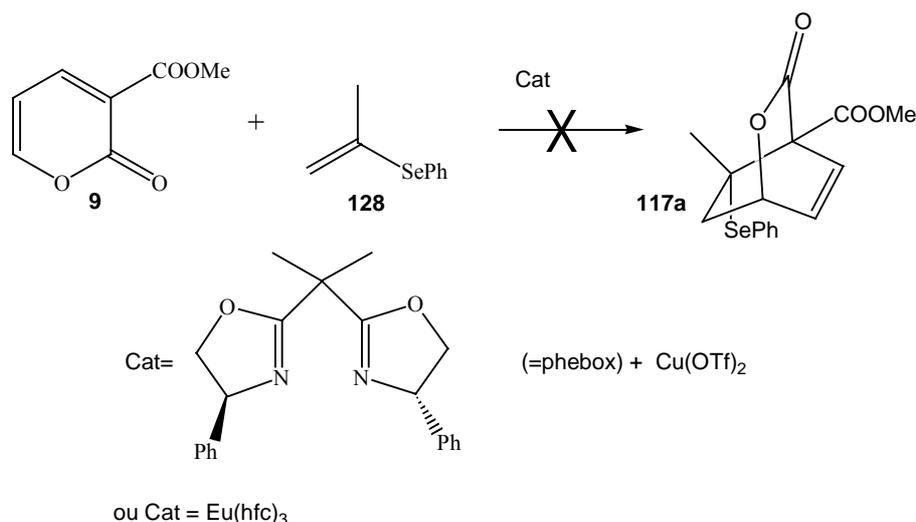


Figure 71

En vue d'obtenir les lactones désirées, nous nous sommes tournés vers une autre technique d'activation des réactions de Diels-Alder : la haute pression.

2.5.1 Réactions de Diels-Alder sous haute pression

2.5.1.1 Théorie de la haute pression

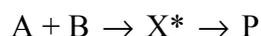
La haute pression est une méthode qui permet, entre autre, d'accélérer les réactions de Diels-Alder⁶³. La pression a deux effets sur les réactions de Diels-Alder : un effet thermodynamique et un effet cinétique.

L'effet thermodynamique peut être décrit par l'influence de la pression sur la constante d'équilibre de la réaction :

$$\left(\frac{\partial \ln K}{\partial P} \right)_T = -\frac{\Delta V}{RT}$$

où ΔV est la différence de volume entre les réactifs A et B et le produit P. Ce ΔV étant négatif, la pression a un effet très favorable sur l'équilibre de la réaction.

L'effet cinétique de la pression peut être décrit en utilisant la théorie des états de transition. Pour une réaction en phase liquide :



⁶³ a) Evans, M.G.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* **1935**, *31*, 875 ; b) Asano, T.; Le Noble, W.J. *Chem. Rev.* **1978**, *4*, 407.

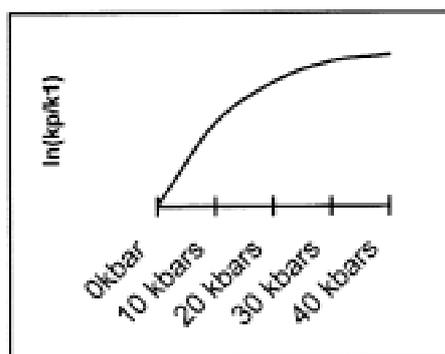
la constante de vitesse k est donnée par :

$$k = \frac{kT}{h} K^* = \frac{kT}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^*}{RT}\right)$$

et son évolution en fonction de la pression par :

$$\left(\frac{\partial \ln k}{\partial P}\right)_T = -\frac{\Delta V^*}{RT}$$

où k et h sont les constantes de Boltzmann et de Planck, K^* la constante d'équilibre de formation de l'intermédiaire réactionnel au départ de A et B, ΔG^* et ΔV^* les variations d'énergie libre d'activation et le volume partiel d'activation associé à cette formation. Dans la pratique, ΔV^* diminue avec la pression. En effet, lorsqu'on comprime le liquide qui contient A et B, on diminue le volume occupé par ces molécules. Le volume occupé par l'intermédiaire réactionnel X^* est beaucoup moins compressible, si bien que $V_{X^*} - V_{A+B}$ tend vers une valeur très faible⁶⁴ aux très fortes pressions. De plus, la viscosité des solvants augmente considérablement avec la pression au point de pouvoir limiter la vitesse des réactions par contrôle de la diffusion. On n'observe donc pas une augmentation linéaire du logarithme népérien de la vitesse avec la pression, mais bien une courbe tendant vers l'horizontale. Un exemple typique de ce phénomène est illustré à la figure suivante, où l'asymptote horizontale n'est pas encore atteinte.



Graphique 1 : $\ln(k_2/k_1)$ vs P

Figure 72

La plage de pression la plus intéressante en chimie organique se situe entre 1 et 20 Kbars, où les constantes de vitesse augmentent le plus vite. Cette augmentation dépend en premier lieu du ΔV^* . Il est compris entre -20 et -50 cm³/mole pour les réactions de Diels-Alder intermoléculaires, avec une moyenne de -35 cm³/mole. Les cycloadditions de Diels-Alder intramoléculaires ont des valeurs légèrement inférieures, comprises entre -20 et -35 cm³/mole.

⁶⁴ Pour plus d'information sur la haute pression, voir : Matsumoto, K.; Acheson, M.R. *Organic Synthesis at High Pressures*, Wiley, New-York, 1991.

2.5.1.2 Réactions des diénophiles séléniés

Lorsqu'on traite le mélange de composés *cis* **122** et *trans* **125** (1 : 2), avec la 3-CMP **9** à 45°C sous une pression de 15 kbar, pendant deux jours, on obtient un mélange (3 : 5) des adduits **117c** et **117b** avec un rendement de 60 %. Malgré de nombreux essais de recristallisation, il ne nous a pas été possible de séparer ces deux isomères.

Les mêmes conditions de pression appliquées au composé **128** conduisent à la lactone bicyclique **117a** avec un rendement de 80 % (Figure 73). Grâce à l'utilisation de la technique de haute pression, nous avons pu obtenir ces bicycles racémiques avec de bons rendements. Nous pouvons maintenant nous consacrer à l'étude de leur réarrangement radicalaire.

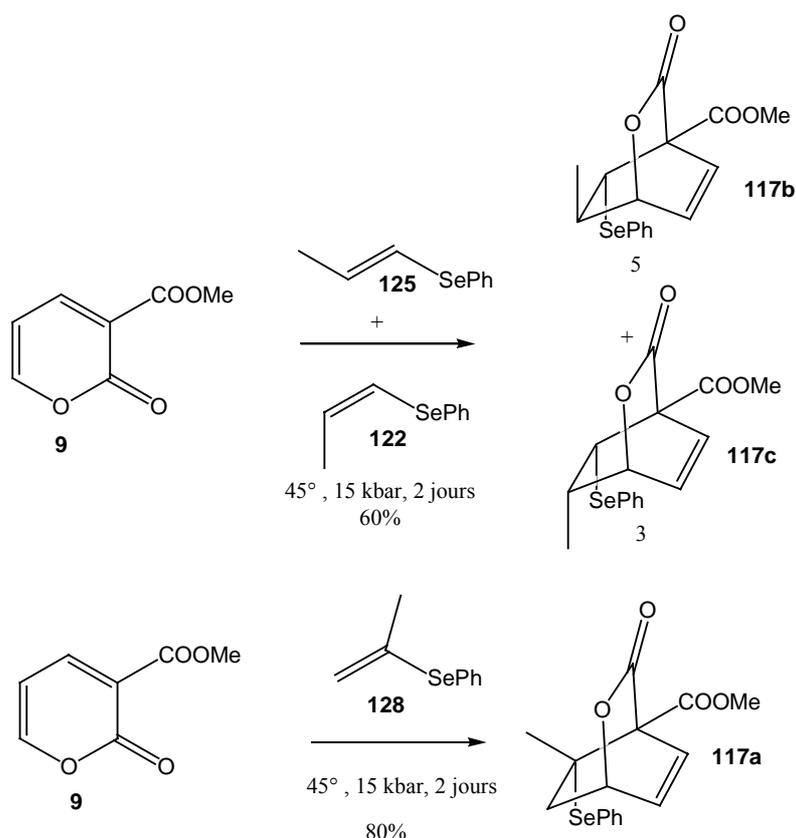


Figure 73

Cependant, afin de pouvoir obtenir ces adduits de Diels-Alder de manière énantiosélective, nous nous sommes investis dans la recherche d'un autre système catalytique asymétrique. En effet, ces réarrangements s'effectuant sans érosion de la stéréochimie absolue, il serait important de pouvoir obtenir ces lactones bicycliques de façon énantiosélective.

Nos recherches se sont basées tout d'abord sur les résultats obtenus précédemment au laboratoire, ensuite, nous nous sommes concentrés sur l'utilisation d'autres métaux non encore étudiés dans notre laboratoire.

2.5.2 Réactions de Diels-Alder catalysées par des métaux

2.5.2.1 La saga de l'Yb(OTf)₃

Nos recherches se sont d'abord concentrées sur les résultats antérieurs obtenus avec le catalyseur composé de triflate d'ytterbium, de binaphtol (binol) et d'une amine tertiaire. Ce système a été découvert par Kobayashi qui l'a appliqué avec succès à des réactions de Diels-Alder à demande électronique normale sur le cyclopentadiène **131**⁶⁵ (Figure 74).

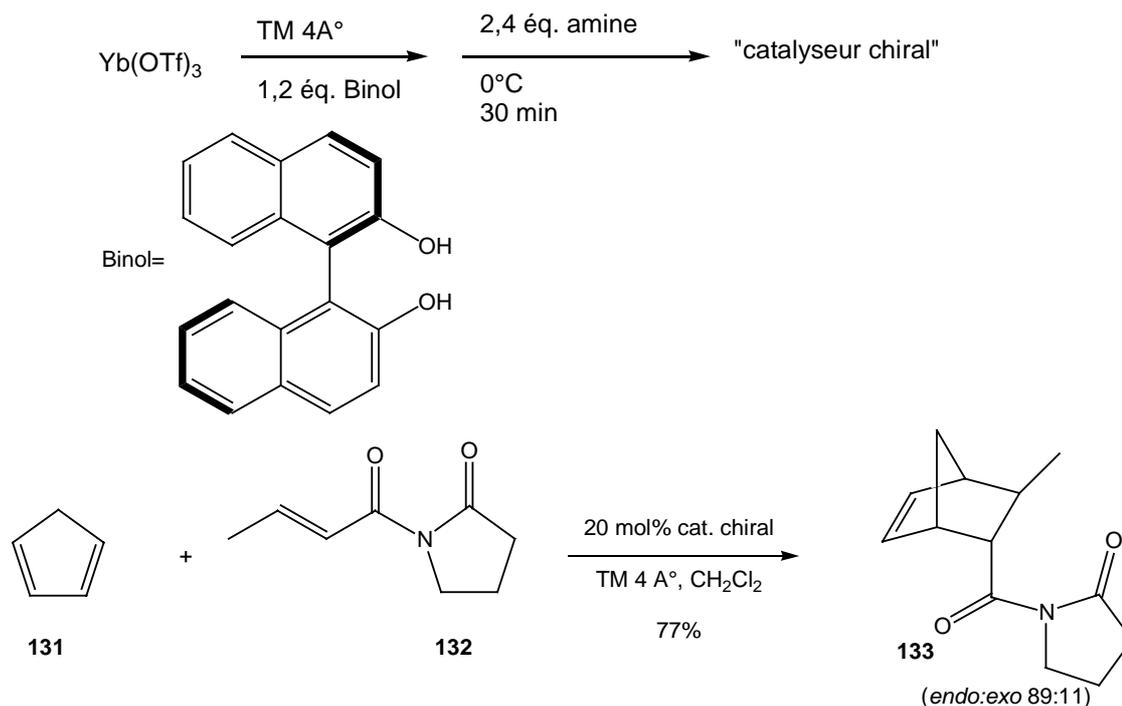


Figure 74

Dans cette réaction, la nature de l'amine, la présence de tamis moléculaire et la température sont des paramètres qui influencent considérablement l'excès énantiomérique. Il est de 95% lorsque la *cis*-triméthylpipéridine est utilisée à 0°C.

La catalyseur de Kobayashi complexe les diénophiles possédant une fonction de type 1,3-dicarbonyle. Ceci a pour effet d'une part de diminuer l'énergie de la LUMO du diénophile, facilitant ainsi la réaction de Diels-Alder à demande électronique normale, et d'autre part, de rigidifier la structure et de bloquer ainsi une des faces énantiotopiques conduisant à une approche du diène.

La 3-carbométhoxy-2-pyrone possédant également un système 1,3-dicarbonyle, nous avons pensé à appliquer ce type d'acides de Lewis chiraux afin de catalyser les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse impliquant ce diène et divers diénophiles riches en électrons. Dans ce cas, le catalyseur a pour effet de diminuer l'énergie de la LUMO du diène, facilitant ainsi la cycloaddition tout en permettant une discrimination faciale de ce même diène.

⁶⁵ Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4535.

Le Dr. Isabelle Chellé a étudié plus en détail ce système durant son stage dans notre laboratoire. L'utilisation du catalyseur de Kobayashi dans les réactions à demande électronique inverse impliquant la 3-CMP n'a tout d'abord pas donné lieu à des énantiosélectivités particulièrement élevées. Chacun des paramètres réactionnels a dû être étudié et optimisé. La réaction témoin utilisée par le Dr. Chellé utilise la 3-CMP **9** et le butylvinyléther **66** dans les conditions de Kobayashi (Figure 75)⁶⁶.

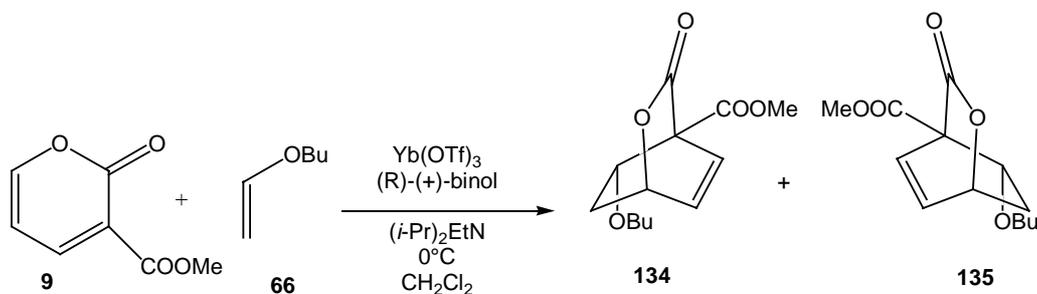


Figure 75

Après de nombreux essais infructueux, le Dr Chellé a obtenu un excès énantiomérique de 36 % pour le composé cyclisé en faveur de l'énantiomère **135**.

De nombreux paramètres tels que le choix du solvant, le temps d'agitation des réactifs, le choix de l'amine, ... ont été variés de manière exhaustive. Malheureusement, tous ces résultats se sont montrés très difficile à reproduire lorsque nous avons tenté de les réitérer en utilisant la même réaction de référence et ce, dans les mêmes conditions générales :

- Le DCM utilisé est distillé sur hydrure de calcium après traitement à l'acide sulfurique sauf si mentionné autrement.
- Le triflate d'ytterbium et le binol sont dissous dans 1 ml de DCM à 0°C .
- La diisopropyléthylamine, distillée sur CaH_2 , est ajoutée directement à 0°C .
- Le mélange est agité 15 minutes à 0°C .
- La 3-CMP est ajoutée en solution dans 1 ml de DCM à 0°C .
- La solution est agitée 1 h à 0°C .
- Le butylvinyléther est ajouté en une fois.
- On laisse la température remonter à t.a. et le mélange réactionnel est agité une nuit à t.a.
- Work-up : le mélange est concentré et purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (solvant : DCM).
- ee's déterminés par RMN ^1H en présence d' $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (10 mg d'adduit **134/135** dissous dans 0,5 ml de CDCl_3 + 15 mg d' $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ dissous dans 0,3 ml de CDCl_3). Le pic du méthyle de l'ester est utilisé pour le calcul ($[\text{aire}_2 - \text{aire}_1] / [\text{aire}_1 + \text{aire}_2]$). A titre d'exemple, un spectre de l'adduit **134/135** est présenté à la Figure 76 . Et un spectre de l'adduit **134/135** + $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ est présenté à la Figure 77.

⁶⁶ Chellé Isabelle, rapport post-doc, Laboratoire du Prof. Markó, 1994-1996.

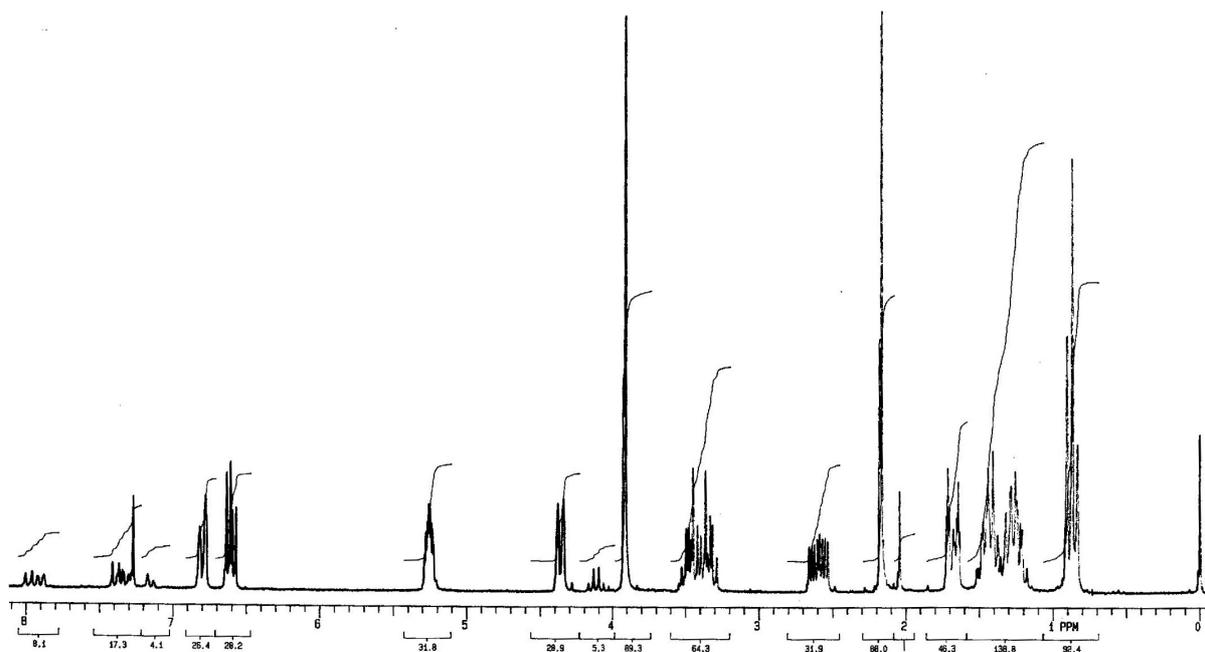


Figure 76

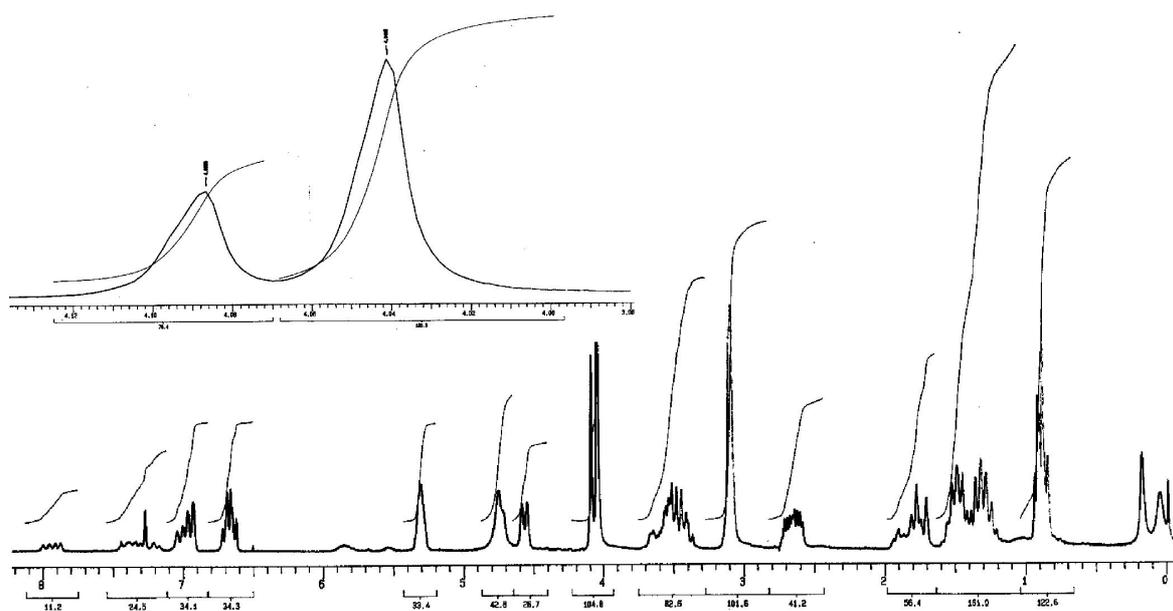


Figure 77

2.5.2.1.1 Influence de la source d' $\text{Yb}(\text{OTf})_3$

Nous avons tout d'abord réitéré cette réaction en utilisant le même triflate d'ytterbium que le docteur Chellé. Le rendement de la réaction est toujours supérieur à 90 %. Malheureusement, les ee's n'ont jamais atteint des niveaux satisfaisants (Tableau 18) et ce, même après recristallisation du triflate d'ytterbium (Tableau 18, entrée 2). Nous avons alors synthétisé du triflate d'ytterbium à partir d'oxyde d'ytterbium. Pour ce faire, une solution d'acide triflique à 50 % (vol. : vol.) dans l'eau est ajoutée goutte à goutte à de l'oxyde d'ytterbium. La solution est chauffée au reflux jusqu'à obtention d'une solution limpide et incolore. Le triflate d'ytterbium cristallise avec 81 % de rendement lors du refroidissement (Figure 78).

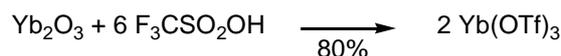


Figure 78

En utilisant ce triflate d'ytterbium frais, nous avons réussi à obtenir des excès énantiomériques allant jusqu'à 20 % (entrées 6 et 7). Malheureusement, ces résultats se sont montrés très difficile à reproduire et ce, même en utilisant de la 3-CMP sublimée, sublimée deux fois de suite (entrée 8) ou du butylvinyléther fraîchement distillé (entrée 9).

Entrée	Source $\text{Yb}(\text{OTf})_3$	ee (%)	Remarques
1	Dr Chellé Isabelle	0	
2	Dr Chellé Isabelle (recrist.)	0	
3	Dr Chellé Isabelle	5	DCM distillé sur anhydride propionique puis sur CaH_2
4	Dr Chellé Isabelle	0	3-CMP sublimée et éther purifié par distillation horizontale
5	Ce travail	0	
6	Ce travail	20	3-CMP sublimée
7	Ce travail	20	3-CMP sublimée
8	Ce travail	0	3-CMP sublimée 2 fois
9	Ce travail	0	3-CMP sublimée 2 fois et éther purifié par distillation horizontale

Tableau 18

Nous avons alors pensé que le problème provenait peut être du binol qui pouvait s'être hydraté au cours du temps. L'excès énantiomérique du binol a été vérifié par HPLC chirale (Colonne AS1, Ethanol/Hexane : 7/93, 1ml/min, $\lambda=254$ nm).

Nous avons également refait un test avec du binol commercial optiquement pur (Tableau 19, entrée 1). Malheureusement, l'adduit **134/135** obtenu est racémique.

Ensuite, nous avons tenté de réitérer cette cycloaddition avec du triflate d'ytterbium commercial provenant de différentes sources (Tableau 19).

Entrée	Source Yb(OTf) ₃	ee (%)
1	Ce travail	5
2	Fluka	5
3	Strem	0
4	Rhodia, Yb(OTf) ₃ .8,3H ₂ O	0
5	Rhodia, Yb(OTf) ₃ .4,9H ₂ O	0
6	Rhodia, Yb(OTf) ₃ .4H ₂ O	0
7	Rhodia, Yb(OTf) ₃ .H ₂ O	0
8	Aldrich	35

Tableau 19 : Binol commercial, variation de la source d'Yb(OTf)₃

Comme le montre l'entrée 8 du Tableau 19, un bon excès énantiomérique est obtenu lorsque l'on utilise l'ytterbium provenant de chez Aldrich. En effet, toutes conditions égales, seule cette source de métal nous a fourni l'adduit recherché avec un excès énantiomérique de 35 %. Afin de démontrer que le binol n'était pas la cause des échecs précédents (Tableau 18), nous avons utilisé le triflate d'ytterbium de Aldrich avec le binol utilisé au cours de nos premiers essais. Dans ces conditions, nous avons obtenu **134/135** avec un excès énantiomérique de 31 %, tout à fait comparable avec ceux obtenus avec le binol commercial. C'est donc le triflate d'ytterbium d'Aldrich que nous utiliserons pour la suite de nos expériences et qui servira d'échantillon de référence.

2.5.2.1.2 Influence du tamis Moléculaire

Le Dr Chellé a montré que les excès énantiomériques obtenus lors de la réaction de Diels-Alder entre la 3-CMP et le butylvinyléther, catalysée par le complexe de type Kobayashi ne varient pas si du tamis moléculaire 4Å est ajouté au mélange réactionnel⁶⁶. Nous avons effectué une réaction dans nos conditions de référence avec du tamis moléculaire et nous avons obtenu un excès énantiomérique de 34 %, preuve que le tamis moléculaire n'altère pas le résultat.

2.5.2.1.3 Influence du solvant

Le dichlorométhane, utilisé comme solvant jusqu'ici, avait été traité à l'acide sulfurique avant d'être distillé sur hydrure de calcium. Cette opération étant fastidieuse et assez longue, nous avons décidé d'effectuer une réaction test en utilisant une autre forme de purification du dichlorométhane. Celui-ci est distillé une première fois sur anhydride propionique et le distillat ainsi obtenu est redistillé sur hydrure de calcium. La cycloaddition de Diels-Alder entre **9** et **66**, réalisée dans ce dichlorométhane nous a fourni le composé bicyclique **134/135** avec 30 % d'excès énantiomérique (Tableau 20, entrée 2). La différence n'étant pas significative, nous avons utilisé ce système de purification du dichlorométhane par la suite. Etant donné le nombre de coordination élevé que peuvent atteindre les lanthanides (le plus souvent, 7, 8, 9 et jusqu'à 12 ligands), l'ajout d'additifs complexants achiraux peut entraîner un changement de configuration du complexe catalytique et conduire à une variation de la sélectivité faciale. Le Dr Chellé a montré que des variations de l'excès énantiomérique se produisaient lorsqu'on ajoutait un cosolvant coordinant tel que le THF (addition directement après la diisopropyléthylamine). Le meilleur résultat obtenu étant de 65 % lorsque 5 éq. de

THF par rapport à l'ytterbium sont ajoutés⁶⁶. Nous avons donc tenté de reproduire ces observations.

Entrée	Solvant	ee (%)
1	DCM traité à l'H ₂ SO ₄	35
2	DCM distillé sur anhydride propionique	30
3	Entrée 2 + 5éq. THF	0
4	Entrée 2 + 10éq. THF	37
5	Entrée 2 + 15éq. THF	52
6	Entrée 2 + 20éq. THF	18
7	Entrée 2 + 50éq. THF	32

Tableau 20

De grosses variations d'excès énantiomériques se produisent lorsque du THF est ajouté au milieu réactionnel.

Si on additionne 5 éq. de THF par rapport au triflate d'ytterbium, l'excès énantiomérique chute à 0 % (Tableau 20, entrée 3). Avec 10 éq. de THF (Tableau 20, entrée 4), on obtient à peu près le même résultat que lors de notre manipulation de référence (entrée 1). Lorsque l'on emploie 15 éq. de THF, l'excès énantiomérique augmente jusqu'à 52 % (Tableau 20, entrée 5). Si on ajoute plus de THF, l'excès énantiomérique chute de nouveau. (Tableau 20, entrées 6 et 7). Les résultats obtenus ne coïncident pas avec ceux du Dr. Chellé. Cette différence pourrait provenir du degré d'hydratation du triflate d'ytterbium de départ.

Tous nos tests effectués par la suite ne nous ont plus donné aucun résultat positif; l'excès énantiomérique restant nul à chaque fois même lorsque le butylvinyléther est distillé sur hydrure de calcium. Ces échecs nous ont donc confortés dans l'idée que le triflate d'ytterbium devait se dégrader au cours du temps. Il est probable qu'il s'hydrate graduellement et, une fois un certain degré d'hydratation atteint, la présence d'eau dans la sphère de coordination du métal empêche le binol de s'y accrocher. Le complexe chiral ne se forme plus. Le rendement en adduit **24/25** reste toujours supérieur à 90 % mais l'excès énantiomérique est nul.

Nous avons alors effectué ces réactions en tubes de Schlenk. Le triflate d'ytterbium nouvellement acheté, ainsi que la 3-CMP fraîchement sublimée ont été stockés sous argon et en boîte à gant. Toutes les réactions suivantes se sont donc déroulées sous atmosphère inerte et anhydre.

2.5.2.1.4 Influence du temps d'attente entre l'ajout de l'amine et l'ajout de la 3-CMP et de la dilution

Toutes ces manipulations ont été réalisées avec du binol commercial et du butylvinyléther distillé sur hydrure de calcium. Le triflate d'ytterbium provient toujours de chez Aldrich.

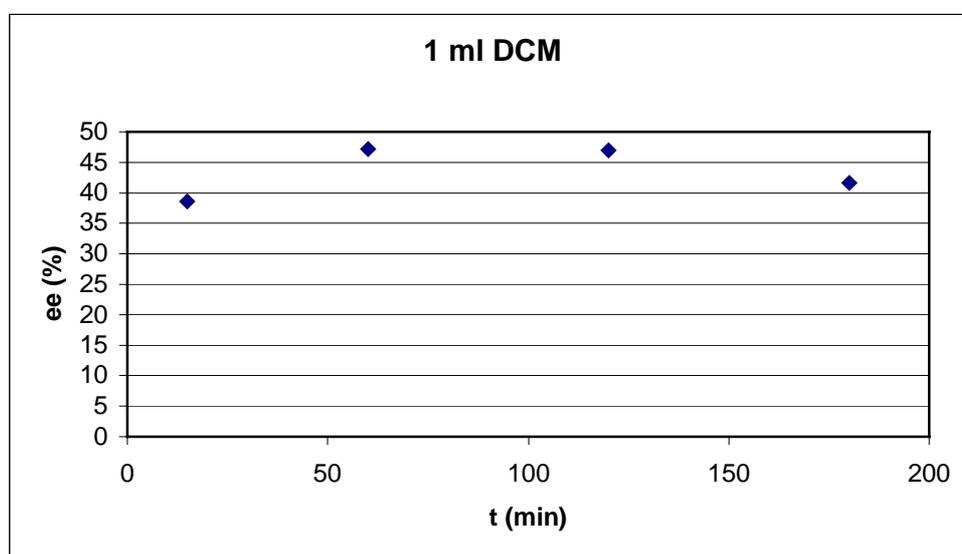
L'excès énantiomérique varie légèrement en fonction du temps d'attente entre le moment où la diisopropyléthylamine est ajoutée et celui où la solution de 3-CMP dans du dichlorométhane est introduite dans le Schlenk (Graphe 1 et Graphe 2). Le maximum d'excès énantiomérique semble se situer à 120 minutes et ce, quelque soit la dilution (Tableau 21).

Lorsqu'on effectue la réaction dans 2 ml de DCM, l'excès énantiomérique semble être un peu plus important même si cette différence n'est pas significative, au vu de l'erreur de mesure

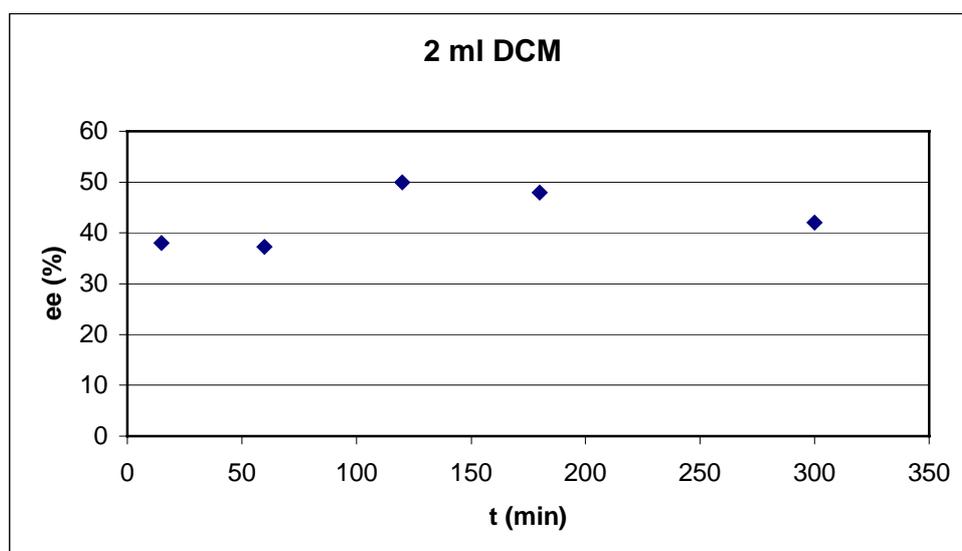
inhérente à la technique utilisée. Nous utiliserons toutefois ces conditions dans la suite de nos investigations sur cette réaction de Diels-Alder.

Entrée	t (min)	DCM (ml)	ee (%)
1	15	1	39
2	60	1	47
3	120	1	47
4	180	1	42
5	15	2	38
6	60	2	37
7	120	2	50
8	180	2	45
9	300	2	42

Tableau 21



Graphe 1



Graphe 2

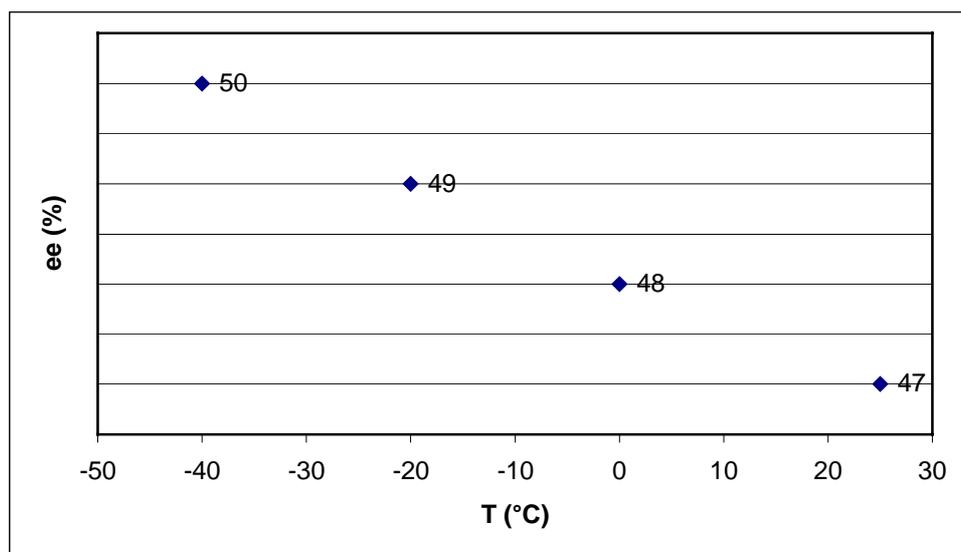
2.5.2.1.5 Influence de la température

Jusqu'à présent, toutes les réactions ont été effectuées à température ambiante. La batterie de tests suivante étudie l'influence de la température de réaction sur l'excès énantiomérique.

Entrée	t (min)	DCM (ml)	T(°C)	ee (%)	Rdt. (%)
1	120	2	t.a.	47	>95
2	120	2	0	48	>95
3	120	2	-20	49	51
4	120	2	-40	50	50

Tableau 22

Au vu des résultats collectés dans le Tableau 22, il apparaît clairement que la température n'influence pas de manière significative l'excès énantiomérique du produit formé même si une légère montée de l'excès énantiomérique est observée lorsque la température diminue (Graphe 3). Le rendement, quant à lui, diminue fortement avec l'abaissement de la température. En effet, après une nuit de réaction, seuls 50 % de produit sont isolés lorsque la réaction se déroule à des températures négatives (-20 et -40 °C).



Grappe 3

2.5.2.1.6 Essais avec le triflimide

Un essai a été tenté avec le triflimide d'ytterbium afin de voir si ce complexe catalysait la cycloaddition entre la 3-CMP **9** et le butylvinyléther **66**. Après une nuit de réaction, le produit désiré a pu être isolé avec un rendement de 30 %. Vu la faible réactivité de ce catalyseur, nous n'avons cependant jamais tenté d'effectuer cette réaction de manière énantiosélective en ajoutant 1 ligand chiral au $\text{Yb}(\text{NTf}_2)_3$ (Figure 79).

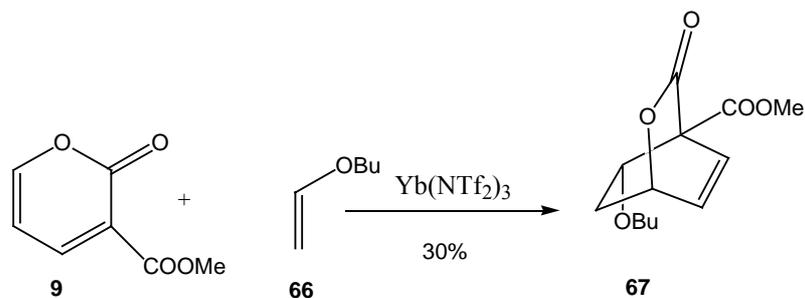


Figure 79

2.5.2.1.7 Essai avec un autre ligand chiral.

La même réaction a été tentée en utilisant une bisoxazoline comme ligand et du triflate d'ytterbium comme catalyseur. Le rendement en adduit **67** est de 96 % mais l'excès énantiomérique est nul (Figure 80).

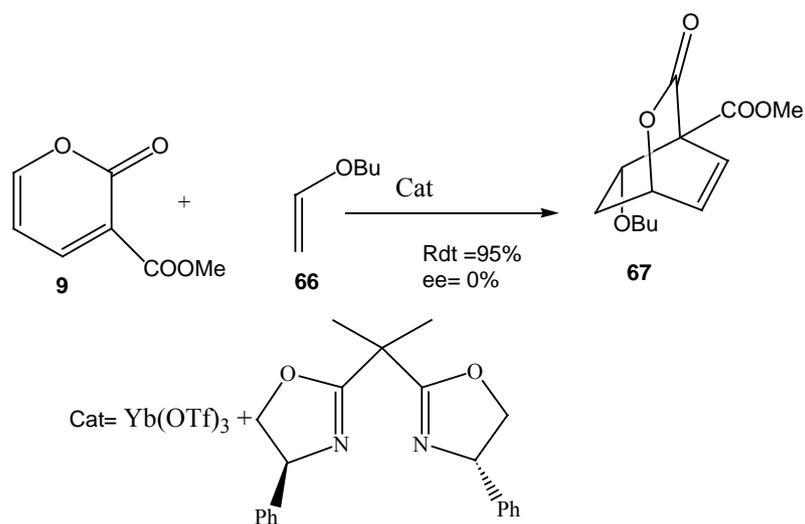


Figure 80

2.5.2.1.8 Conclusions

La réaction de Diels-Alder entre la 3-CMP et le butylvinyléther est bien catalysée par le triflate d'ytterbium et les rendements en adduit **67** désiré sont toujours supérieurs à 90 % lorsque la réaction est effectuée à température ambiante. Malheureusement, les excès énantiomériques obtenus avec ce système de type Kobayashi varient énormément et sont très difficilement reproductibles.

Nous avons démontré que la qualité du triflate d'ytterbium était très importante pour l'obtention de bons excès énantiomériques. Ainsi, le degré d'hydratation des triflates utilisés pour former le complexe chiral semble être un facteur important. Seul le catalyseur provenant de chez Aldrich s'est avéré donner de bons résultats.

L'influence du THF en tant que cosolvant a également été démontrée. Toutefois, il faudrait sans doute réitérer ces expériences en utilisant du triflate d'ytterbium conservé en boîte à gants.

De même, l'absence d'influence positive du tamis moléculaire ainsi que le faible impact de la température sur la magnitude de l'induction asymétrique ont été démontrées.

2.5.2.2 Le triflate de Bismuth

Enfin, divers essais de cycloadditions ont été réalisés en utilisant du triflate de bismuth au lieu de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. Toutefois, jamais le produit de Diels-Alder **67** n'a pu être obtenu (Figure 81).

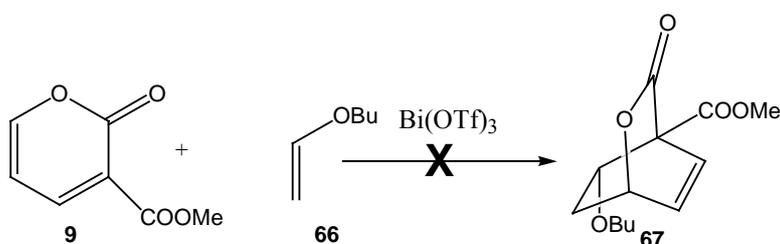


Figure 81

2.5.2.3 Cycloadditions du mélange *cis-trans* des diénophiles séléniés 14 et 15

Afin de pouvoir abandonner l'utilisation de la haute pression et dans le but de développer des systèmes catalytiques efficaces dans la réaction de la 3-CMP **1** avec divers diénophiles séléniés, nous avons testé une série d'acides de Lewis susceptibles de promouvoir la formation des adduits **117b-c** à pression atmosphérique (Figure 82). Les résultats sont présentés dans le Tableau 23.

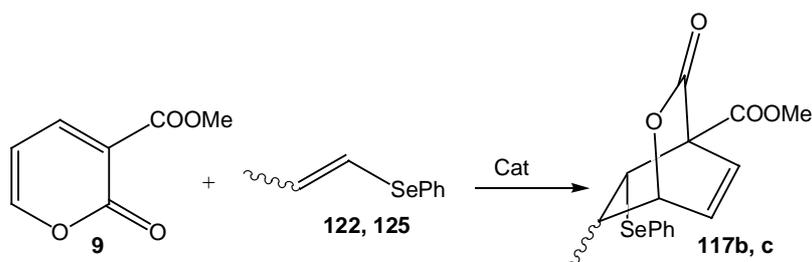


Figure 82

Entrée	Cat	t (°C)	Rdt. (%)
1	$\text{Er}(\text{OTf})_3$	80	0
2	$\text{Tm}(\text{OTf})_3$	80	17
3	$\text{Lu}(\text{OTf})_3$	80	0
4	TiCl_4	24	0
5	$\text{Y}(\text{OTf})_3$	16	0
6	$\text{In}(\text{OTf})_3$	16	57

Tableau 23

Un meilleur rendement est obtenu lorsque le triflate d'indium est employé. A nouveau, le produit de la réaction est obtenu sous la forme de deux isomères. Nous avons donc pu prouver que la réaction pouvait s'effectuer dans des conditions beaucoup plus douces qu'auparavant (température ambiante et pression atmosphérique au lieu de 3 jours, sous ultra haute pression et à 45°C).

Comme le montre le Tableau 23, le produit désiré **117b-c** est obtenu avec un faible rendement et sous la forme d'un mélange *cis-trans*, lorsque le triflate de thulium est utilisé comme catalyseur.

2.5.2.4 Screening de catalyseurs pour le diénophile sélénié

Toutes les réactions ont été effectuées à température ambiante et pression atmosphérique. Après préparation du catalyseur, le mélange est agité une heure (t_1) à température ambiante avant l'ajout de la 3-CMP **9**. Après 20 minutes supplémentaires (t_2) le phénylvinylséleniure **130** est additionné (Figure 83, Tableau 24).

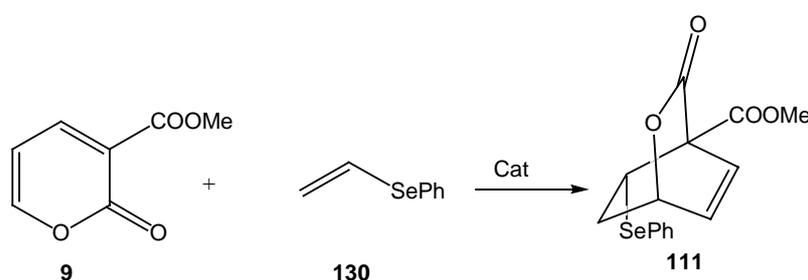


Figure 83

Entrée	Métal	Agent chiral	t_1 (min)	t_2 (min)	Rdt. (%)	ee (%)
1	Cu(OTf) ₂	PheBox	60	20	81	60
2	Cu(OTf) ₂	<i>t</i> -BuBox	60	20	14	37
3	Yb(OTf) ₃	Binol+amine	60	20	72	0
4	Yb(OTf) ₃	Binol	60	20	99	0
5	Yb(OTf) ₃	Taddol+amine	60	20	59	0
6	Yb(OTf) ₃	Taddol	60	20	75	0
7	Yb(NTf ₂) ₃	Binol+amine	60	20	86	0
8	Yb(NTf ₂) ₃	Binol	60	20	99	0
9	Ti(<i>i</i> -OPr) ₄	Taddol	60	20	0	-
10	Eu(hfc) ₃		60	20	31	0

Tableau 24

Le triflate de cuivre semble donc être le meilleur catalyseur pour la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse entre la 3-CMP **9** et le diénophile sélénié **130**. Tous les autres catalyseurs n'ont démontré aucune sélectivité au cours de cette réaction. Des deux bisoxazolines employées, c'est celle portant les substituants phényles qui fournit le meilleur rendement ainsi que l'excès énantiomérique le plus élevé. Le rendement de la réaction catalysée par Cu(OTf)₂ et la bisoxazoline portant deux groupements *t*-butyles n'est que de 14 %. Toutefois c'est déjà une amélioration par rapport aux résultats obtenus précédemment avec ce même catalyseur (0 %). Il est probable que la préparation du catalyseur et la réaction s'effectuant à température ambiante et non plus à 0°C (comme décrit précédemment aux points 2.1 et 2.5) soient responsables de cette augmentation de rendement.

2.5.3 Conclusions

Nous avons développé une méthode utilisant la haute pression pour effectuer les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse entre la 3-CMP **1** et divers diénophiles séléniés. Ceux-ci ont ainsi été obtenus avec de bons rendements par couplage entre les Grignards correspondants et le PhSeSePh. En vue de supprimer l'utilisation de la haute pression, nous avons étudié l'influence de divers catalyseurs sur le cours de ces réactions. Le triflate d'indium s'est révélé être un excellent candidat pour catalyser cette réaction.

En vue de rendre ces réactions de Diels-Alder énantiosélectives, nous avons testé divers systèmes catalytiques chiraux. Pour ce faire, nous avons réexaminé le système catalytique de type Kobayashi constitué de triflate d'ytterbium complexé par du binol et de la diisopropyléthylamine, précédemment étudié au laboratoire. Les meilleurs résultats ont été obtenus sur une réaction modèle entre la 3-CMP **9** et le butylvinyléther **66** en présence de 15 éq. de THF comme cosolvant. Malheureusement, cette réaction s'est avérée être très difficilement reproductible et dans de nombreux cas, aucune sélectivité n'a été observée. Nous avons pu mettre en évidence l'importance de la qualité du triflate d'ytterbium. Il apparaît que le degré d'hydratation de celui-ci semble avoir un impact énorme sur la sélectivité faciale obtenue au cours de la réaction. Cependant, dans chaque cas, les rendements en adduits **134/135** sont élevés ce qui semble suggérer une compétition entre le catalyseur chiral et une espèce catalytique achirale.

D'autres systèmes catalytiques ont été étudiés et les complexes de type Evans, constitués de triflate de cuivre et d'une bisoxazoline, semblent être les plus prometteurs pour cette cycloaddition. D'autres bisoxazolines devraient encore être testées afin d'optimiser ces résultats déjà très prometteurs.

2.6 Réarrangements radicalaires

Ayant obtenu les différentes lactones bicycliques, nous les avons soumises aux conditions de réarrangement radicalaire découvert dans notre laboratoire. Tout d'abord, nous avons réitéré ce réarrangement sur la lactone bicyclique **111** afin de confirmer les résultats observés par le Dr. Warriner (Figure 84).

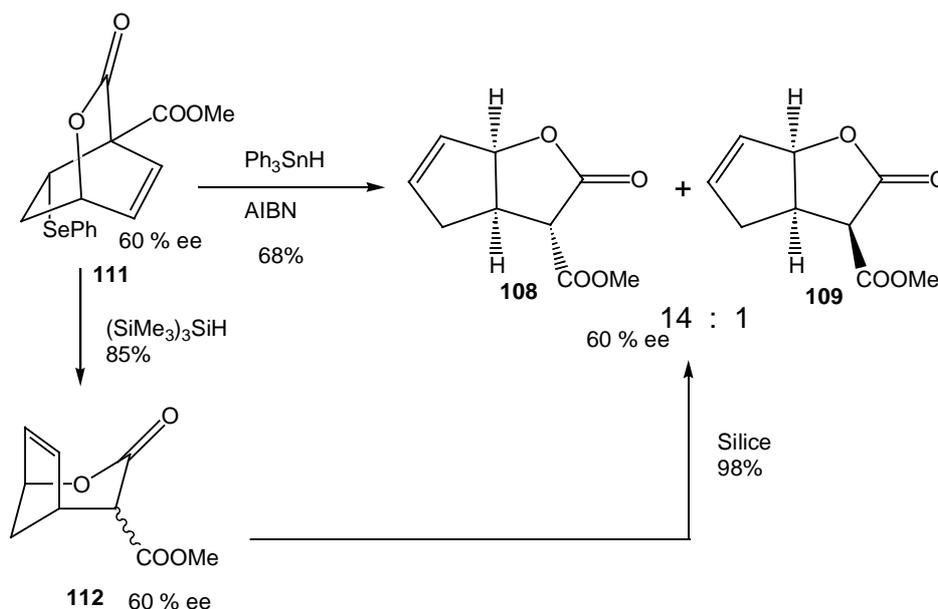


Figure 84

Le traitement du cycloadduit **111** par de l'hydrure de triphénylétain induit effectivement le réarrangement radicalaire et fournit les lactones bicycliques fusionnées **108/109** avec 68 % de rendement dans un rapport de 14 pour 1 en faveur de la lactone **108**. Si du *tris*-triméthylsilylsilane est utilisé comme agent réducteur, la lactone bicyclique pontée **112** est obtenue avec 85 % de rendement. Le traitement de cette lactone **112** par de la silice dans le dichlorométhane produit un second réarrangement et fournit la lactone bicyclique fusionnée **108/109** avec 98 % de rendement et dans le même rapport.

Au vu de ces résultats, il apparaît donc que le réarrangement radicalaire de **111** conduit aux lactones pontée **112** et fusionnées **108/109** avec des rendements et des sélectivités identiques à celles obtenues par le Dr Warriner. De plus, l'excès énantiomérique est conservé tout au long de ce processus.

2.6.1 Réarrangements avec le tris-(triméthylsilyl)silane :

Lorsqu'un mélange 5 : 3 de lactones bicycliques **117b** et **117c** est traité en présence de $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ et d'AIBN dans le benzène à reflux, les composés bicycliques pontés **118b** et **118c** sont obtenus avec un rendement de 89 % et un rapport de 5 : 3. Le traitement de ce mélange par de la silice dans du dichlorométhane fournit les lactones bicycliques **119b** et **119c** avec un rendement de 80 % (Figure 85).

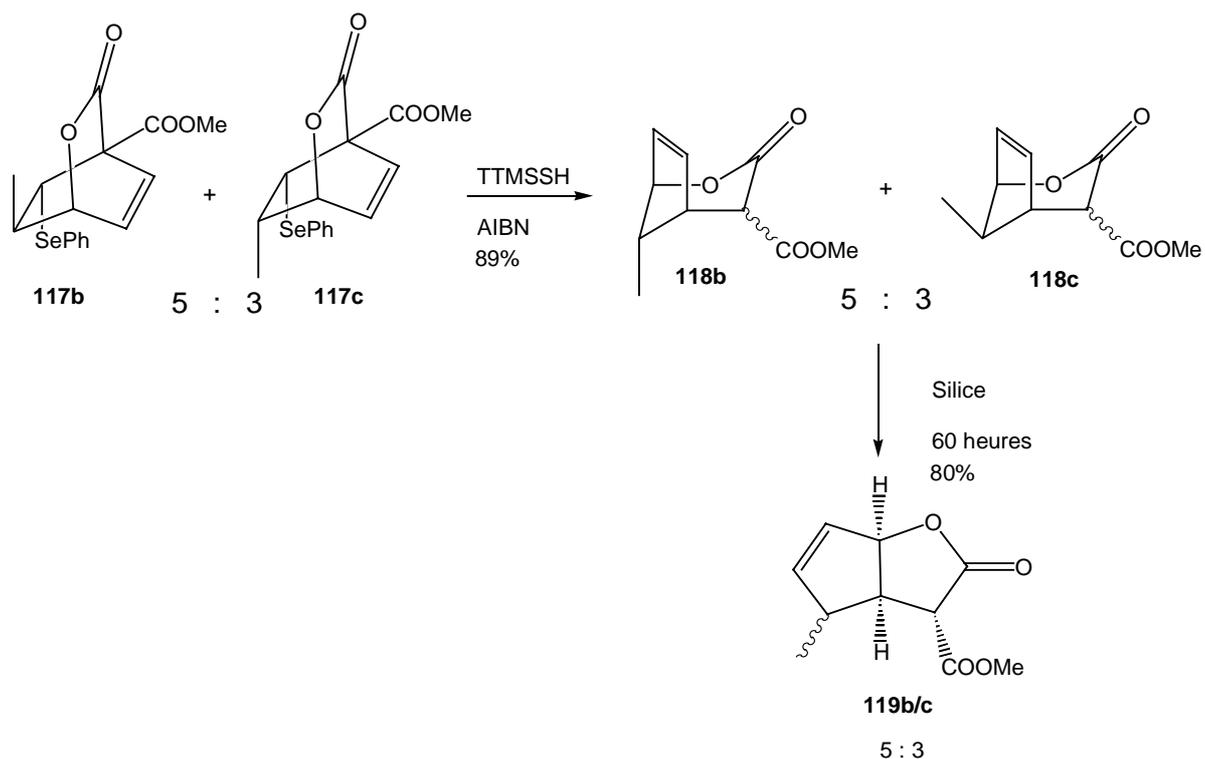


Figure 85

Le réarrangement de la lactone **117a** effectué dans les mêmes conditions conduit au bicyclic **118a** avec un rendement de 98 %. Cependant, aucune transformation de **118a** en **119a** n'a lieu lorsque l'on traite ce composé **118a** avec de la silice dans le dichlorométhane et ce, même après 24 heures d'agitation. Par contre, lorsque le bicyclic ponté **118a** est agité pendant une nuit dans le dichlorométhane contenant 12 % molaire d'APTS, la lactone fusionnée **119a** est obtenue avec un rendement de 90 % (Figure 86). Ce résultat nous renforce dans l'idée que le second réarrangement se produit sous catalyse acide.

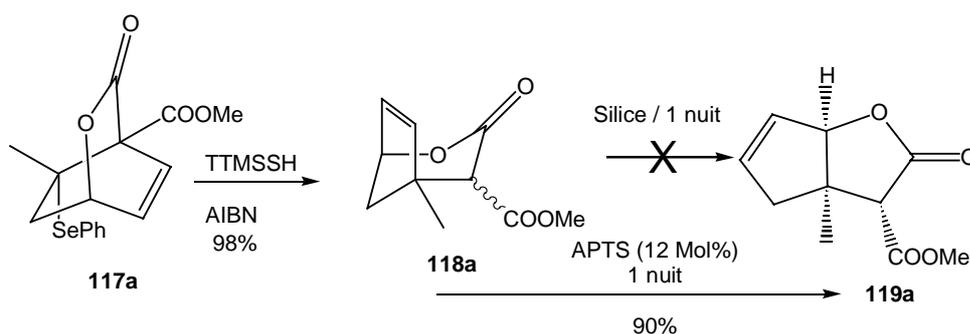


Figure 86

2.6.2 Réarrangement avec l'hydrure de triphénylétain

Lorsque l'on traite le mélange de lactones **117b** et **117c** par l'hydrure de triphénylétain et l'AIBN (Figure 87), on obtient, avec des rendements de 30 %, la lactone pontée **118c**. Seul le composé **117c** qui possède le substituant méthyle en *cis* par rapport au sélénium réagit et se réarrange. En effet, le composé **117b** ne se réarrange pas et se dégrade lors de la réaction. Le second réarrangement ne se produisant pas spontanément, il est nécessaire de traiter ce bicyclic avec de la silice pour effectuer sa transformation en **119c** (dans ce cas, le méthyle est localisé sur la face α du bicyclic) (*cf.* Point 2.6.1)

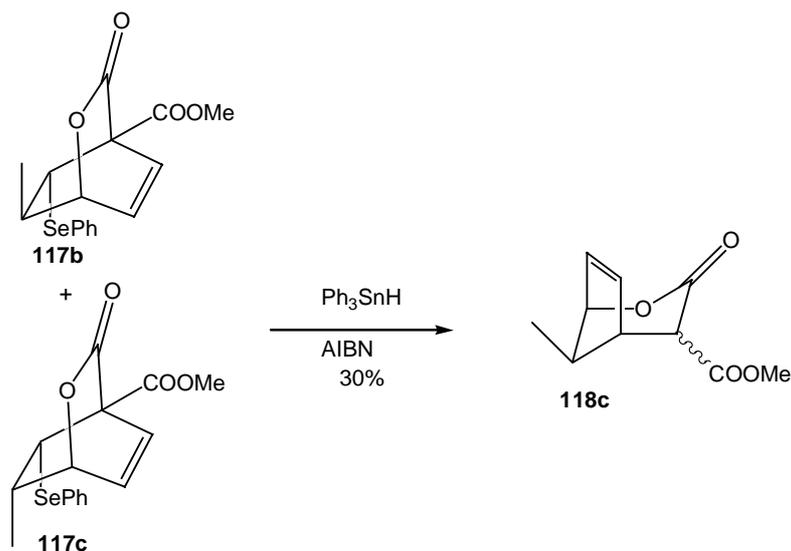


Figure 87

Enfin, le réarrangement de la lactone **117a**, en présence d'hydrure de triphénylétain et d'AIBN conduit au bicyclic ponté **118a** avec un rendement de 70 %.

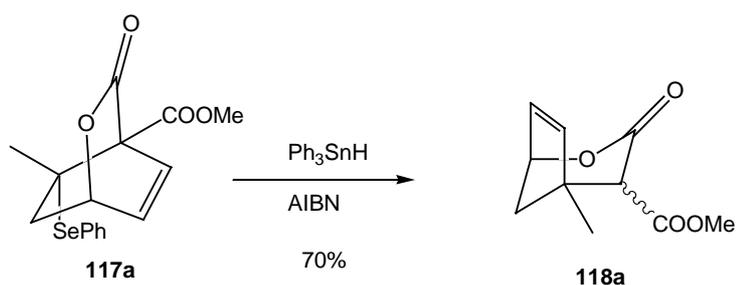


Figure 88

2.6.3 Résumé

Au cours de cette étude, nous avons synthétisé les différentes lactones présentées dans la Figure 89. Nous avons développé le réarrangement radicalaire découvert dans notre laboratoire et appliqué celui-ci aux lactones bicycliques sélénées **111**, **117A**, **117B** et **117C** et ce, avec d'excellents rendements. Toutes ces réactions sont stéréosélectives et conduisent aux lactones bicycliques pontées ou fusionnées correspondantes selon les conditions réactionnelles employées. De plus, l'activité optique du substrat de départ est conservée tout au long de ce processus.

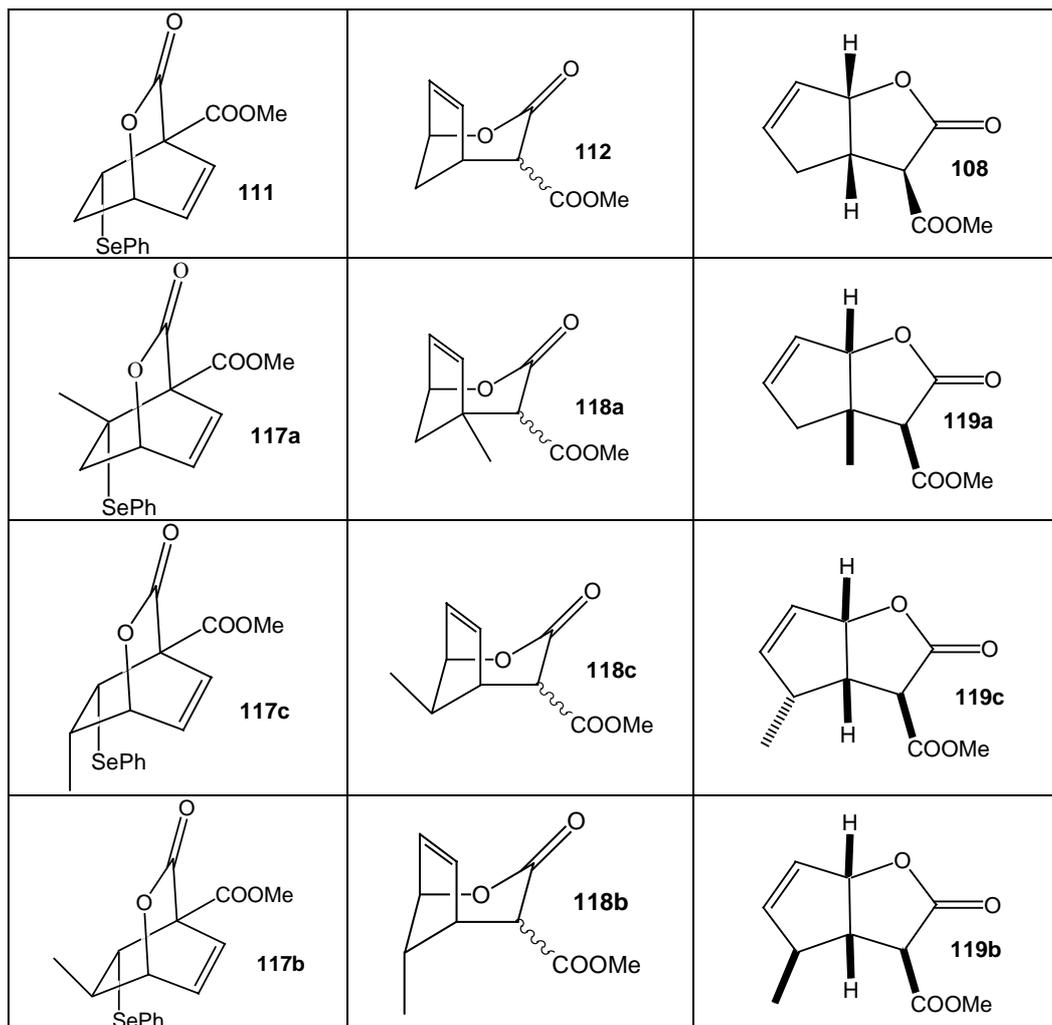


Figure 89

2.7 Application aux tricycles

Ayant obtenu ces différents bicycles, nous avons tenté d'appliquer notre méthodologie à la synthèse de tricycles. Notre stratégie est présentée à la Figure 90. La première étape consiste en la rupture homolytique de la liaison carbone-sélénium du composé **136**. Le radical ainsi formé peut cycliser sur la double liaison interne et former l'intermédiaire cyclopropylméthyl radical qui, après ouverture de cycle, donne naissance au composé **137** possédant le radical au pied des deux fonctions carbonyles. Ce radical **137** peut maintenant cycliser de manière intramoléculaire sur la double liaison exocyclique et former le tricycle **138**. Enfin, la capture par ce radical d'un atome d'hydrogène de l'hydrure métallique formerait le tricycle **139**. Le traitement du composé **139** par une quantité catalytique d'acide pourrait induire l'ouverture de la lactone pontée sa transformation subséquente en composé tricyclique de type triquinanes **140**.

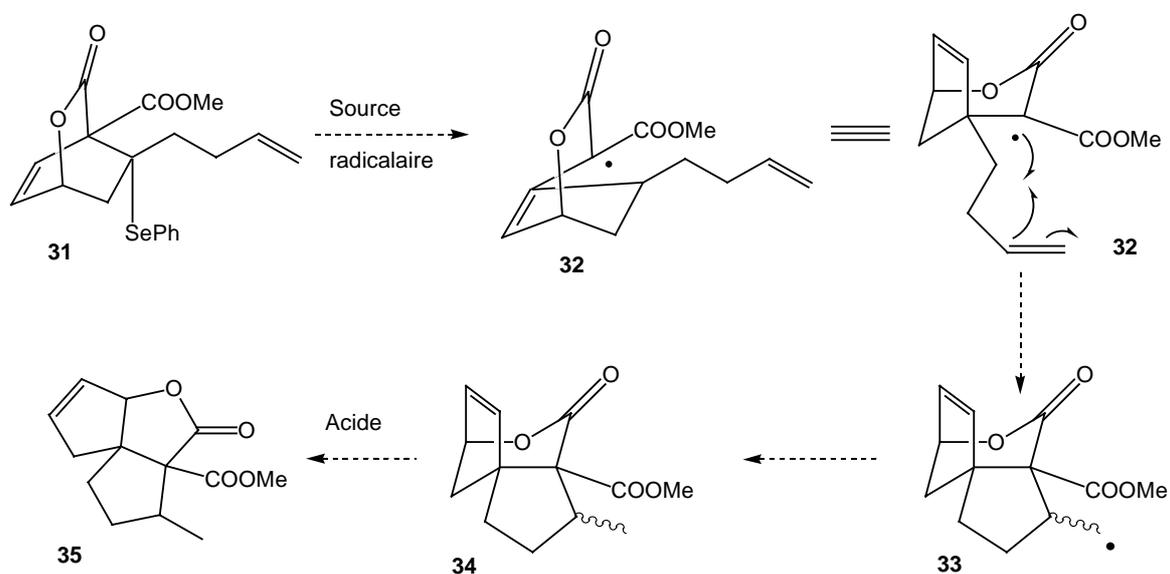


Figure 90

2.7.1 Synthèse du diénophile

Le diénophile **143** a été synthétisé en deux étapes. Dans un premier temps, l'addition du bromure d'allylmagnésium sur le 2,3-dibromopropène **141** fournit le bromure **142** avec 70 % de rendement. Le phénylsélénure **143** est ensuite obtenu avec 60 % de rendement par formation du Grignard dérivé de **142** et capture de celui-ci par le diphenyldisélénure (Figure 91).

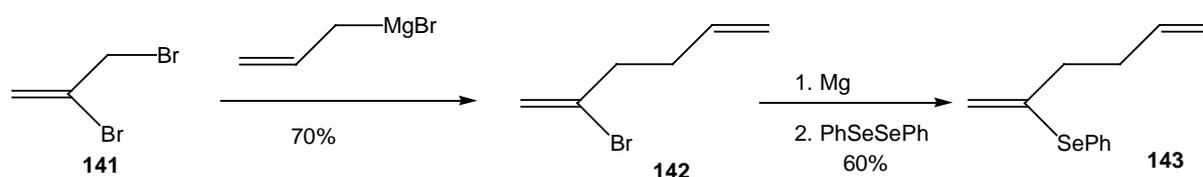


Figure 91

2.7.2 Réaction de Diels-Alder avec la 3-CMP

La lactone bicyclique **136** est formée par réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse entre le diénophile **143** et la 3-carbométhoxy-2-pyrone **9** sous ultra haute pression. On obtient, après 3 jours à 16 kbar et 45°C, le bicyclic **136** avec 60 % de rendement (Figure 92).

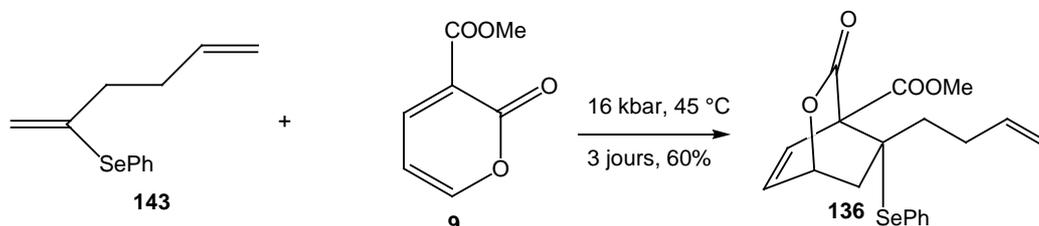


Figure 92

2.7.3 Réarrangement radicalaire

Lorsque la lactone bicyclique **136** est chauffée au reflux du benzène en présence de *tris*-triméthylsilylsilane et d'AIBN, le réarrangement radicalaire attendu se produit et le tricyclic **139** est obtenu avec un rendement de 83 % sous la forme d'un mélange 1 pour 1 de diastéréoisomères au niveau du carbone portant le substituant méthyle (Figure 93).

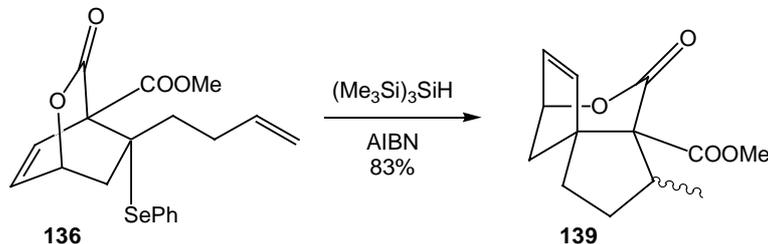


Figure 93

2.7.4 Réarrangement sous catalyse acide

Le traitement du tricyclic **139** par de la silice ne nous a jamais permis d'isoler le composé réarrangé **140** désiré. Nous avons toujours récupéré la lactone tricyclique de départ **139**. Ces conditions étant relativement douces, nous avons ensuite soumis **139** à l'action d'acides plus forts. Toutefois, le traitement de la lactone **139** par une quantité catalytique (12 mol%) d'acide *para*-toluènesulfonique ne nous a jamais fourni la lactone réarrangée **140**. De plus, en présence d'APTS, nous observons la dégradation du composé **139** (Figure 94).

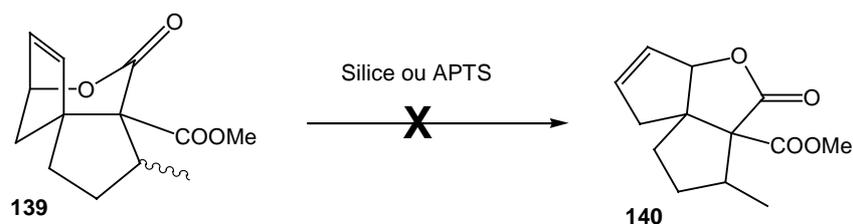


Figure 94

2.7.5 Ouverture de la lactone

Devant ces échecs répétés, nous avons dû admettre que le système était sans doute trop rigide pour pouvoir se réarranger sous conditions acides. En effet, une fois la lactone **139** ouverte, la fonction acide carboxylique de **141** doit pivoter pour pouvoir cycliser sur le cation allylique. Or, à cause du carbone spiranique, aucune rotation autour de la liaison σ_{C-C} n'est possible et la fonction acide carboxylique est trop éloignée du centre C_3 que pour pouvoir permettre le recouvrement des orbitales impliquées (Figure 95).

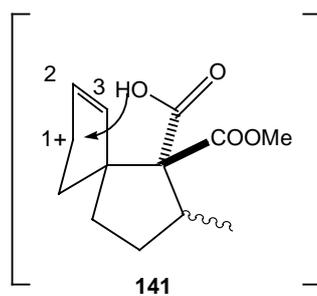


Figure 95

Dès lors, nous avons songé à effectuer la saponification de l'ester méthylique du composé **139**. En effet, lors de l'ouverture de la lactone **142**, un diacide **143** pourrait être obtenu. Si la fonction acide α ne peut cycliser en C₃ pour les raisons décrites auparavant, la fonction acide β de **143** est correctement positionnée et pourrait rapidement refermer en la lactone tricyclique **144** possédant un groupe carboxylique à la jonction de cycle. Le chauffage de **144** devrait conduire à sa décarboxylation et à la formation de **145** (Figure 96).

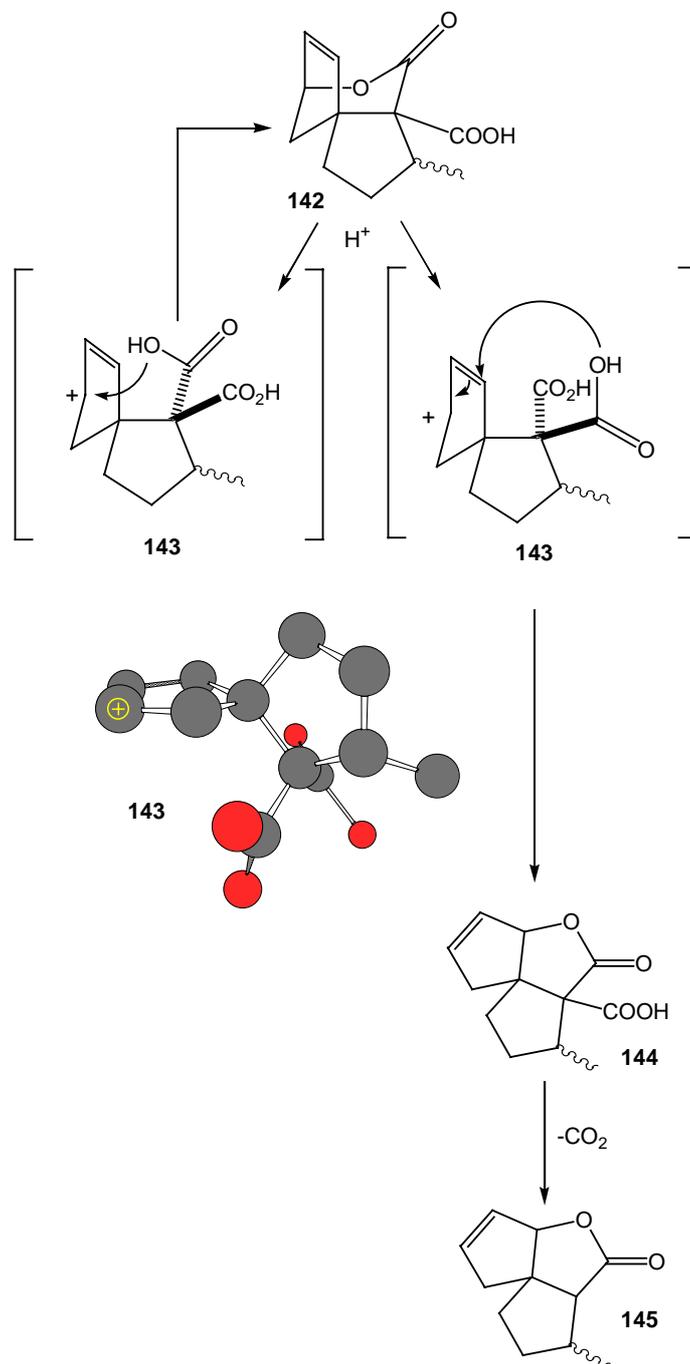


Figure 96

Malheureusement, le traitement de la lactone **139** par une solution de KOH dans un mélange méthanol / eau (1/1) ne nous a pas permis d'isoler le composé **143** attendu. Seuls des produits de dégradation ont été obtenus (Figure 97).

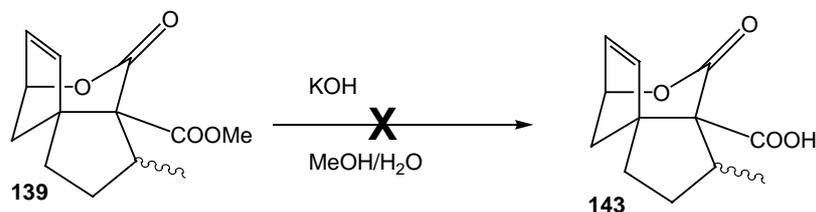


Figure 97

Afin de vérifier s'il était possible d'effectuer l'ouverture de cette lactone **139**, nous avons tenté de synthétiser le dérivé spiranique **146** par traitement de la lactone **139** par du méthanolate de sodium dans le méthanol (Figure 98). Malheureusement, seuls des composés de dégradations sont obtenus.

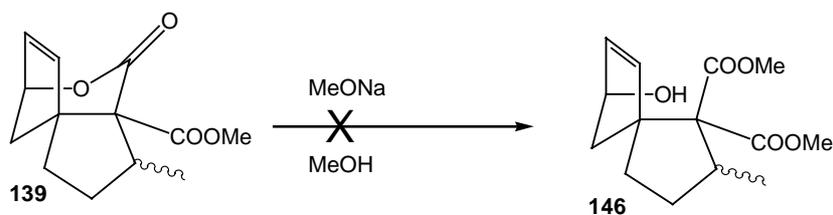
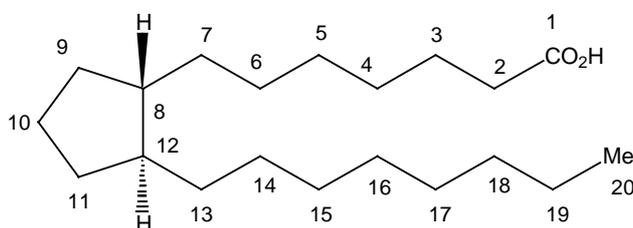


Figure 98

3 Les prostaglandines

3.1 Introduction

Les prostaglandines (PG's) sont des composés naturels comprenant un cycle à cinq chaînons portant deux chaînes latérales vicinales de stéréochimie relative *trans*. La structure de base des prostaglandines découle de celle de l'acide prostanöique **147** (Figure 99). Ces composés sont des hormones possédant d'importantes propriétés antitumorales, antivirales *etc.*^{67,68}. Le potentiel thérapeutique des prostaglandines naturelles et de leurs analogues synthétiques a stimulé d'énormes efforts de recherche tant dans le monde académique qu'industriel. Les prostaglandines ont été découvertes par Von Euler dans le début des années 30. En 1966, les structures de la première famille de prostaglandines ont été obtenues grâce aux résultats des investigations de Bergström *et al.*



147

Figure 99

La famille des prostaglandines comprend différents types de structures. Celles-ci peuvent être distinguées par la nature des fonctionnalités présentes sur le cycle à 5 chaînons et par le degré d'insaturations des deux chaînes latérales (Figure 100).

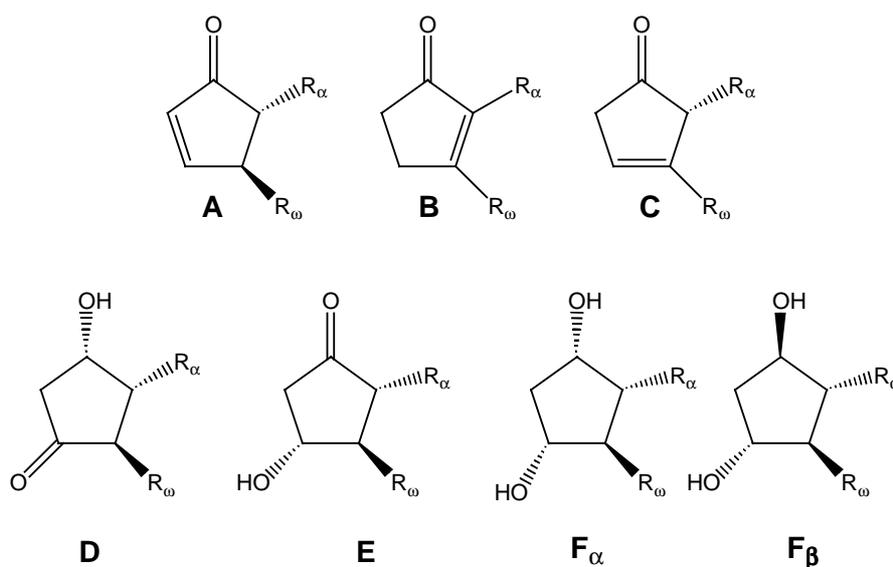


Figure 100

⁶⁷ Suzuki, M.; Mori, M.; Niwa, T.; Hirata, R.; Furuta, K.; Ishikawa, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2376.

⁶⁸ Taber, D.F.; Kanai, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6607.

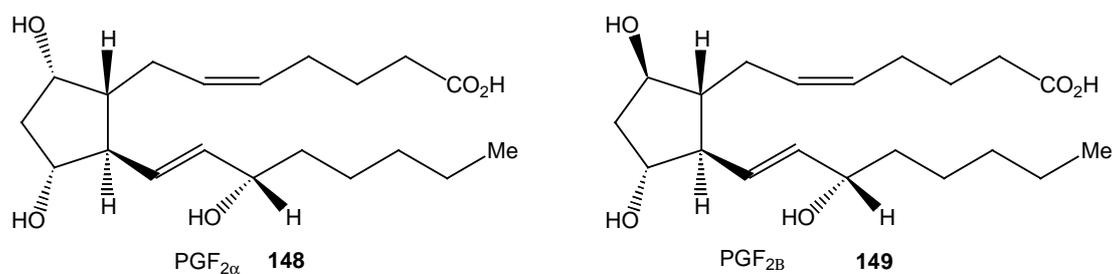


Figure 101

Par exemple, dans le cas de la $\text{PGF}_{2\alpha}$, **148** les deux groupements hydroxyles fixés en position 9 et 11 sur le cyclopentane sont caractéristiques de la série F. Le chiffre 2 en indice indique qu'au total deux doubles liaisons carbone-carbone sont présentes sur les chaînes latérales en $\text{C}_5\text{-C}_6$ et $\text{C}_{13}\text{-C}_{14}$. L' α en indice signifie que l'hydroxyle en C_9 est orienté sous le plan constitué par le cycle à 5 chaînons.

La $\text{PGF}_{2\beta}$ **149** est un diastéréoisomère de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ **148** et le groupe hydroxyle positionné en C_9 est orienté vers le dessus du plan du cycle à 5 chaînons, il s'agit de l'épimère en C_9 .

Le motif β -hydroxycétone, caractéristique des séries D et E des prostaglandines, est particulièrement instable tant en milieu acide qu'en milieu basique. Effectivement, en dehors d'une fourchette de pH allant de 5 à 8, les prostaglandines de type E subissent une déshydratation facile pour conduire aux prostaglandines A. Lorsque l'on continue à traiter ces dernières en conditions basiques, elles isomérisent en prostaglandines B, plus stables, en passant intermédiairement par les prostaglandines C.

Les membres de la série F possèdent un total de 5 centres asymétriques dont 4 sont situés consécutivement sur le cyclopentane. De plus, l'éloignement de la fonction hydroxyle portée par le carbone 15 par rapport aux stéréocentres contigus du cycle à 5 chaînons, présente une difficulté supplémentaire. En effet, espérer tirer avantage des centres asymétriques préexistants ne semble pas très favorable. De plus, un des pré-requis pour la synthèse totale des prostaglandines est le développement de méthodologies complémentaires efficaces pour la construction stéréosélective d'oléfines disubstituées *cis* et *trans*. Finalement, l'instabilité importante de la fonction β -hydroxycétone aussi bien en milieu basique qu'en milieu acide représente une difficulté supplémentaire lors de la synthèse des prostaglandines E.

Aucune classe de composés n'a généré autant de recherches depuis le développement des antibiotiques de type β -lactames et des stéroïdes. En effet, la découverte des prostaglandines comme agent pharmaceutique potentiel et la stéréochimie complexe qui caractérise leurs structures ont motivé le développement d'un grand nombre de stratégies ingénieuses et de méthodes synthétiques d'utilité générale^{69, 70}.

Le nombre de synthèses totales ou partielles des prostaglandines étant particulièrement élevé, nous avons sélectionné quelques-unes des plus représentatives afin d'illustrer la diversité des approches.

⁶⁹ Bindra, J.S.; Bindra, R. *Prostaglandin Synthesis*, Academic Press : New York, **1977**.

⁷⁰ Mitra, A. *The Synthesis of Prostaglandins*, Wiley Interscience: New York, **1977**.

3.2 La synthèse de Corey

Une des stratégies les plus générales utilisées pour la synthèse des prostaglandines a été élaborée par le groupe de E.J. Corey à Harvard. Cette approche, particulièrement élégante, a permis de synthétiser la famille entière des prostaglandines, sous forme optiquement active, à partir d'un précurseur commun appelé classiquement la lactone de Corey **150** (Figure 102).

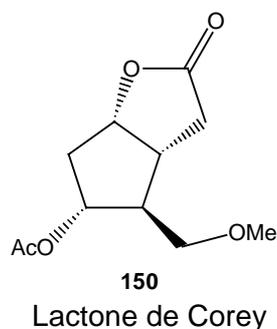


Figure 102

Bien que la première synthèse totale d'une prostaglandine fut réalisée en 1969⁷¹. Depuis, de nombreuses améliorations ont été apportées à cette approche, tant par son laboratoire que par diverses industries qui l'ont utilisée pour produire des PG's à grande échelle (pilote).

Nous présentons ci-après la synthèse de Corey des prostaglandines PGF_{2α} et PGE₂.

3.2.1 Rétrosynthèse

Corey utilise le bicyclo[2.2.1]heptène **151** comme intermédiaire clé afin d'accéder au noyau cyclopentane substitué **152**. Le clivage de ce bicycloheptane devrait fournir un cycle à 5 chaînons **152** dont les substituants en C₈, C₁₁ et C₁₂ possèdent la stéréochimie relative correcte des prostaglandines (Figure 103).

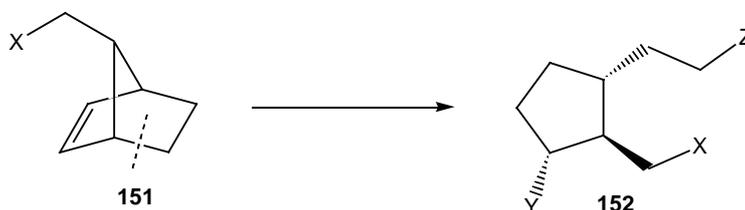


Figure 103

⁷¹ Corey, E.J.; Weinshenker, N.M.; Schaaf, T.K.; Huber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675.

Les caractéristiques générales de la stratégie de Corey, pour le cas de la PGF_{2α} **148**, sont présentées rétrosynthétiquement dans la Figure 104. La première disconnection consiste en la rupture de la double liaison C₅-C₆. Celle-ci proviendrait d'une réaction de Wittig entre l'ylure **153** et le lactol **154**, *via* sa forme ouverte hydroxyaldéhyde. L'intermédiaire **154** peut provenir de la lactone **155**. La stéréochimie de l'alcool en C₁₅ pose, nous l'avons déjà dit, des problèmes. Cependant, Corey et son groupe ont développé une méthode de réduction catalytique des énones qui fournit l'isomère désiré^{72,73}. La coupure suivante s'effectue sur la double liaison C₁₃-C₁₄ *via* une rétro-oléfination de type Horner-Wardsworth-Emmons, fournissant ainsi le phosphonate **156** et l'aldéhyde **157**. Cet aldéhyde peut provenir de la lactone **150** portant l'alcool protégé appelée la lactone de Corey.

Les opérations rétrosynthétiques effectuées jusqu'ici n'ont encore permis que de simplifier les chaînes latérales, la rétrosynthèse du cycle à 5 chaînons possédant les 4 carbones asymétriques contigus doit encore être envisagée. La lactone de Corey peut provenir de l'intermédiaire **158** qui possède des fonctions issues d'une réaction d'iodolactonisation de **159**⁷⁴. Durant cette iodolactonisation, l'iode devrait s'approcher par la face opposée à la chaîne latérale portant l'acide et conduirait donc à la bonne stéréochimie pour le carbone C₉. La stéréochimie du C₉ serait donc induite par celle préexistant en C₈⁷⁵. L'intermédiaire **159** pourrait provenir de l'ouverture de la lactone **160**. Celle-ci pourrait être synthétisée directement par réaction de Baeyer-Villiger sur le bicyclo[2.2.1]heptène **161**. Ce dernier proviendrait, lui, du chloronitrile **162** par hydrolyse en conditions basiques. Ce chloronitrile serait issu de la réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène substitué **163** et le 2-chloroacrylonitrile **164**⁷⁶.

⁷² Corey, E.J.; Albonico, S.M.; Koelliker, U.; Schaaf, T.K.; Varma, R.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1491.

⁷³ Corey, E.J.; Becker, K.B.; Varma, R.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8616.

⁷⁴ Corey, E.J.; Cheng, X.-M. *The logic of Chemical Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc.: New York, **1989**.

⁷⁵ Danishefsky, S.J. *Aldrichimica Acta*, **1986**, *19*, 56.

⁷⁶ Oppolzer, W. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M.; Fleming, I. Eds., Pergamon Press: New York, **1991**, *Vol 5*, 315.

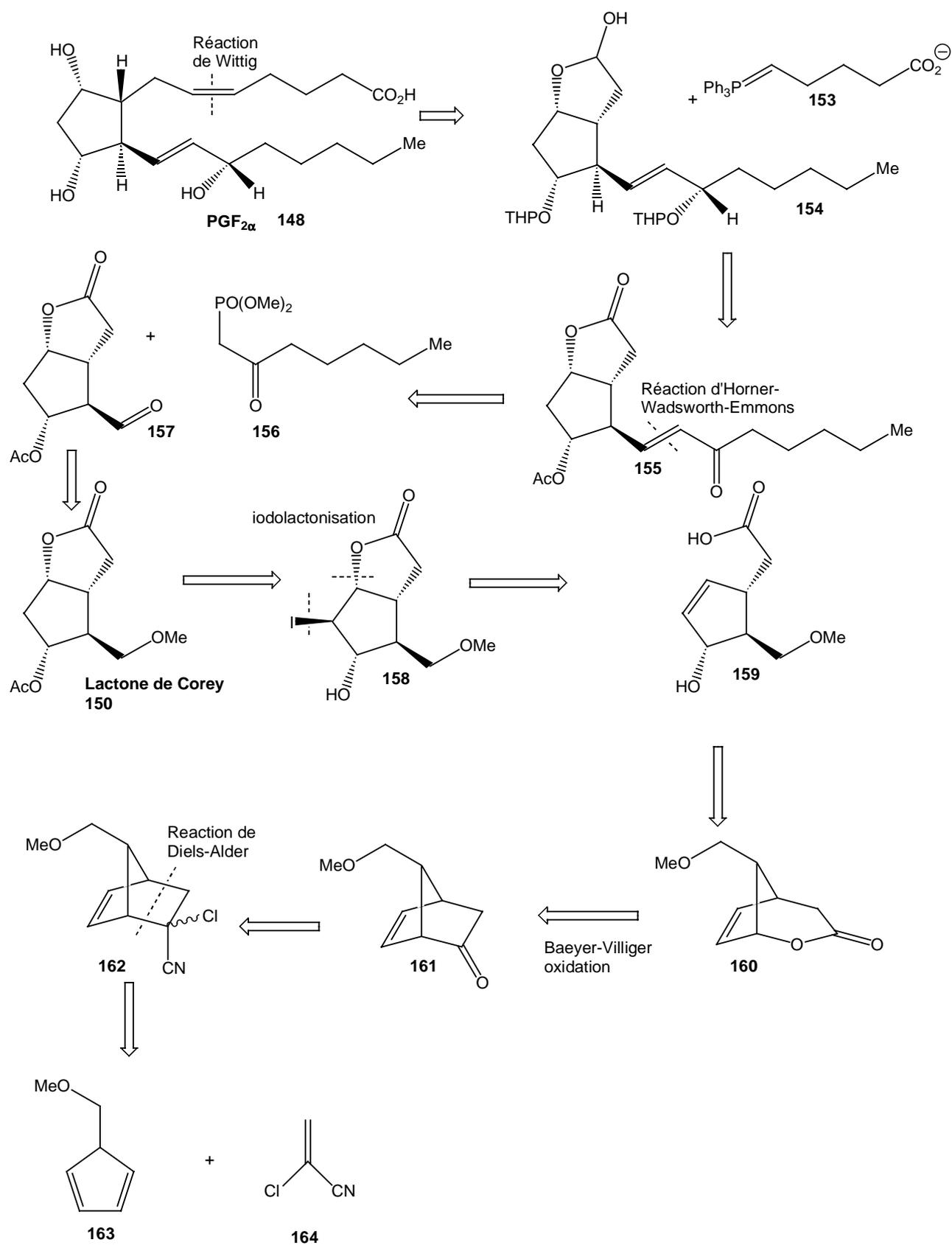


Figure 104

3.2.2 Synthèse

La synthèse originale des prostaglandines selon Corey débute par la déprotonation du cyclopentadiène **165** et l'addition de l'anion ainsi formé sur le chlorométhylméthyléther pour former le diène **163**. Cet intermédiaire est très instable et subit rapidement un shift [1,5] d'hydrogène pour donner les isomères substitués plus stables et ce, même à 0°C. Cet intermédiaire est donc utilisé directement en réaction de Diels-Alder avec le 2-chloroacrylonitrile (équivalent de cétène). En présence d'une quantité catalytique de tétrafluoroborate de cuivre le cycloadduit **162** est obtenu avec un rendement supérieur à 90 % (Figure 105). L'hydrolyse de la fonction chloronitrile s'effectue alors sous l'action d'hydroxyde de potassium dans un mélange d'eau et de DMSO pour fournir la cétone **161** avec 80 % de rendement. Le traitement de cette cétone par du *m*-CPBA, en présence de bicarbonate de sodium, permet d'effectuer sélectivement l'oxydation de Baeyer-Villiger pour fournir la lactone **160** avec plus de 95 % de rendement. Il est à noter que la réaction de Baeyer-Villiger est totalement régiosélective et que la double liaison C₉-C₁₀ n'est absolument pas époxydée ces conditions. La saponification de la lactone ainsi obtenue est alors effectuée par traitement au NaOH. L'acide **159** est isolé avec 90 % de rendement et est directement engagé dans l'étape suivante. En présence d'une solution aqueuse de triiodure de potassium, l'acide **159** subit une iodolactonisation pour fournir l'intermédiaire **158** avec 80% de rendement. La synthèse de la lactone de Corey **150** est alors achevée par protection de la fonction hydroxyle en acétate et déiodation radicalaire en présence d'hydruce d'étain avec un rendement global de 99 % (Figure 105).

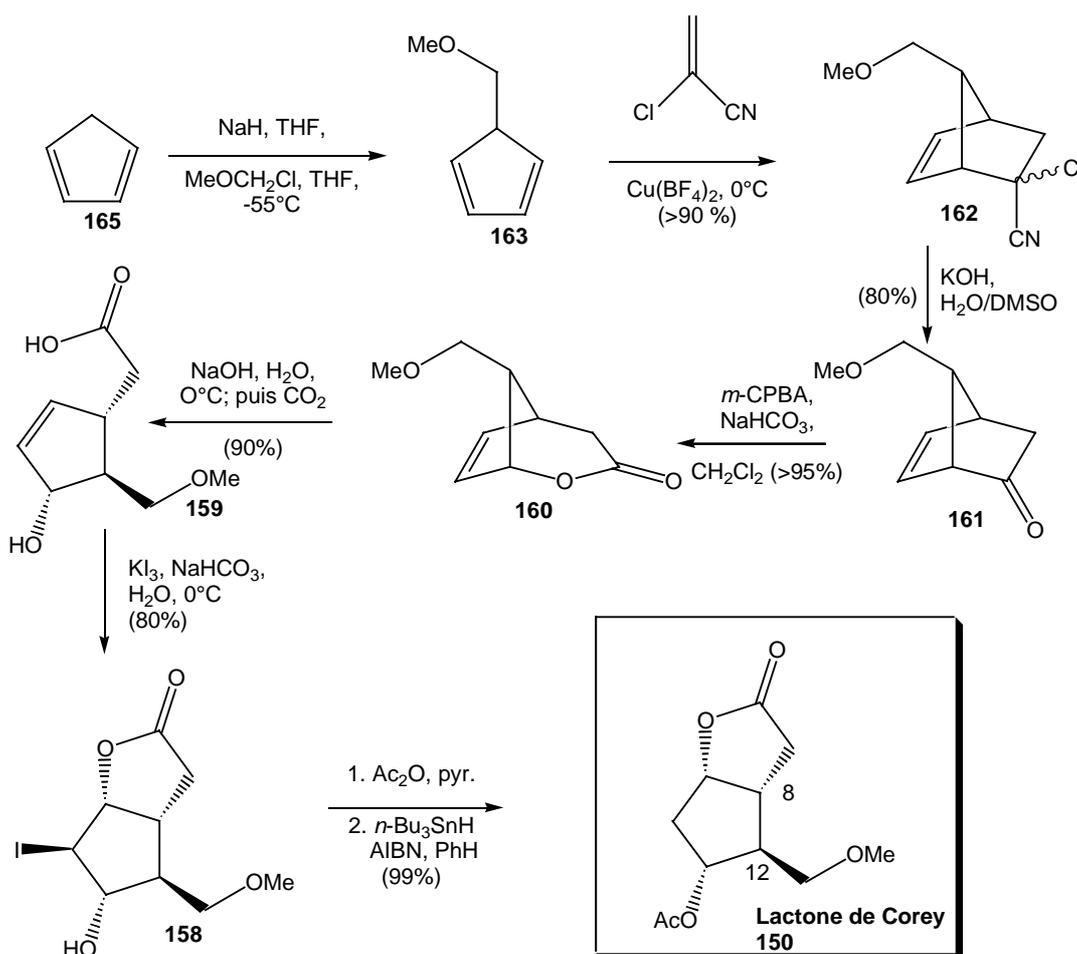


Figure 105

Les 4 centres chiraux du cyclopentane étant construits de manière stéréocontrôlée, la lactone de Corey doit maintenant être transformée en un intermédiaire qui permet l'introduction des chaînes latérales sur les carbones 8 et 12. Le clivage de la fonction éther méthylique par le BBr_3 libère l'alcool qui est oxydé par le réactif de Collins en aldéhyde correspondant **157**. Celui-ci étant instable, il est directement engagé dans la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons avec le sel sodique du diméthyl-2-oxophosphonate **156**. L'énone lactone **155** est isolée avec 70 % de rendement à partir de l'alcool libre. Cet intermédiaire possède toute la chaîne latérale inférieure au complet. Il est à noter que la double liaison $\text{C}_{13}\text{-C}_{14}$ *trans* est formée avec une totale stéréosélectivité. Une réduction chémosélective de la fonction carbonyle de l'énone en C_{15} par le borohydrure de zinc fournit un mélange équimolaire d'alcools allyliques diastéréoisomères **166**, épimères en C_{15} . L'intermédiaire **166** est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère après séparation par chromatographie préparative sur couche mince. L'isomère indésirable **166** β peut être oxydé par du MnO_2 activé pour régénérer l'énone **155** qui peut ensuite être réutilisée (Figure 106).

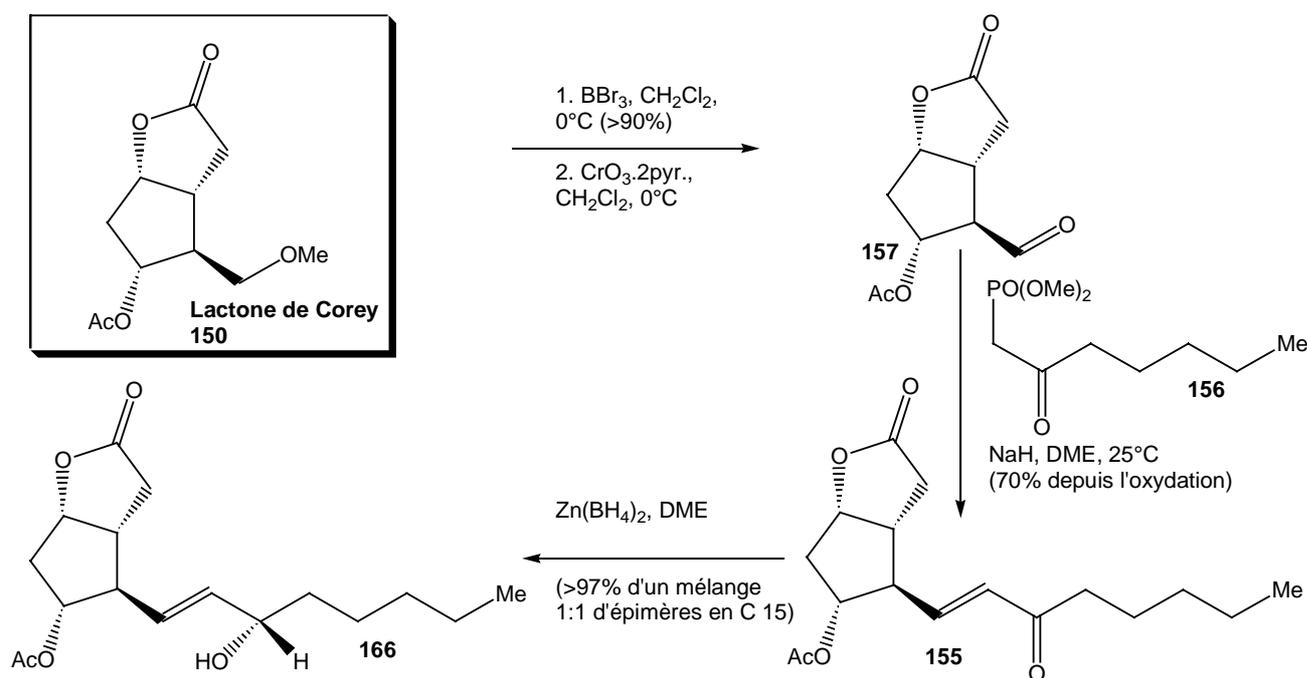


Figure 106

La déprotection de l'alcool en C_{11} sous conditions basiques fournit un diol qui est ensuite protégé par des groupements tétrahydropyranyles. Le traitement de la lactone **167** par de l'hydrure de diisobutylaluminium fournit le lactol **154**. Celui-ci possède maintenant l'étape d'oxydation requise pour permettre l'élaboration de la chaîne latérale supérieure. La condensation de Wittig entre le lactol **154** et l'ylure non stabilisé **153** se fait de façon stéréosélective et conduit à l'intermédiaire **168** avec un rendement de 80 %. Seul la double liaison *cis* est formée au cours de ce processus (Figure 107).

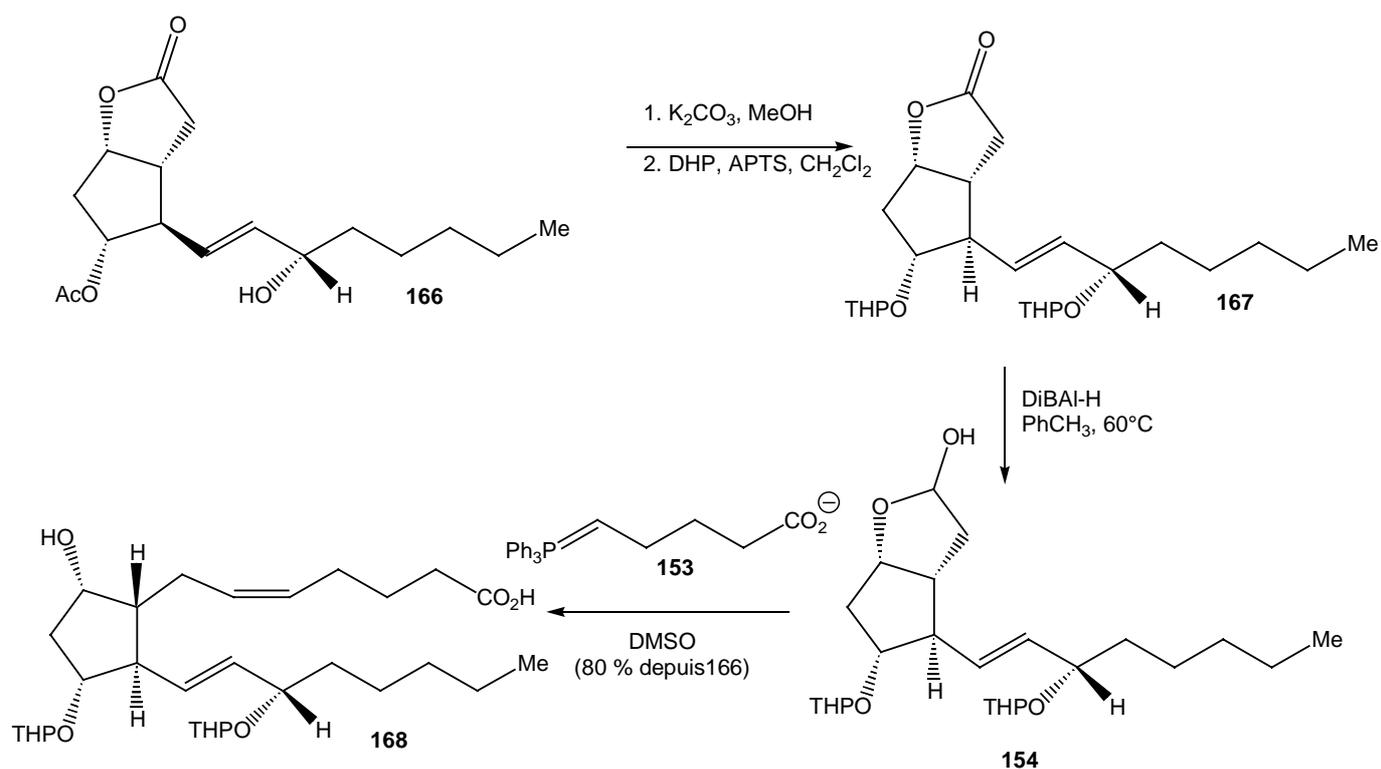


Figure 107

Ce composé **168** est un intermédiaire clé puisqu'il est le précurseur des $\text{PGF}_{2\alpha}$ et des PGE_2 . La déprotection des deux fonctions alcools, sous conditions douces, fournit un mélange racémique de $\text{PGF}_{2\alpha}$ avec 90 % de rendement. Alternativement, l'oxydation de l'hydroxyle en C_9 en la cétone correspondante, suivie du clivage des groupements tétrahydropyrannyles, génère la PGE_2 racémique avec 70 % de rendement (Figure 108).

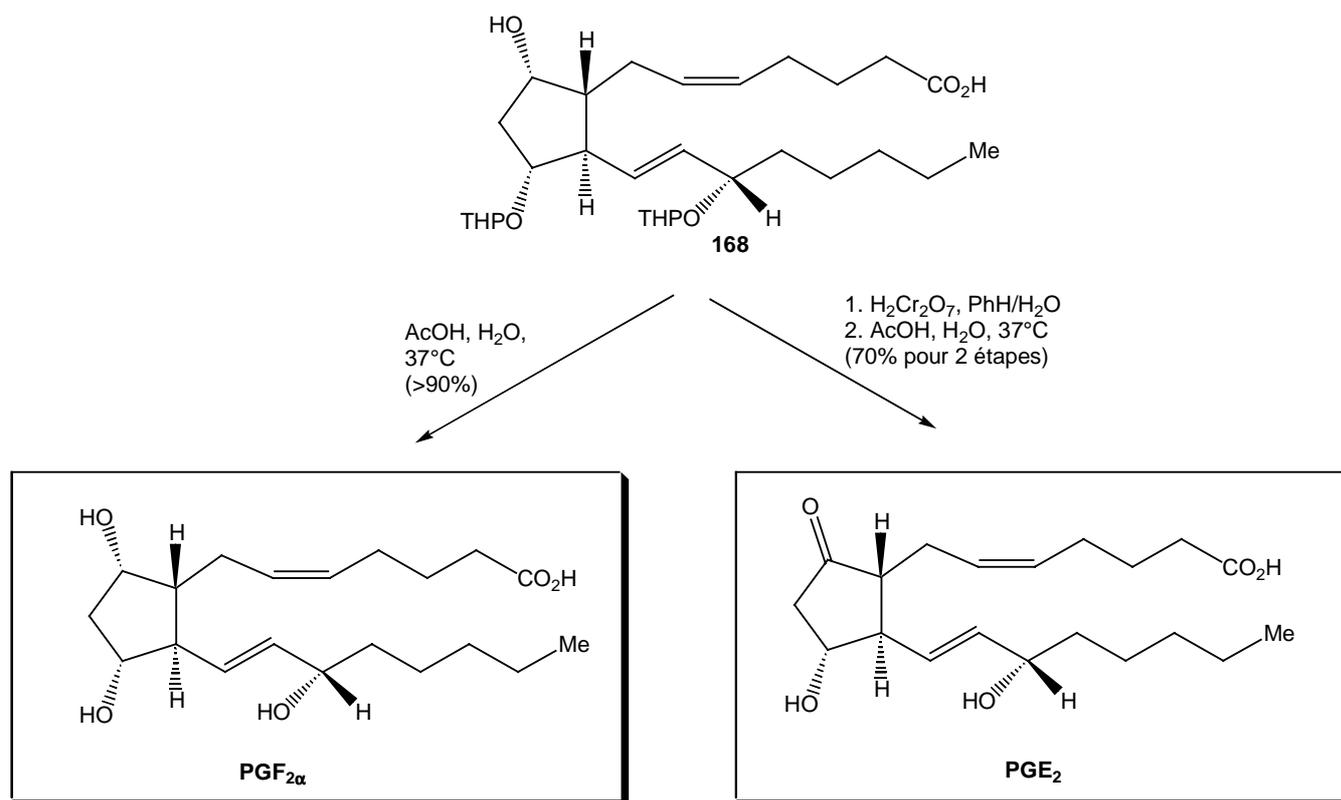


Figure 108

3.2.3 Améliorations de la synthèse :

Durant la deuxième moitié des années 1980, divers catalyseurs ont été développés par le groupe de Corey afin de contrôler de la stéréochimie absolue de certaines réactions clés, telles que la réduction de carbonyles^{77,78,79,80}, les réactions de Diels-Alder^{81, 82,83,84,85,86}, les condensations aldols⁸⁷, les allylations sur carbonyles⁸⁸ et les réarrangements de Claisen⁸⁹. Toutes ces transformations peuvent être effectuées efficacement et énantiosélectivement en utilisant le catalyseur approprié.

En 1987, Corey décrit un grand nombre d'exemples de réductions énantiosélectives de cétones insaturées en alcools correspondants. Le système catalytique utilisé emploie une petite quantité d'une oxazaborolidine énantiomériquement pure et une quantité stœchiométrique d'un borane⁷⁸. Ce système catalytique a été appliqué à la synthèse des prostaglandines. La réduction énantiosélective de l'énone **169** en alcool **170**, en présence de 10 mole % de catalyseur, conduit à un mélange 9 : 1 des alcools correspondants en faveur du bon isomère (Figure 109).

⁷⁷ Corey, E.J.; Bakshi, R.K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.

⁷⁸ Corey, E.J.; Bakshi, R.K.; Shibata, S.; Chen, C.P.; Singh, V.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925.

⁷⁹ Corey, E.J.; Shibata, S.; Bakshi, R.K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861.

⁸⁰ Corey, E.J.; Bakshi, R.K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611.

⁸¹ Corey, E.J.; Imwinkelreid, R.; Pikul, S.; Xiang, Y.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.

⁸² Corey, E.J.; Imai, N.; Pikul, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7517.

⁸³ Corey, E.J.; Imai, N.; Zhang, H.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728.

⁸⁴ Corey, E.J.; Loh, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966.

⁸⁵ Corey, E.J.; Sarshar, S.; Bordner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7938.

⁸⁶ Corey, E.J.; Loh, T.P.; Roper, T.D.; Azimiora, M.D.; Noe, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290.

⁸⁷ Corey, E.J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.

⁸⁸ Corey, E.J.; Yu, C.M.; Kim, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026.

⁸⁹ Corey, E.J.; Ensley, H.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908.

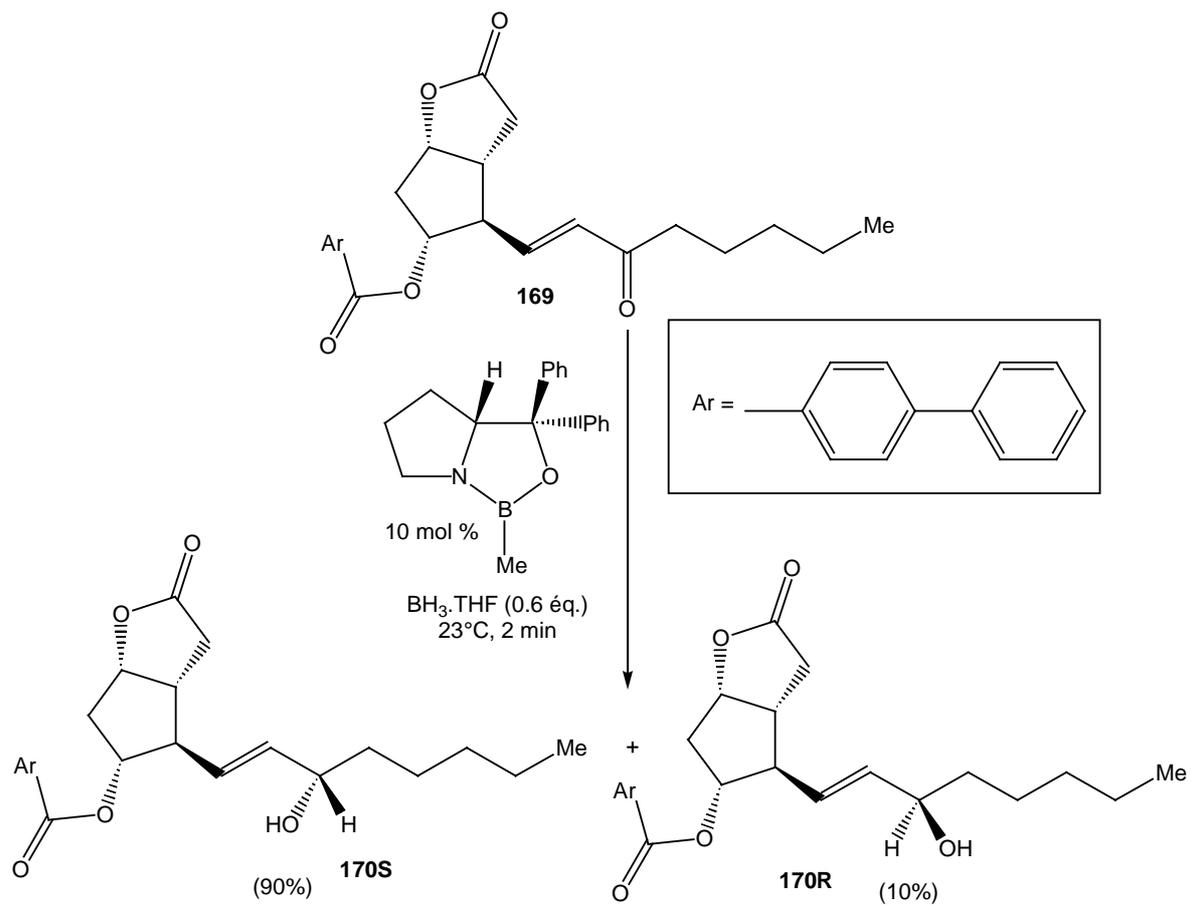


Figure 109

Une étape clé dans la synthèse de Corey des prostaglandines est la réaction de Diels-Alder entre un 5-(alkoxyméthyl)-1,3-cyclopentadiène **153** et un équivalent de cétène tel que le 2-chloroacrylonitrile (Figure 105). Dans ces conditions, un mélange racémique du cycloadduit **152** est obtenu. Corey a montré qu'il était possible de séparer ces isomères par dédoublement du racémate avec la (+/-)-éphédrine⁹⁰. Après un traitement acide, le composé **159** peut être obtenu énantiomériquement pur. La perte de 50% de la masse ne peut être évitée lors de cette opération. C'est pourquoi, Corey et son groupe ont développé une réaction de Diels-Alder diastéréosélective utilisant des cyclopentadiènes substitués en C₅ par un groupement alkoxy. Le traitement d'une solution d'acrylate énantiomériquement pur **171** et de trichlorure d'aluminium dans le DCM à -55 °C par du 5-(benzyloxyméthyl)-1,3-cyclopentadiène **173** fournit le composé *endo* **174** avec 89% de rendement et une diastéréosélectivité de 97 : 3. Il est postulé que la coordination de l'ester acrylique par l'aluminium favorise la conformation *s-trans* et que le cycle aromatique voisin stabilise le carbonyle déficient en électron tant dans le complexe **172** que dans l'état de transition. Une des deux faces diastérotopiques du diénophile est donc bloquée stériquement, ce qui explique l'excès diastéréomérique obtenu (Figure 110).

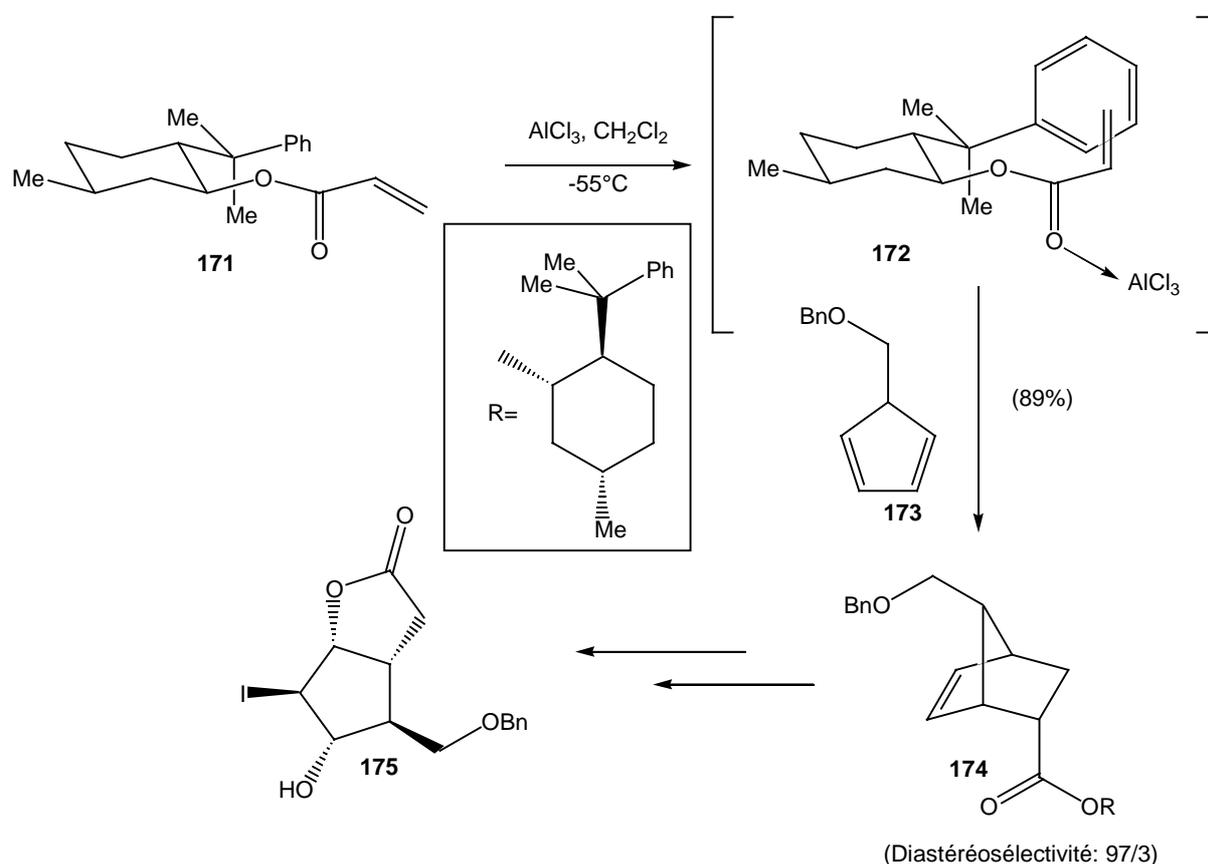


Figure 110

⁹⁰ Corey, E.J.; Schaaf, T.K.; Huber, W.; Koelliker, U.; Weinshenker, N.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 397.

Plusieurs étapes sont ensuite nécessaires pour transformer le cycloadduit ainsi obtenu en lactone iodée **175** énantiomériquement pure.

En 1991, Corey publie l'utilisation d'un autre système catalytique **177**, centré sur l'aluminium et capable de promouvoir la réaction de Diels-Alder entre le diène **173** et le diénophile **176** avec de hautes énantiosélectivités.

Ainsi, en présence de 10 mol% de catalyseur **177**, le diène **173** et le diénophile **176**, cycloadditionnent à -78°C pour former l'adduit **179** avec 93 % de rendement et plus de 95 % d' ee^{82} (Figure 111).

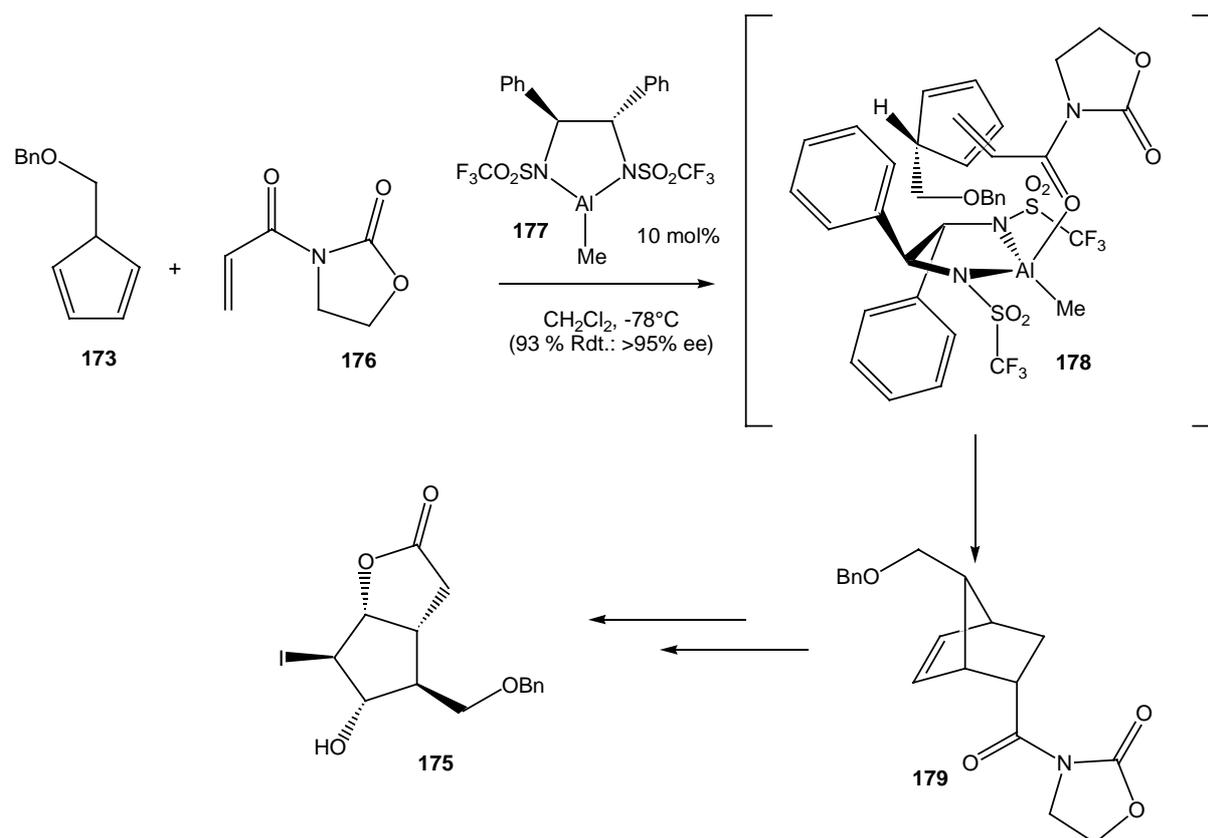


Figure 111

Un dernier système catalytique, mis au point par Corey et son groupe pour accéder aux adduits de Diels-Alder intervenant dans la synthèse des prostaglandines, emploie une oxazaborolidine portant un tryptophane. La cycloaddition entre le 5-(benzyloxyméthyl)-1,3-cyclopentadiène **173** et la 2-bromoacroléine **180**, avec ce nouveau système catalytique, produit le cycloadduit correspondant avec un rendement de 83 % (95 : 5 *exo* : *endo* ; 92 % ee pour l'*exo* **183**). L'oxazaborolidine induit la réaction de Diels-Alder entre les deux partenaires en maximisant les interactions électroniques (donneur-accepteur) dans l'état de transition. La coordination du diénophile sur la face du bore qui est *cis* par rapport au substituant 3-indolyméthyle est donc favorisée^{84,86}. Le traitement du mélange *exo* / *endo* (95 : 5) par 5 mol % de nitrate d'argent convertit sélectivement l'aldéhyde minoritaire **182**, plus réactif, en un composé soluble dans l'eau. L'isomère *endo* **182** est ainsi facilement décomposé (Figure 112).

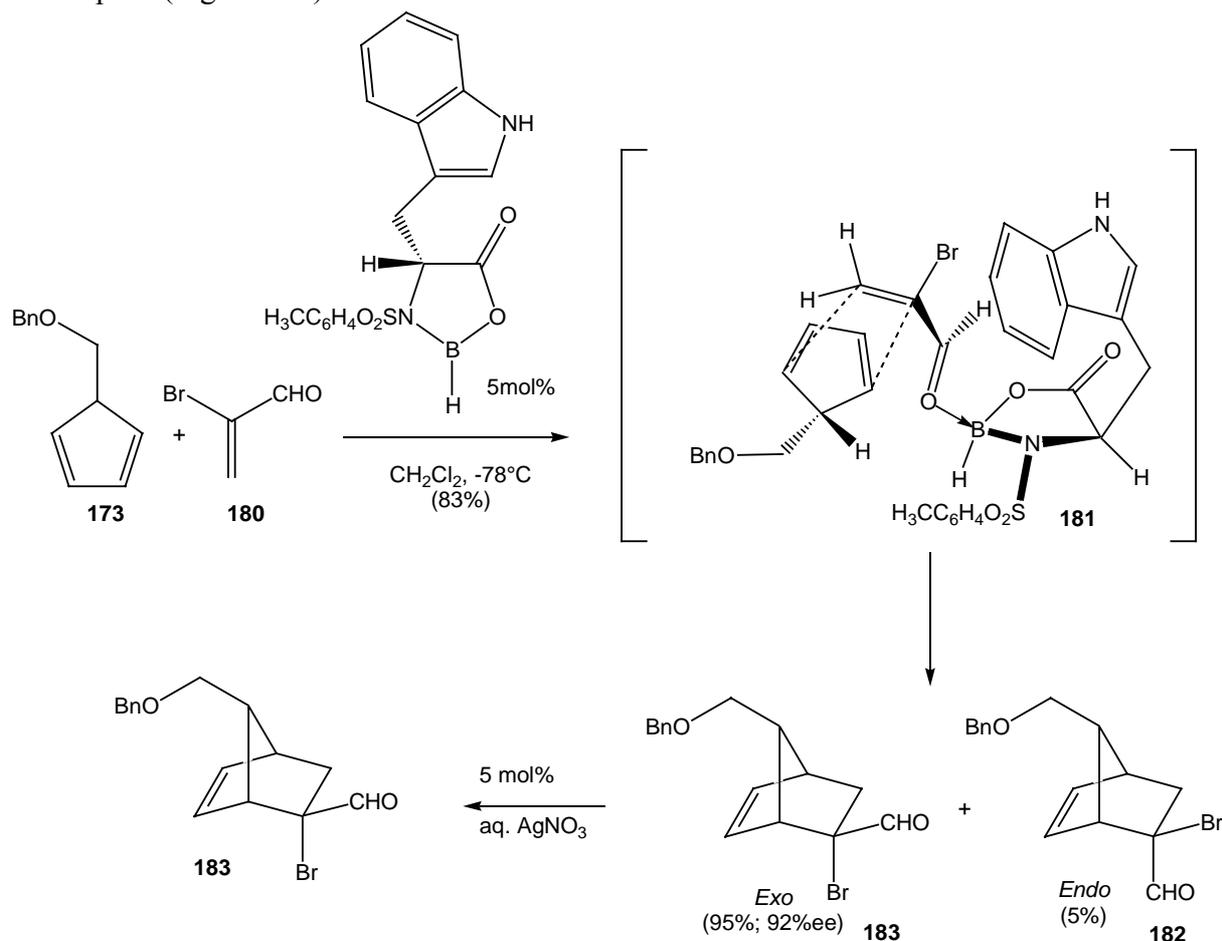


Figure 112

3.3 La synthèse de Stork

Le groupe de Stork effectue une élégante synthèse énantiospécifique pour les PGA_2 et $\text{PGF}_{2\alpha}$ à partir de carbohydrates facilement accessibles. Leur stratégie se base sur le réarrangement de Claisen. Ce dernier est une réaction péricyclique très importante en chimie organique. Dans sa forme la plus basique, le réarrangement de Claisen consiste en un réarrangement sigmatropique [3,3] de l'allylvinyléther **184** pour former le pentenal **186** via un état de transition de type chaise **185** (Figure 113).

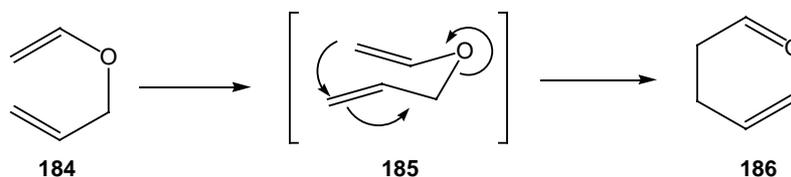


Figure 113

Dans les deux synthèses de Stork, un alcool allylique secondaire dérivé d'un sucre est utilisé comme substrat dans la variante de Johnson du réarrangement de Claisen. Un transfert 1,3 de chiralité, lors de la formation de la liaison carbone-carbone, peut être réalisé avec un excellent contrôle de la stéréochimie au niveau du nouveau centre chiral ainsi créé. (Figure 114).

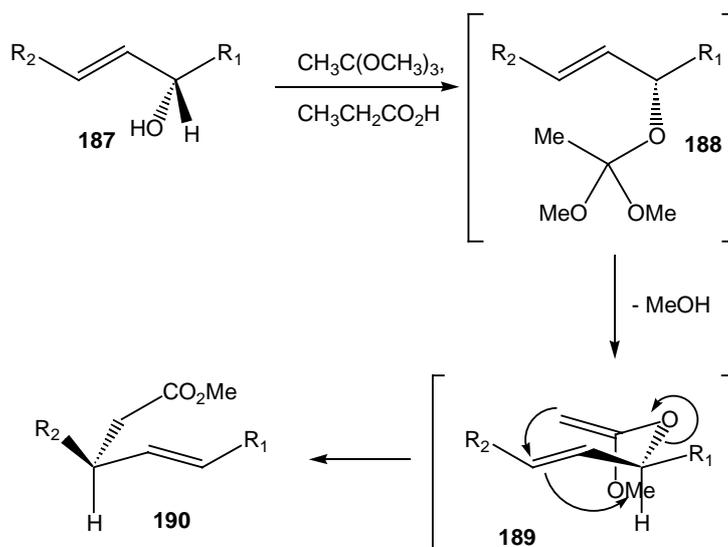


Figure 114

3.3.1 La PGA_2

3.3.1.1 Rétrosynthèse pour la PGA_2

La PGA_2 **191** pourrait provenir du β -cétoester **192**. Le clivage rétrosynthétique de la liaison indiquée conduit au triester **193**, précurseur potentiel d'une condensation de Dieckman⁹¹. Ce triester **193** peut provenir de l'intermédiaire plus simple **194**. Ce dernier possède la structure adéquate pour subir un retro-Claisen qui passerait par l'intermédiaire **195** dans lequel le cycle portant la fonction carbonate se place en position pseudoéquatoriale lors du réarrangement. Cet intermédiaire cétène-acétal mixte peut provenir de l'alcool **196** et de l'orthoester **197**. L'alcool **196** peut provenir de l'intermédiaire **198** lui-même formé par réarrangement de Johnson-Claisen du composé **200**. Ce dernier serait obtenu au départ du lactol correspondant **201** facilement accessible à partir du L-érythrose (Figure 115).

⁹¹ Schaefer, J.P.; Bloomfield, J.J. *Org. React. (N.Y.)* **1967**, *15*, 1.

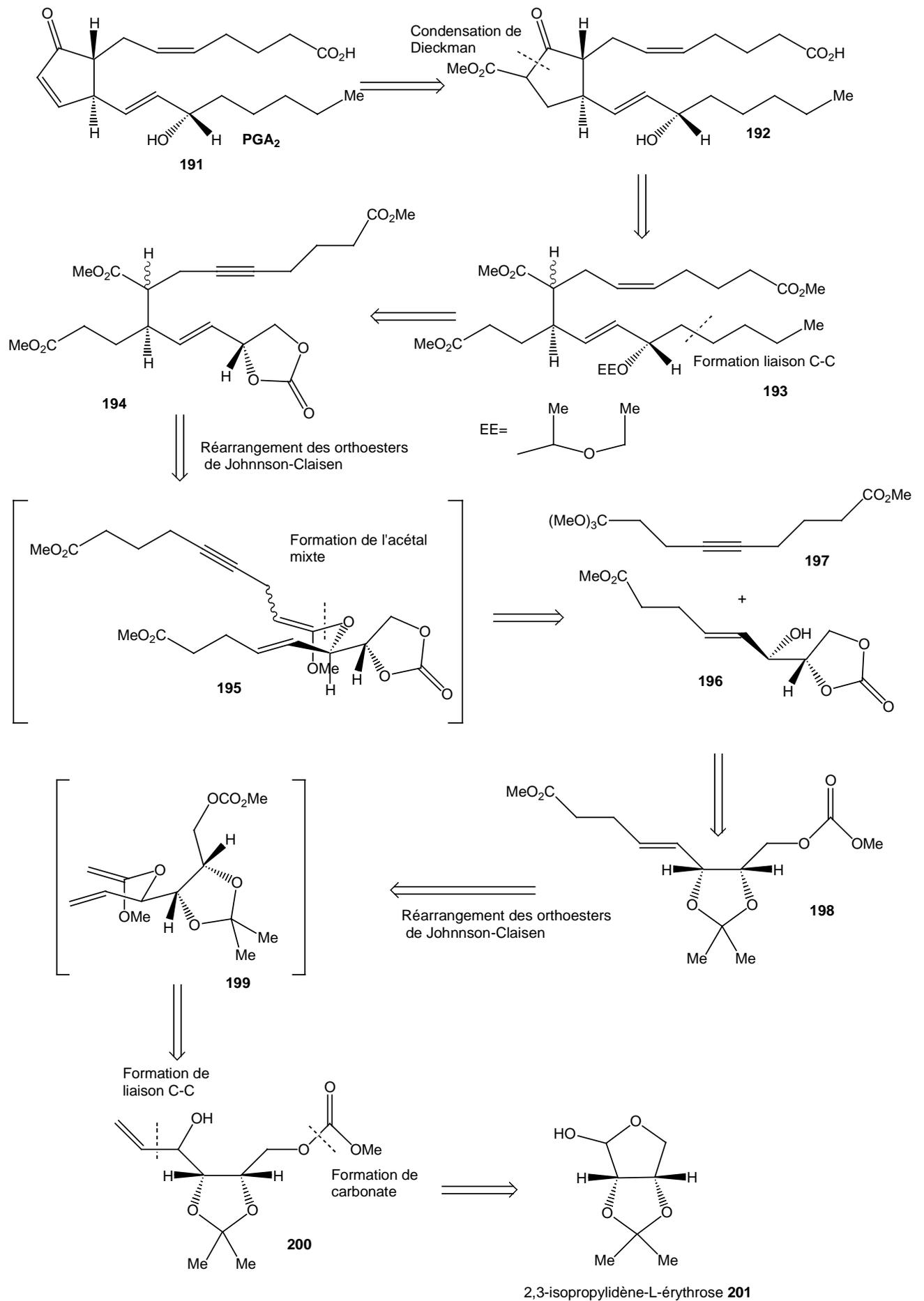


Figure 115

3.3.1.2 Synthèse totale de la PGA₂

La synthèse totale de PGA₂ **191**⁹² commence par la réaction du 2,3-isopropylidène-L-érythrose **201** avec trois équivalents de chlorure de vinylmagnésien pour donner le diol **202** avec 96 % de rendement. L'alcool allylique **200** est formé facilement par protection de l'alcool primaire sous forme de carbonate de méthyle. En présence d'un excès de triméthylorthoacétate et d'une quantité catalytique d'acide propionique, l'intermédiaire **199**, généré *in-situ*, est facilement transformé en ester méthylique γ,δ -insaturé **198**, avec un rendement de 83%, par un réarrangement de Johnson-Claisen (Figure 116).

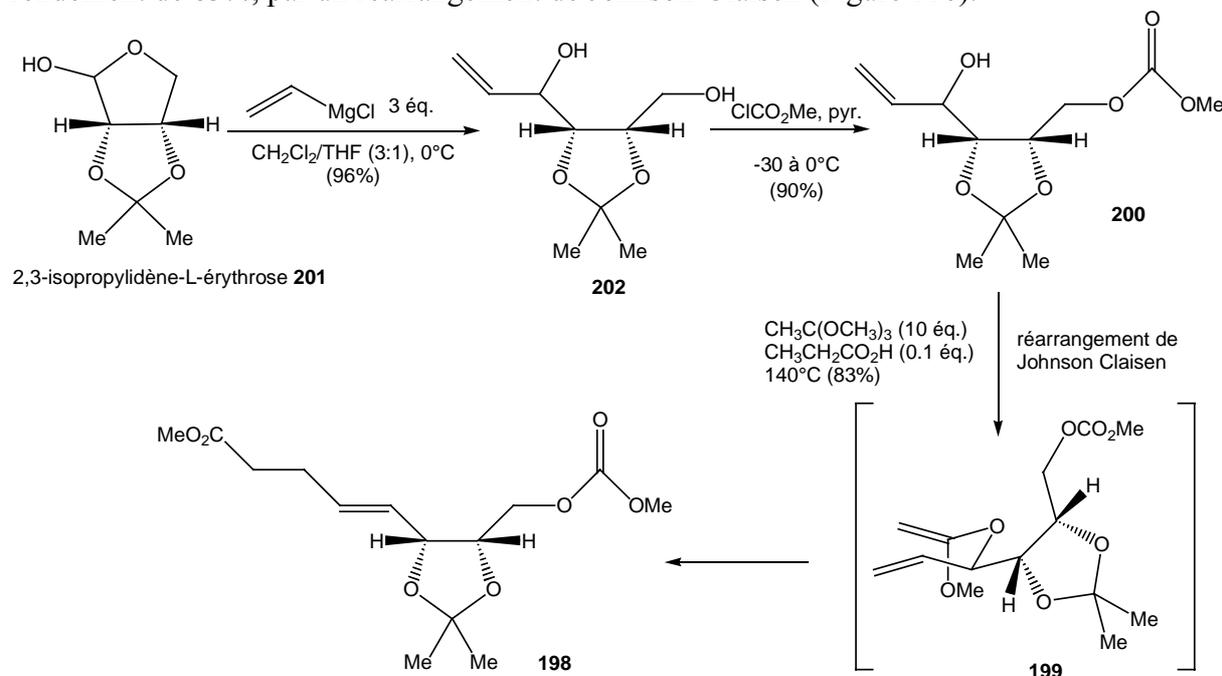


Figure 116

La déprotection de l'acétonide dans l'acide acétique est suivie de la formation du carbonate cyclique **196** par traitement à la triéthylamine du diol résultant. L'hydroxyester **196** est prêt à subir un second réarrangement de Johnson-Claisen.

Quand une solution d'alcool allylique **196** et de triméthyl-orthoester **197** est chauffée à 160°C dans le xylène, un réarrangement de Johnson-Claisen se produit passant par l'intermédiaire mixte cétène-acétal **195**, pour donner **194** sous la forme d'un mélange d'épimères en C₈ (Figure 117).

⁹² Stork, G.; Raucher, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1583.

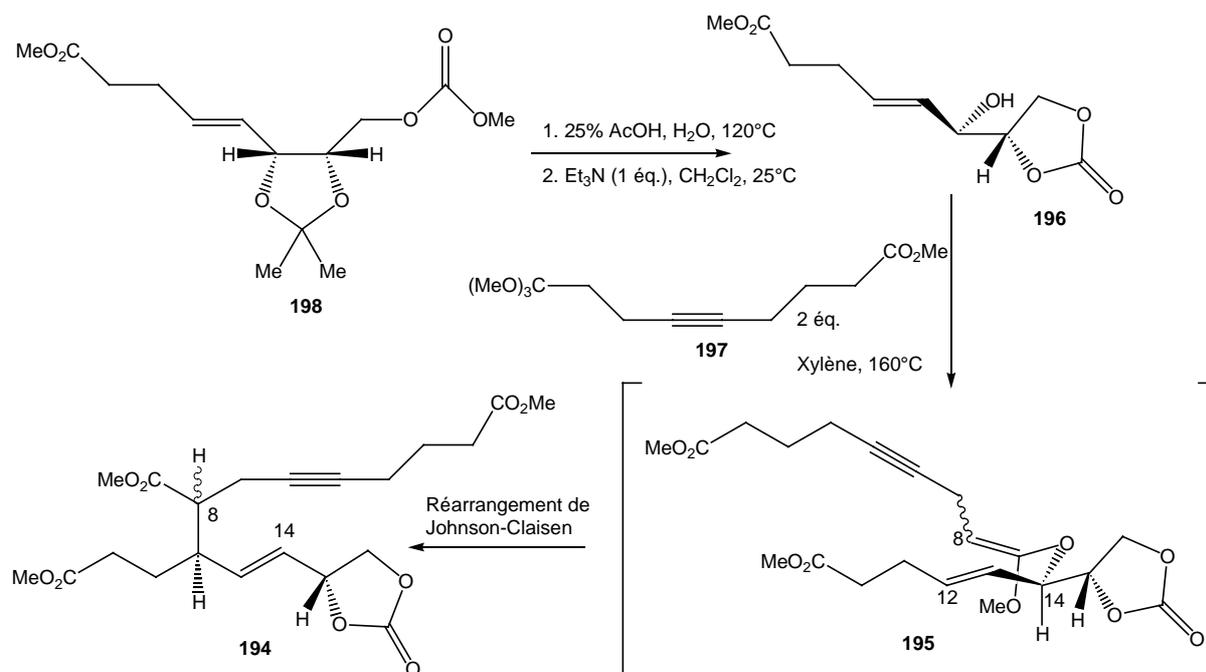


Figure 117

Un grand nombre de protocoles ont été mis au point pour tenter de contrôler la géométrie du vinyléther dans le substrat **195**. Il est cependant difficile d'ajuster la stéréochimie du cétène-acétal en utilisant la variante de Johnson. Néanmoins, il est important de savoir que la synthèse de **194**, donnant un mélange d'épimères en C₈ est sans conséquence. En effet, ce stéréocentre peut être redéfini plus tard par une épimérisation sous contrôle thermodynamique. Il est aussi intéressant de noter que même si le centre stéréogénique en C₁₄ est détruit au cours de ce réarrangement sigmatropique [3,3], il induit néanmoins la stéréochimie du nouveau centre chiral en C₁₂.

Après purification et saponification du carbonate cyclique **194**, par une solution basique de méthanol, le diol **203** est formé avec un rendement global de 59 % depuis **198**. Il faut maintenant remplacer le groupement hydroxyle primaire par une chaîne *n*-butyle. Une hydrogénation partielle de l'alcyne **203** par la méthode de Lindlar, suivie d'une tosylation sélective de l'alcool primaire et une protection de l'alcool secondaire sous forme d'un éthoxyéthyle, fournissent l'intermédiaire **204** avec 79% de rendement. L'intermédiaire clé **193** est formé avec 67 % de rendement après traitement de **204** par du di-*n*-butylcuprate de lithium (Figure 118).

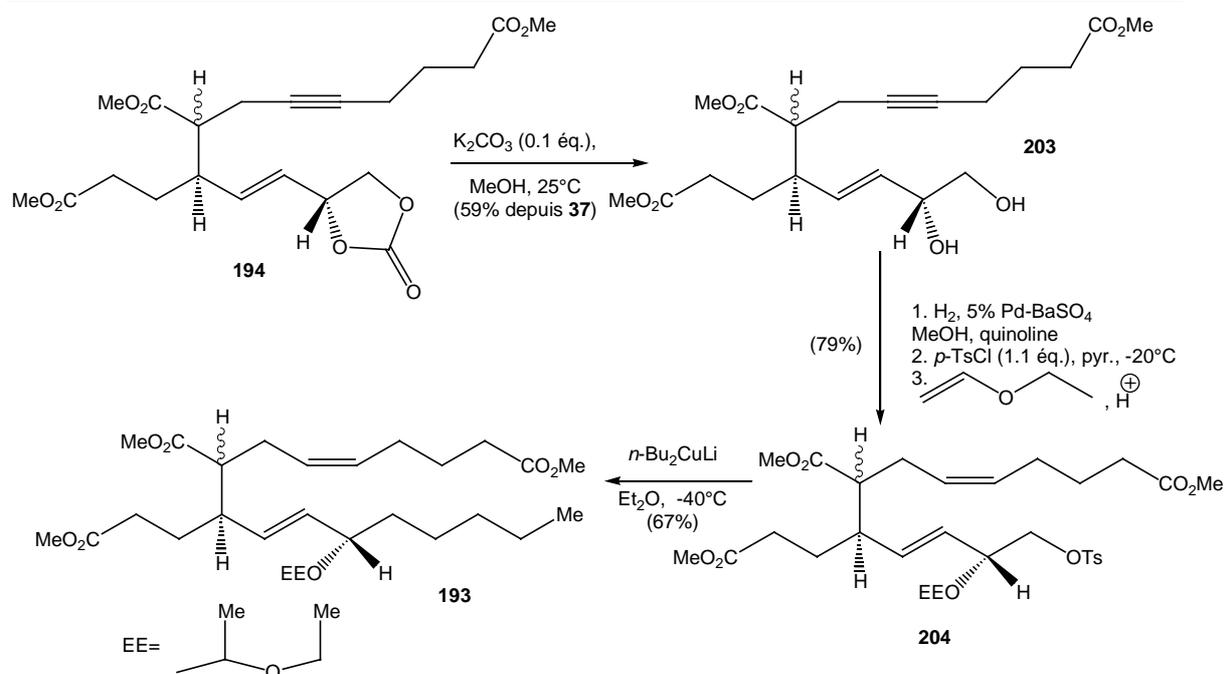


Figure 118

Cet intermédiaire **193** devrait subir une condensation de Dieckmann⁹³ avec une facilité raisonnable étant donné la proximité du carbone C₁₀ et du carbonyle C₉. Quand le triester **193** est soumis à l'action d'un excès de *tert*-butanolate de potassium, la cyclisation désirée se produit pour donner le β -c\u00e9oester **205** sous forme d'un m\u00e9lange d'\u00e9pim\u00e8res. Le traitement de ce m\u00e9lange par une solution 0,5 M d'hydroxyde de sodium fournit l'isom\u00e8re d\u00e9sir\u00e9 **206** apr\u00e8s acidification au moyen d'un tampon phosphate. Au cours de cette r\u00e9action, les deux esters m\u00e9thyliques sont saponifi\u00e9s. Le β -c\u00e9oacide r\u00e9sultant d\u00e9carboxyle spontan\u00e9ment, produisant la cyclopentanone correspondante qui \u00e9pim\u00e9rise dans les conditions r\u00e9actionnelles. Pour compl\u00e9ter la synth\u00e8se, il faut introduire une insaturation dans le noyau cyclopentane et d\u00e9prot\u00e9ger le groupement hydroxyle en C₁₅. Pour ce faire, on traite l'interm\u00e9diaire **207** par 2,2 \u00e9q. de LDA et 3 \u00e9q. de chlorure de ph\u00e9nyls\u00e9l\u00e9nyle pour obtenir l' α -ph\u00e9nyls\u00e9l\u00e9noc\u00e9tone **208**. L'oxydation du substituant ph\u00e9nyls\u00e9l\u00e9niure avec du NaIO₄, suivie de l'hydrolyse du groupe protecteur fournit la PGA₂ **191** avec un rendement de 46% (Figure 119).

⁹³ Schaefer, J.P.; Bloomfield, J.J. *Org. React. (N.Y.)* **1967**, *15*, 1.

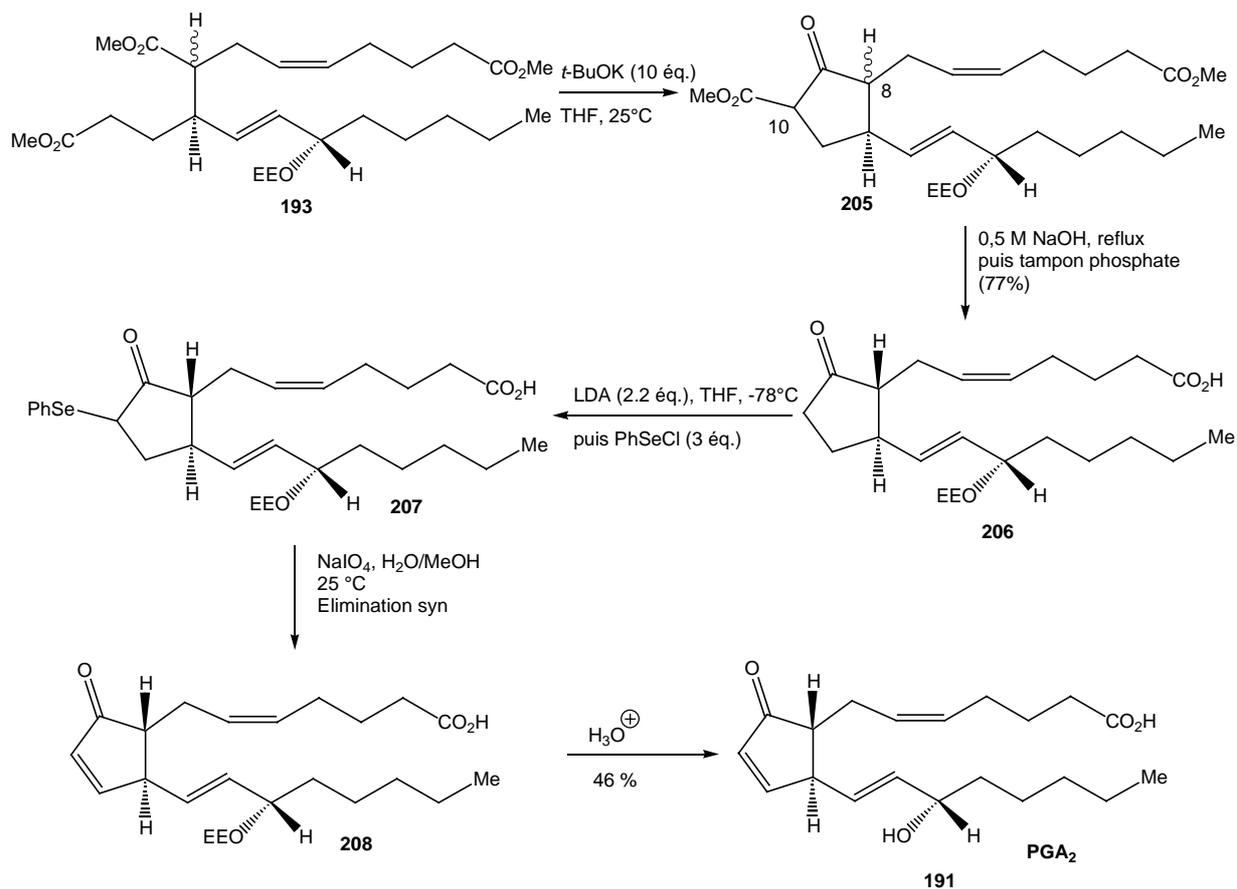


Figure 119

Vu l'ampleur du sujet et le grand nombre de synthèses totales décrites dans la littérature, il nous est impossible de les discuter toutes en détails. C'est pourquoi nous ne présenterons, dans la suite de ce chapitre, que l'étape clé originale de certaines synthèses de prostanoides. Cette sélection n'est pas exhaustive et reflète l'intérêt de l'auteur.

3.4 Réaction 2+2

3.4.1 Synthèse de Ghosez

L'étape clé dans les synthèses de Ghosez se base sur une réaction de cycloaddition [2+2] de cétones (exemple **210**)⁹⁴ (Figure 120) ou de sels de cétèneiminium^{95, 96}. Dans ce dernier cas, une copule chirale peut être utilisée et un mélange de 4 isomères de **216** est obtenu avec des rendements de 86 à 94% lorsque l'on utilise les ultrasons comme moyen d'activation (Figure 121).

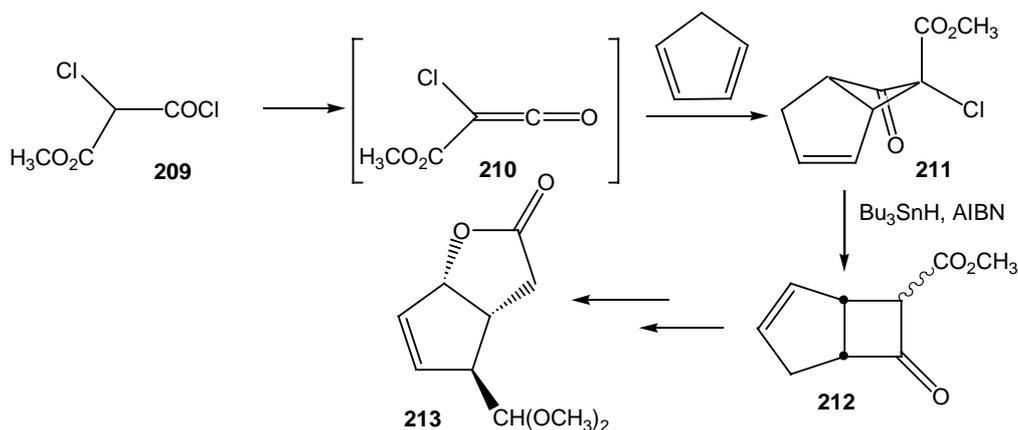


Figure 120

La cycloaddition [2+2] du cétène **210** au cyclopentadiène est hautement stéréosélective. Seul le composé possédant la fonction ester en position pseudoaxiale (composé exo) est obtenu lors de cette réaction (Figure 120).

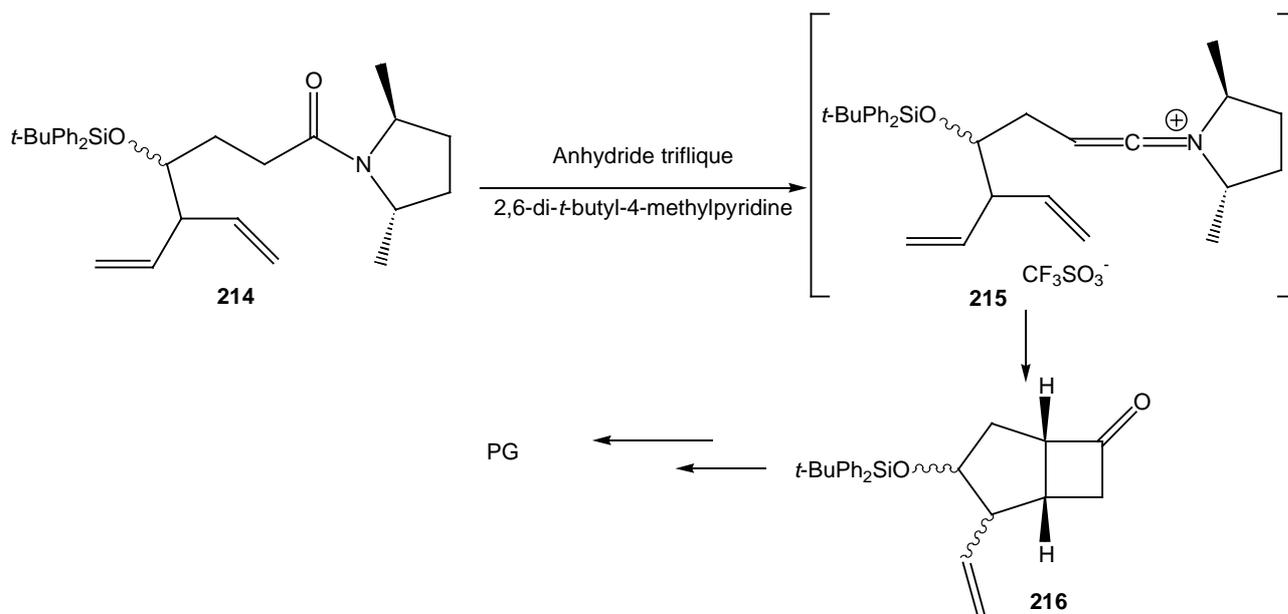


Figure 121

⁹⁴ Goldstein, S.; Vannes, P.; Houge, C.; Frisque-Hesbain, A.-M.; Wiaux-Zamar, C.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4616.

⁹⁵ Ghosez, L.; Markó, I.; Hesbain-Frisque, A.-M. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5211.

⁹⁶ Chen, L.; Ghosez, L. *Tetrahedron Assym.* **1991**, *2*, 1181.

3.4.2 Synthèse de Rosini

L'approche de Rosini utilise l'acide 5-benzyloxyméthyl-3-hydroxy-6-hepténoïque **220** comme précurseur central.⁹⁷ L'acide carboxylique **207**, portant une unité allylvinyléther, subit un réarrangement de Claisen avec élimination de CO₂ pour fournir l'aldéhyde fonctionnalisé **218** avec 85% de rendement. L'aldéhyde **218** réagit alors avec le Grignard du *tert*-butyl- α -bromoacétate pour donner l'ester **219** (84%) qui est hydrolysé quantitativement en acide **220** par l'hydroxyde de potassium dans le méthanol. Après avoir obtenu cet intermédiaire dans lequel tous les atomes de carbone du bicyclic sont présents, il subsiste l'étape clé qui consiste en une réaction [2+2] du cétène formé lors du traitement de l'acide **220** avec de l'acétate de potassium dans l'anhydride acétique (93%). Une réaction de Baeyer Villiger sur le bicyclic **221** fournit alors l'intermédiaire lactonique **222**. (Figure 122).

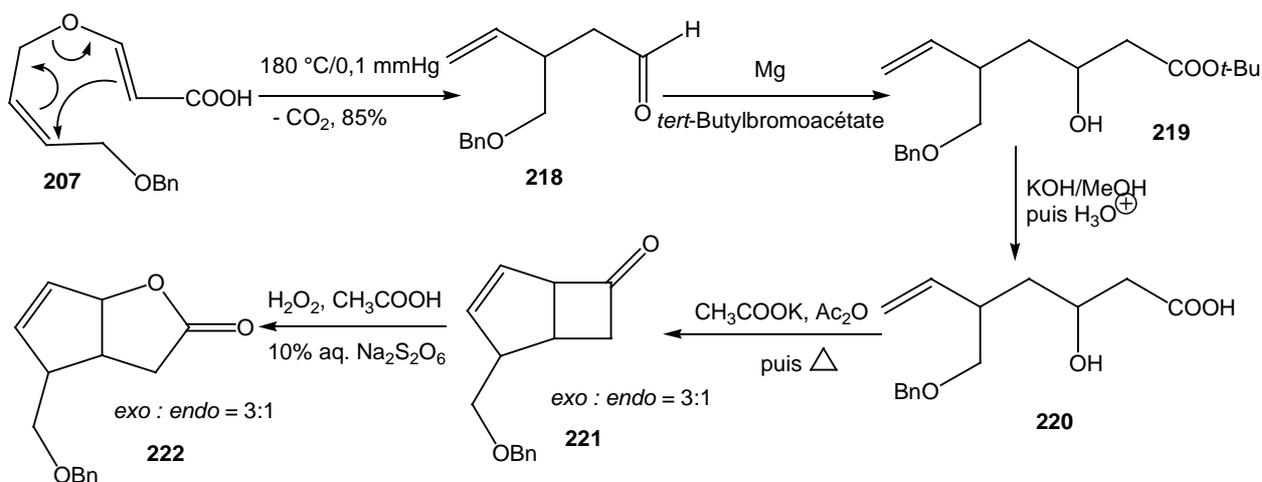


Figure 122

⁹⁷ Marotta, E.; Righi, P.; Rosini, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4145.

3.5 Réactions à 3 composantes

Parmi les nombreuses voies de synthèse des prostaglandines, le procédé de couplage à trois composantes utilisant une énone chirale **223**, un nucléophile apparenté à la chaîne inférieure et un électrophile équivalent à la chaîne supérieure est une des approches les plus rapides et donc les plus rencontrées (Figure 123). Cette stratégie présente cependant deux gros problèmes : l'échange rapide entre énolates **224a** et **224b** avant l'alkylation et la β -élimination directe du groupe alkoxy de C₁₁. En effet, l'énolate **224a** formé initialement est suffisamment basique pour faire un transfert rapide de proton à une vitesse plus grande que celle de l'alkylation régiocontrôlée de l'énolate **224a**⁹⁸.

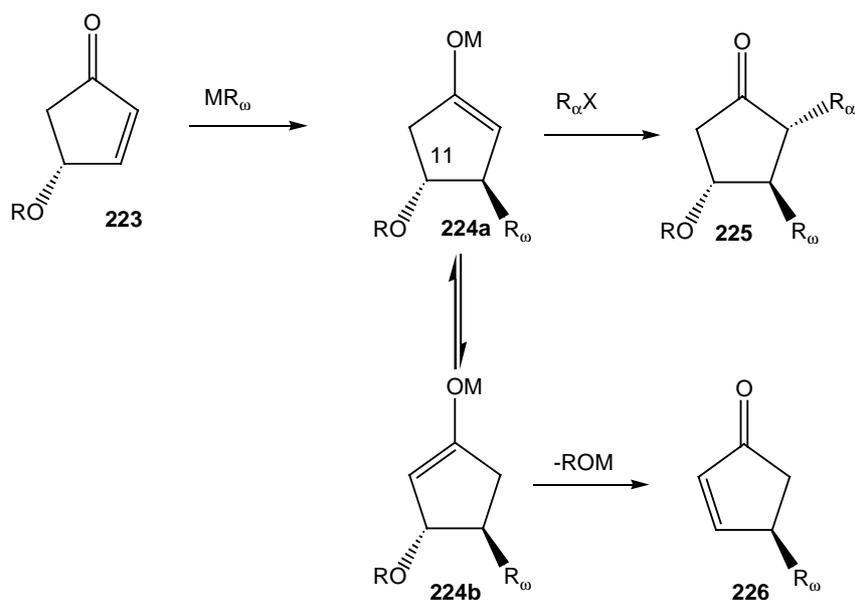


Figure 123

⁹⁸Vrai pour M=Li, Cu, CuLi, ...

3.5.1 Synthèses de Noyori et de Takahashi

En 1987, Noyori publie une synthèse de prostaglandines qui utilise cette stratégie. Il synthétise ainsi les prostaglandines PGE₁, PGI₁ et des analogues tels que 6-oxo-PGF_{1α} et 6-oxo-PGE₁⁹⁹ (Figure 124).

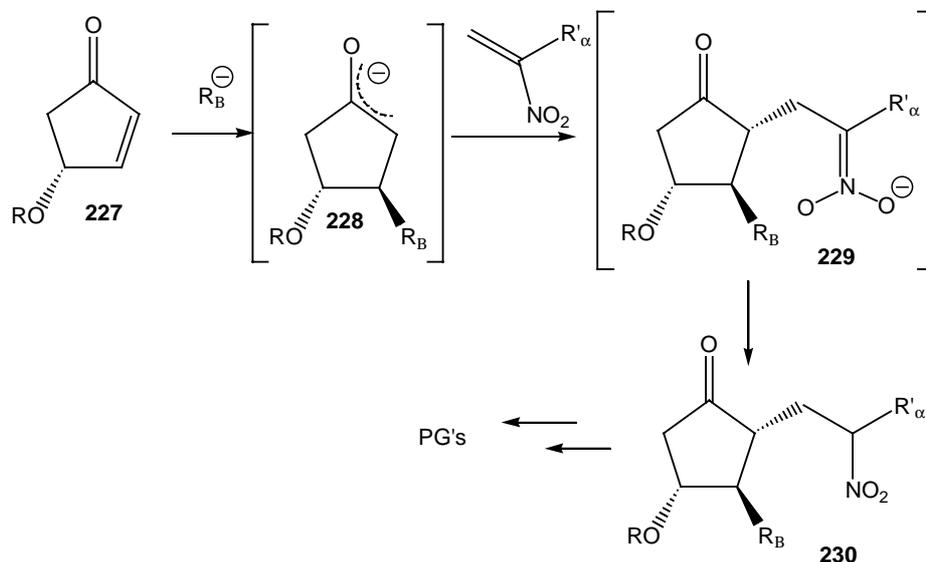


Figure 124

Dans ce cas, l'agent de capture est une nitrooléfine, électrophile puissant qui permet de minimiser l'élimination en **226**.

En 1989, Noyori *et al*¹⁰⁰ ont décrit l'alkylation d'un énoate de zinc avec R_αX. Son groupe ainsi que celui de Takahashi l'ont appliqué à la synthèse des prostaglandines (Figure 125).

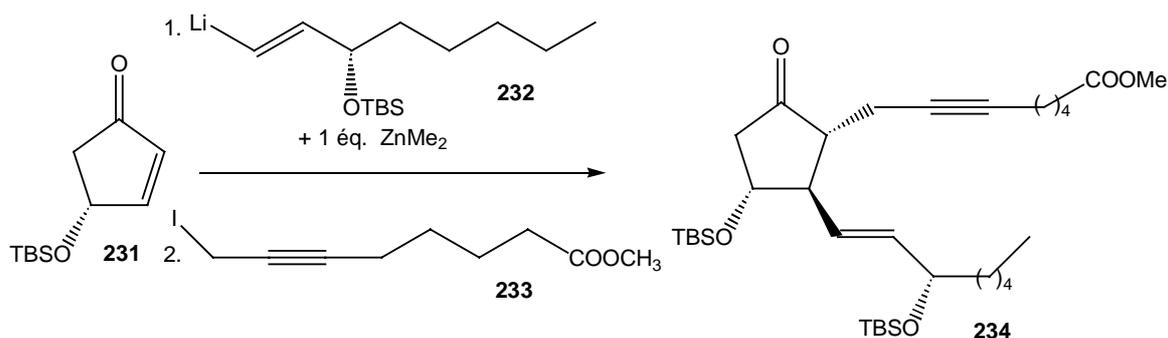


Figure 125

⁹⁹ Tanaka, T.; Hazato, A.; Bannai, K.; Okamura, N.; Sugiura, S.; Manabe, K.; Toru, T.; Kurozumi, S.; Suzuki, M.; Kawagishi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 813.

¹⁰⁰ Morita, Y.; Suzuki, M.; Noyori, R.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1785.

3.5.2 Synthèse de Danishefsky

La même année, Danishefsky^{101, 102} publie une synthèse du composé **237** impliquant une stratégie à trois composants utilisant le cétène d'acétal siliilé **235** comme ébauche de la chaîne ω . (Figure 126).

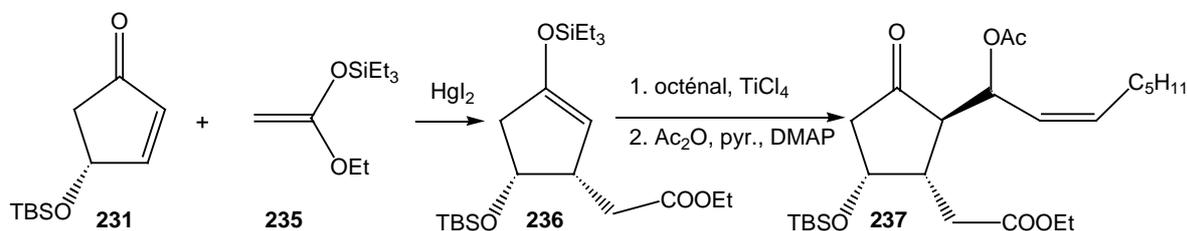


Figure 126

3.5.3 Synthèses de Johnson

Afin d'améliorer les faibles rendements obtenus par la stratégie de couplage à trois composants, Johnson a développé une approche basée sur l'utilisation de l'acétone **238**¹⁰³. En effet, la présence de cet acétal supprime l'équilibre entre énolates et évite ainsi l'élimination de l'alkoxy en C₁₁. L'addition de l'organocuprate **239** comprenant la chaîne ω , suivie de l'alkylation avec une chaîne α iodée appropriée fournit la prostaglandine protégée **240** avec d'excellents rendements (Figure 127).

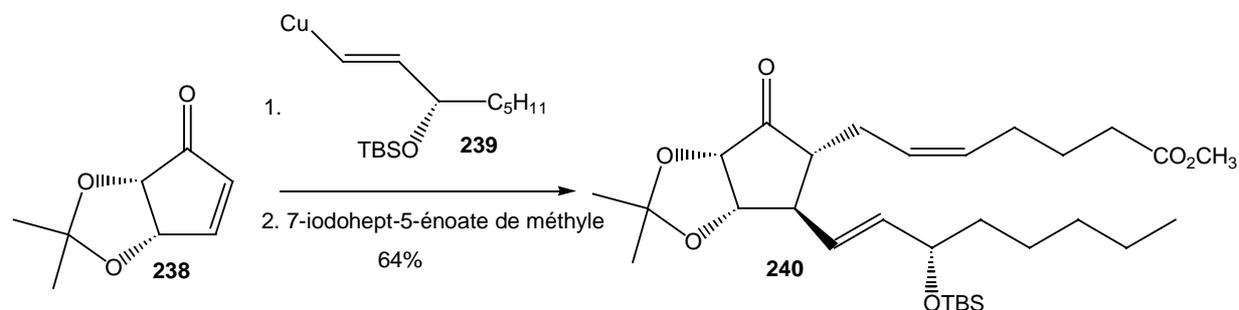


Figure 127

Une autre synthèse issue du groupe de Johnson a été décrite plus récemment. La préparation énantiosélective de l'intermédiaire **245** est présentée à la Figure 128. La chaîne supérieure est introduite *via* une réaction de couplage de Suzuki entre le dérivé du 9-BBN, formé *in situ* à partir de benzyl-3-butényl'éther **242**, et de l'iodoénone **241**, catalysée par du PdCl₂(dppf)₂. Le produit de couplage **243** est obtenu avec 72 % de rendement. L'addition conjuguée de la chaîne inférieure est effectuée par traitement de l'énone **243** avec un cuprate généré par lithiation de l'iodure **244** avec du *tert*-butyllithium en combinaison avec du 2-thiénylcyanocuprate de lithium pour fournir l'intermédiaire désiré **245** avec 83 % de rendement.¹⁰⁴

¹⁰¹ Danishefsky, S.J.; Cabal, M.P.; Chow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3456.

¹⁰² Chow, K.; Danishefsky, S.J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6016.

¹⁰³ Johnson, C.R.; Penning, T.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4726.

¹⁰⁴ Gu, J.; Dirr, M.J.; Wang, Y.; Soper, D.L.; De, B.; Wos, J.A.; Johnson, C.R. *Organic Lett.* **2001**, *3*, 791.

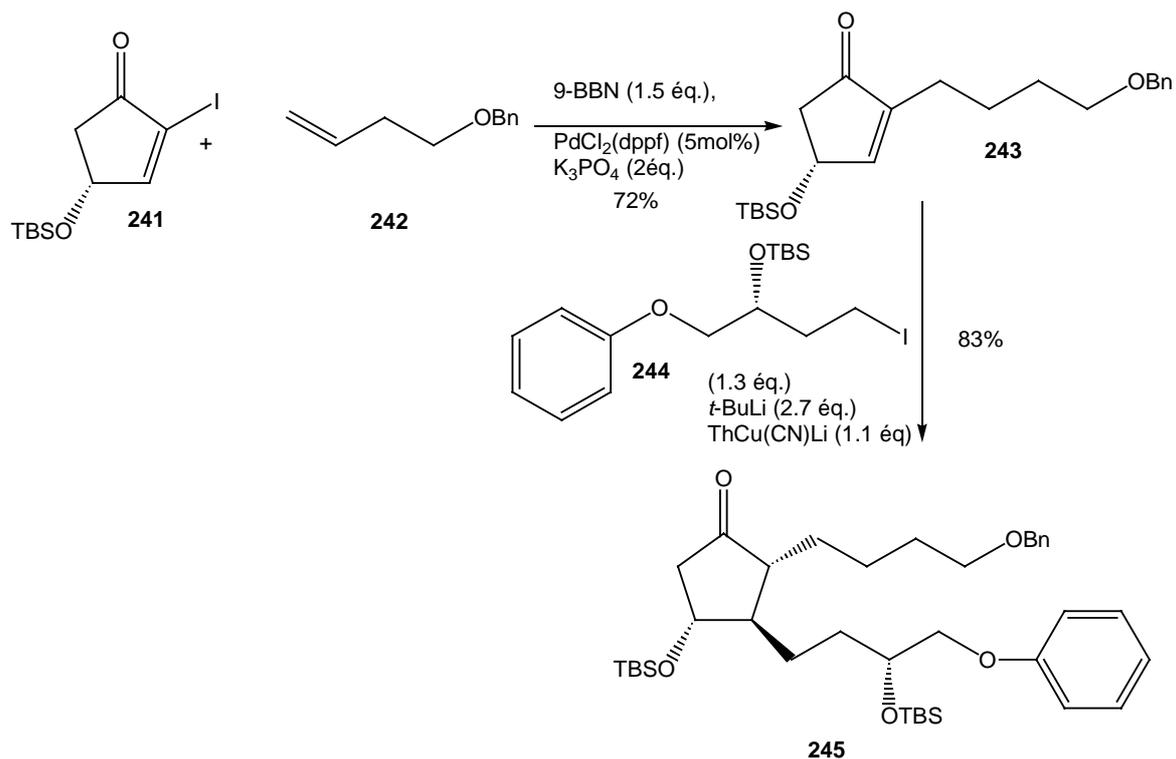


Figure 128

3.5.4 Synthèse de Sato

Une variante de la première stratégie de Johnson a été décrite par Sato.¹⁰⁵ L'énone **246**, obtenue par capture de l'énolate issu de l'addition d'un cuprate par du formaldéhyde,¹⁰⁶ est traitée successivement par le cuprate **247**, provenant de l'organozinc correspondant et du cyanure de cuivre, et par du triméthylchlorosilane pour former l'éther d'énol silylé **248**. La prostaglandine protégée **249** est obtenue après work-up acide de **248** (Figure 129).

¹⁰⁵ Tsiyiyama, H.; Ono, N.; Yoshino, T.; Okamoto, S.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7349.

¹⁰⁶ Stork, G.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765, 6260.

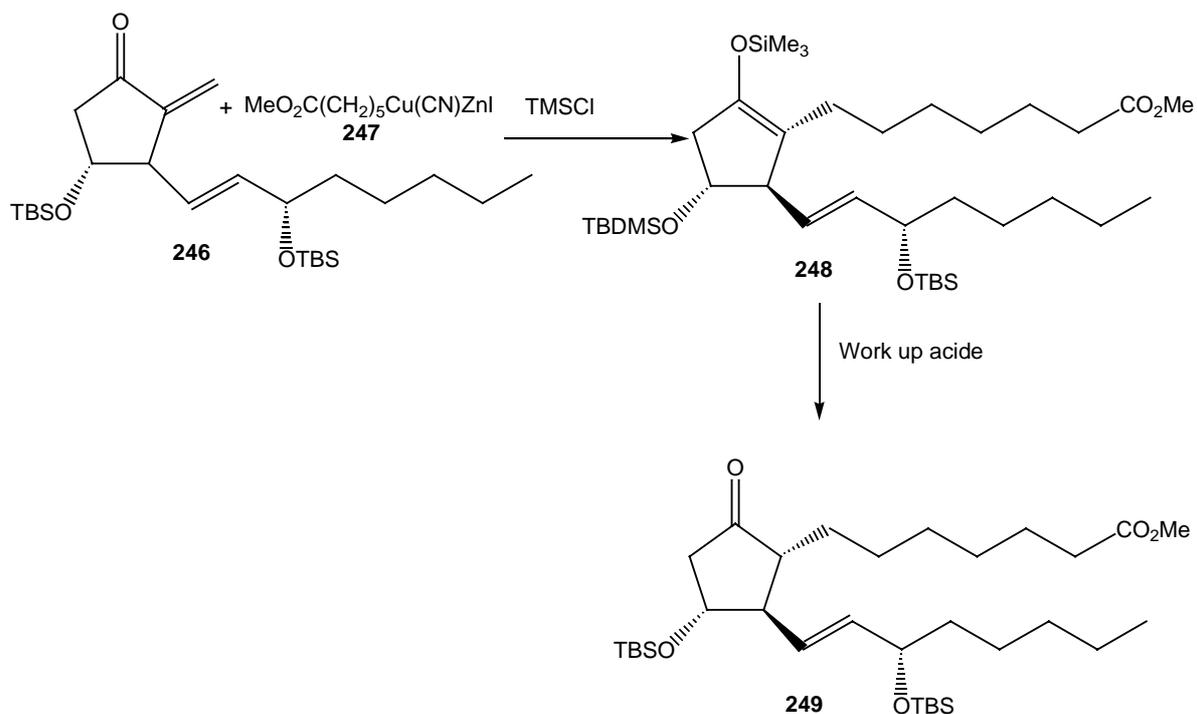


Figure 129

L'énone **246** peut également être obtenue par traitement de **250** par la diéthylamine pour former l'amine **251** suivie de l'addition de la chaîne ω sous forme d'un cuprate (Figure 130).

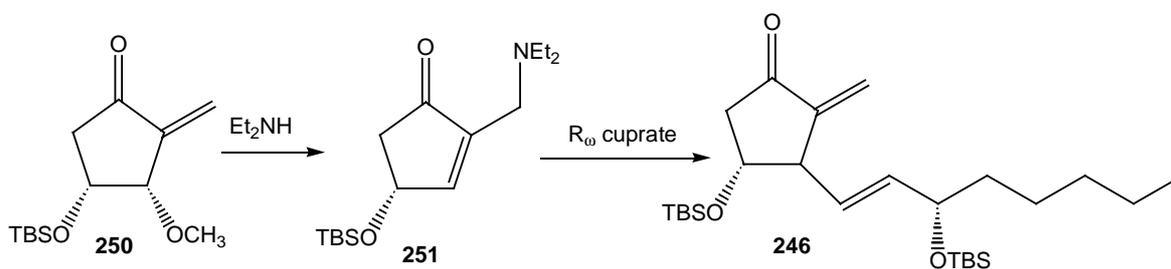


Figure 130

3.5.5 Synthèse de Fürstner

L'étape clé de la synthèse de Fürstner se base sur une technique encore très peu développée pour assembler la chaîne latérale supérieure, il s'agit de la métathèse d'alcynes catalysée au molybdène¹⁰⁷. Une simple réduction de Lindlar permet alors d'avoir la fonction alcène Z de la chaîne latérale. Afin d'accéder à son intermédiaire clé **255**, Fürstner a utilisé la méthode à trois composants de Noyori et qui consiste d'abord en l'addition conjuguée d'un zincate (formé à partir de **252**) sur l'accepteur de Michaël **231** (ee 94%) suivie de l'attaque nucléophile de l'énolate **253** sur l'iodure acétylénique **254** (Figure 131)¹⁰⁸.

¹⁰⁷ Fürstner, A.; Mathes, C. *Organic Letters*, **2001**, 3, 221

¹⁰⁸ Fürstner, A.; Grell, K.; Mathes, C.; Lehmann, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11799.

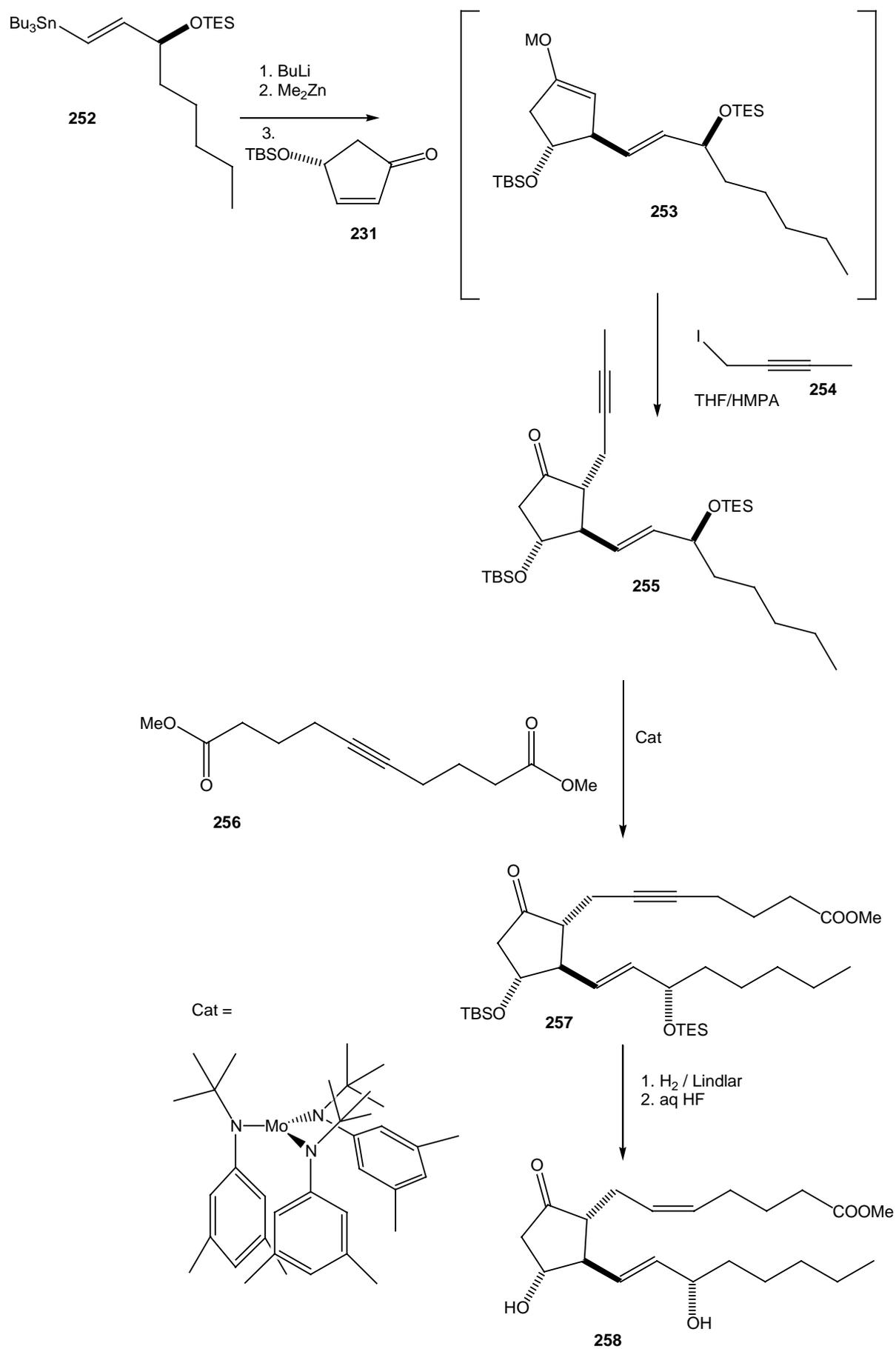


Figure 131

3.6 Epoxyde de cyclopentène : Synthèse de Marino

Marino décrit une séquence vers la structure des prostaglandines qui utilise le cyclopenténylépoxyde **259**, facilement disponible, comme réactif de départ¹⁰⁹. L'addition du cuprate de la chaîne ω par un mécanisme de type SN_2' , fournit l'alcool **260** qui est époxydé à son tour pour générer le *cis*-époxydane (l'hydroxyle dirige l'époxydation). L'alcool est alors oxydé par le réactif de Collins pour fournir l'époxydane **261**. L'éther d'énol silylé **262** est ensuite obtenu par déprotonation de **261** et capture de l'énolate par Et_3SiCl . La chaîne α est ensuite introduite par une seconde addition d'un cuprate avec ouverture concomitante de l'époxyde pour former le motif central **263** de la prostaglandine E_1 (Figure 132).

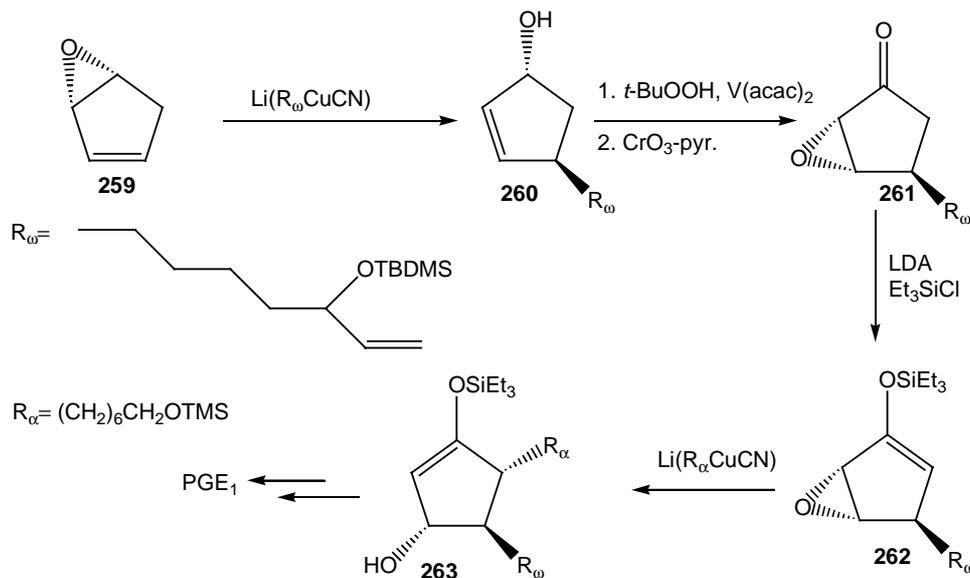


Figure 132

¹⁰⁹ Marino, J.P.; de la Pradilla, R.F.; Laborde, E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4898.

3.7 Carbènes : Synthèse de Wulf

Wulf a décrit une approche basée sur les carbènes de chrome¹¹⁰.

L'iodure diénique **264** est traité par 2 équivalents de *tert*-butyllithium puis par du chrome hexacarbonyle pour former le composé lithié **265**. Le traitement successif de **265** par du fluorure de tétrabutylammonium, du bromure d'acétyle et l'éther d'énol *tert*-butyldiméthylsilylé (TBS) de l'acétaldéhyde fournit le cyclopropane **266** sous forme d'un mélange racémique. Une expansion de cycle de **266**, par chauffage de celui-ci, dans le *n*-butyléther, à 190°C, génère le cycle à 5 chaînons **267** avec 85 % de rendement. La chaîne α est ensuite introduite par réaction de l'énolate sur l'iodure allylique approprié (Figure 133).

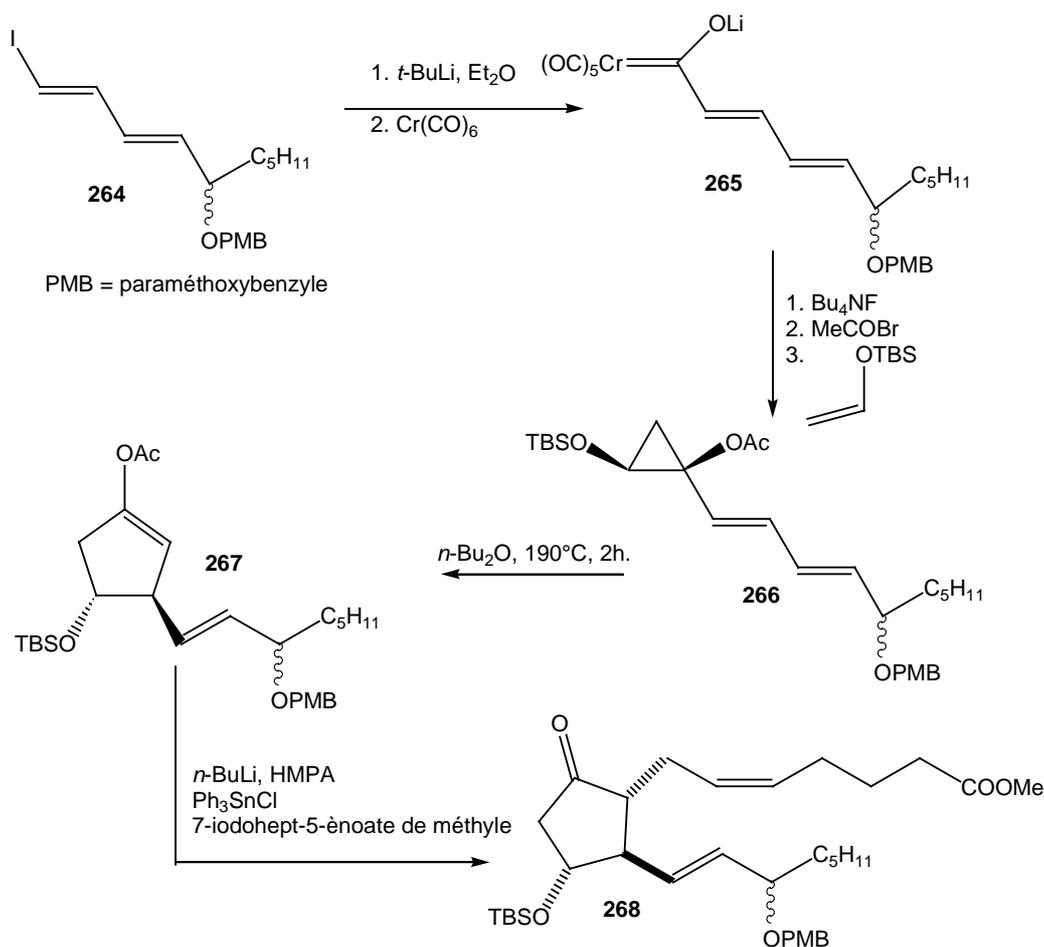


Figure 133

¹¹⁰ Murray, C.K.; Yang, D.C.; Wulff, W.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5660.

3.8 Réarrangements sigmatropiques : Synthèse de Hodgson

L'acétate *trans* **269** facilement accessible, énantiomériquement pur est transformé en acide **271** en deux étapes (64%). La silylation de l'acétate **269** donne quantitativement l'acétal de cétène silylé **270**. Celui-ci, chauffé à 190 °C, en tube scellé, fournit l'acide **271** avec un rendement de 64%. L'iodolactonisation en milieu basique conduit à la lactone fusionnée **272** avec 95 % de rendement. Après élimination de HI à l'aide de DBU, l'équivalent de la lactone de Corey **273** est isolé avec un rendement de 87 % (Figure 134)¹¹¹.

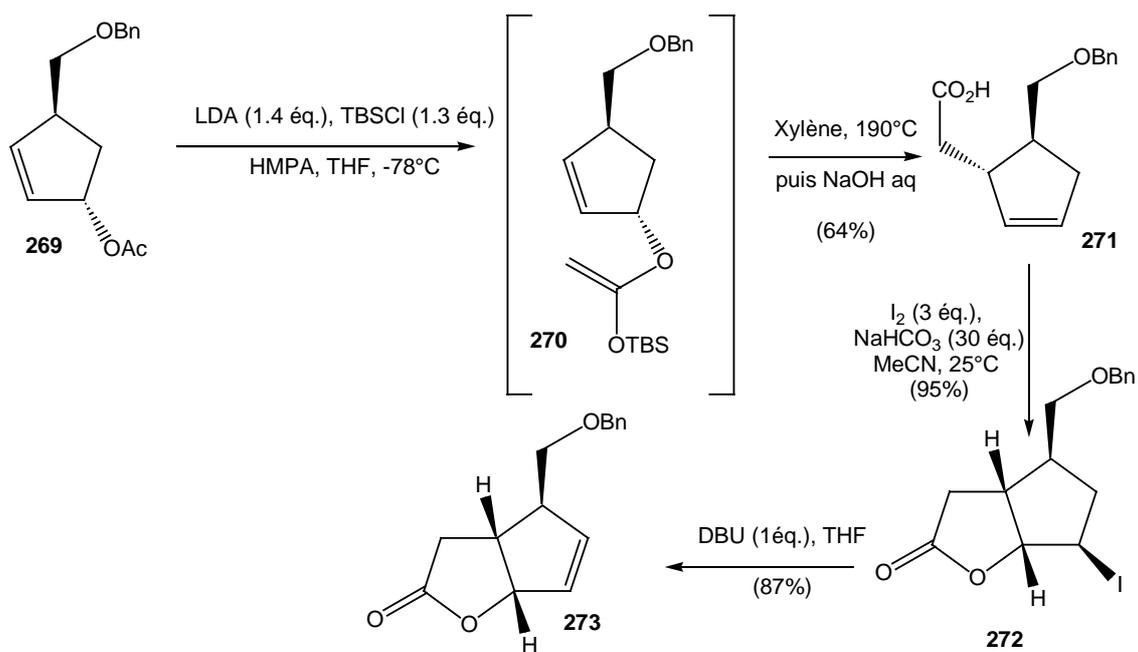


Figure 134

¹¹¹ Hodgson, D.M.; Gibbs, A.R. *Synlett* **1997**, 657.

3.9 Cyclisation radicalaire

3.9.1 Synthèse de RajanBabu

La cyclisation radicalaire a été employée pour accéder à la lactone de Corey **150**.

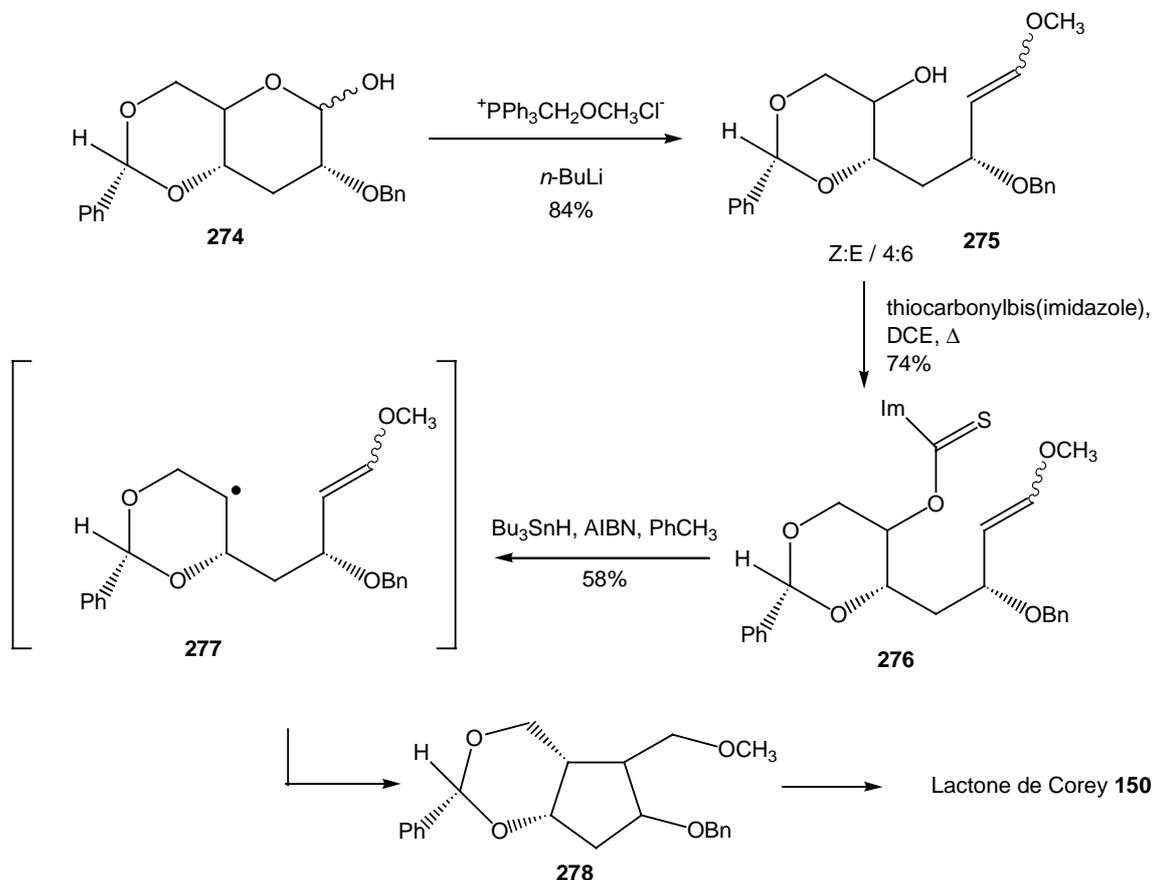


Figure 135

Le traitement du 3-déoxyglucose protégé **274** par du (méthoxyméthylène)triphénylphosphorane dans le THF fournit avec un rendement de 84 % un mélange des vinyléthers **275E** / **275Z** dans un rapport 40 : 60 en faveur de l'isomère *E*. Le mélange d'isomères est traité directement par un excès de thiocarbonylbis(imidazole) au reflux du dichloroéthane pour former le xanthate **276**, précurseur de cyclisation avec un rendement de 74 %. Le traitement de ce dernier par l'hydruire de tributylétain, en présence d'une quantité catalytique d'AIBN, génère le radical **277** qui cyclise en bicyclic **278** avec 58 % de rendement. Il est à noter que 5 à 12 % de l'alcool de départ **275** sont récupérés à la fin de cette réaction (Figure 135) ¹¹².

¹¹² RajanBabu, T.V. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4522.

3.9.2 Synthèse de Clive

L'étape clé de la synthèse de Clive¹¹³ débute par une cyclisation 5-*exo*-digonale du radical **280**, formé à partir du sélénure **279**, sur la triple liaison C-C et conduit à l'intermédiaire **281**. Un shift d'hydrogène se produit ensuite pour former le radical **282** centré sur l'atome de silicium. La dernière étape se produit facilement même si elle ne satisfait pas aux règles de Baldwin décrivant la cyclisation 5-*endo*-trigonale. En effet, ces règles ne s'appliquent pas dans ce cas à cause de la longueur plus importante des liaisons C-Si. On obtient ainsi le bicyclic **283** (d.r.=75%) contaminé par quelques impuretés inséparables. La réduction de l'ester **283** par le LiAlH₄ fournit l'alcool **284** impur. La rupture des liaisons O-Si et C-Si est suivie par la protection chémosélective de l'alcool primaire. Le dérivé **285** est ainsi obtenu avec 33 % de rendement depuis le composé **279** (Figure 136).

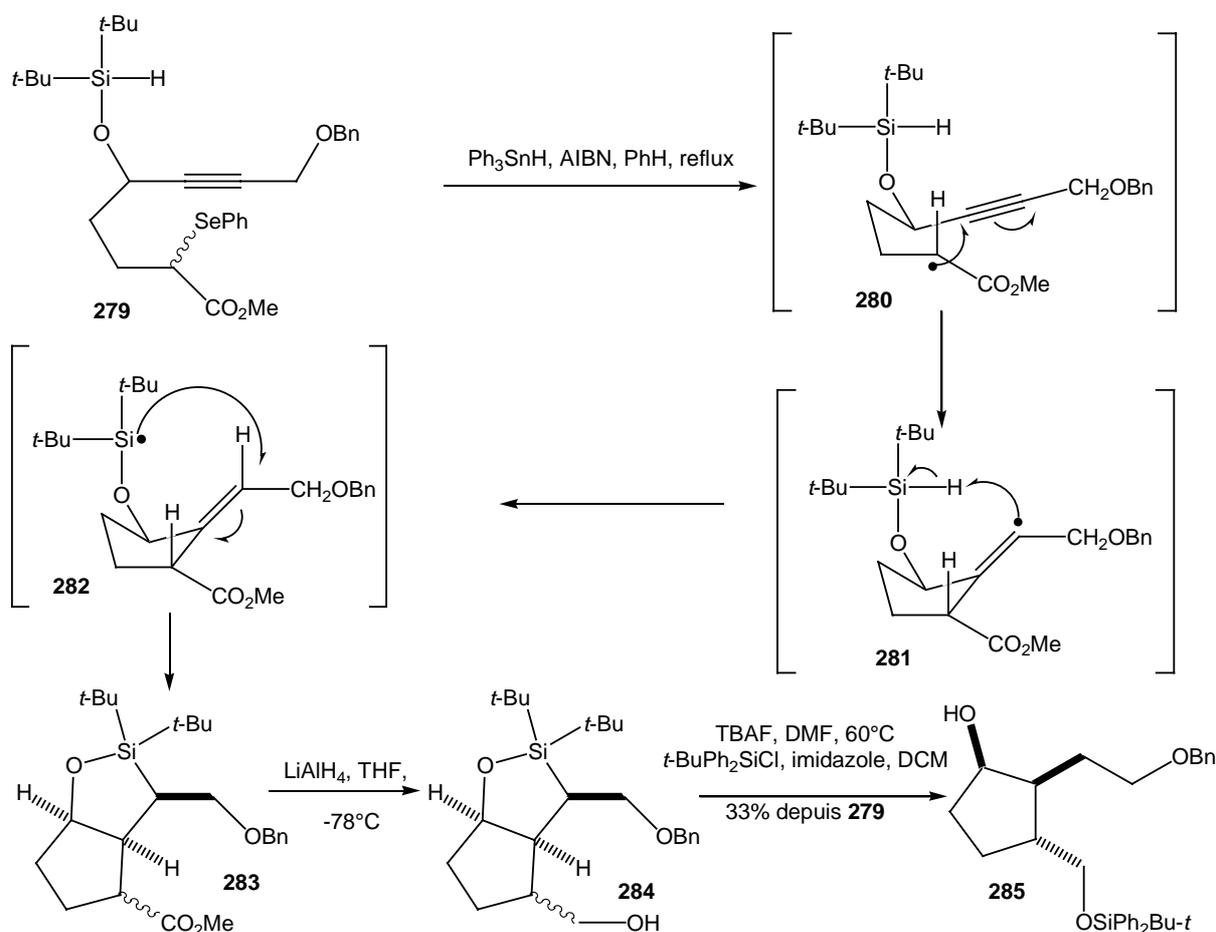


Figure 136

¹¹³ Sannigrahi, M.; Mayhew, D.L.; Clive, D.L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2776.

3.9.3 Synthèse de Rossi

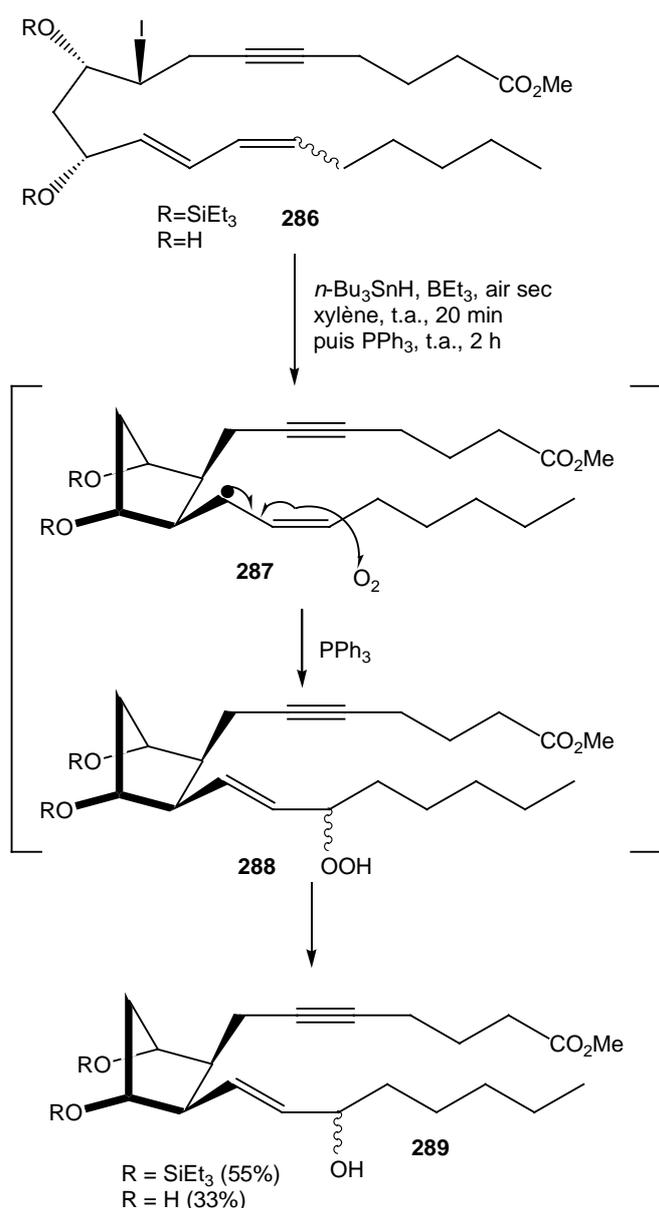


Figure 137

La séquence réactionnelle qui intervient lors de la synthèse du composé **289** au départ de **286** se compose d'une réaction de cyclisation, suivie d'une oxygénation et se termine par une réaction de réduction.

La première étape consiste en la formation du radical dérivé de **286** par rupture homolytique de la liaison carbone-iodée. Le radical cyclise ensuite sur la double liaison C=C proximale pour former le radical conjugué **287**. Ce radical **287** est capturé ensuite par une molécule d'oxygène et conduit, après transfert d'un atome d'hydrogène provenant de l'hydruire d'étain, à l'hydroperoxyde **288**. La dernière étape consiste en une réduction de **288** par la triphénylphosphine pour fournir le composé **289** avec de bons rendements. Les deux isomères (épimères au niveau de l'alcool) sont ensuite séparés par HPLC et constituent des intermédiaires avancés pour la synthèse des *iso*-prostaglandines F (Figure 137).

Cette liste non exhaustive basée sur des critères personnels, de différentes approches vers les prostaglandines reflète quelques-unes des synthèses parmi les plus originales de ces hormones et illustre la grande diversité des méthodologies employées pour leur préparation.

3.10 Notre approche de la lactone de Corey

En examinant la structure de la lactone de Corey **150**, on remarque aisément qu'elle est très proche de la lactone bicyclique **108** obtenu par les deux réarrangements originaux développés au laboratoire et discutés en détails dans le chapitre 2 (Figure 138).

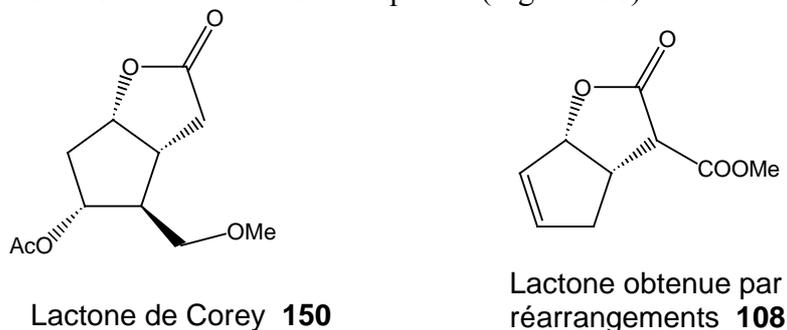


Figure 138

3.10.1 Rétrosynthèse proposée

Nous avons imaginé que la lactone de Corey **150** pourrait provenir de la lactone **290** par perte d'acide acétique et addition d'un groupe carboxyméthyle. Celle-ci pourrait être formée au départ de la lactone pontée **291** qui proviendrait elle-même du réarrangement radicalaire de la lactone bicyclique sélénée **292**. Ce dernier substrat pourrait être préparé par réaction de Diels-Alder entre le diénophile **293** et la 3-carbométhoxy-2-pyrone **9** (Figure 139).

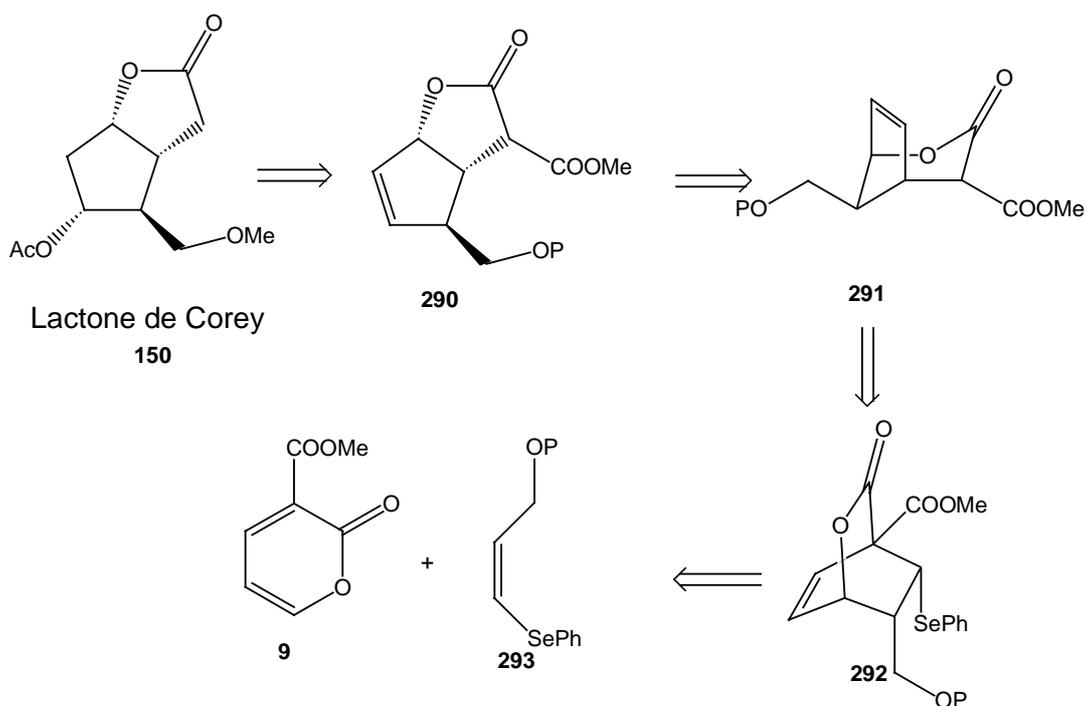


Figure 139

3.10.2 Synthèse du diénophile **293**

Dans un premier temps, nous avons décidé de préparer **293** au départ du bromure vinylique **294** par la méthode décrite auparavant pour les autres vinylsélénures (formation du Grignard et capture de celui-ci par PhSeSePh , chapitre 2)(Figure 140).

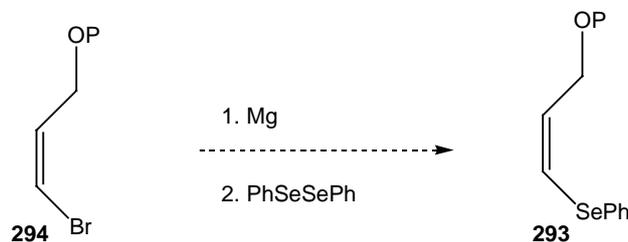


Figure 140

Afin de pouvoir tester cette approche, il nous fallait synthétiser le bromure **294**. La réduction de l'acide **295A** par le complexe $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ ne nous fournit que des traces de l'alcool désiré, le réactif de départ se dégradant au cours de la manipulation (Figure 141, Tableau 25).

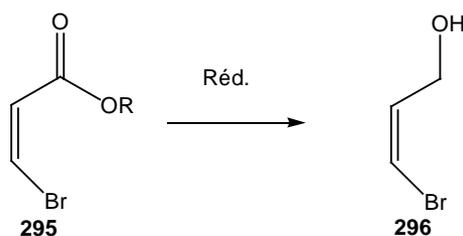


Figure 141

	OR	Réd.	Rdt (%)
295A	OH	$\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$	0
295A	OH	LiAlH_4	73
295B	OEt	LiAlH_4	60

Tableau 25

Le traitement de l'ester **295B** par de l'hydruure de lithium aluminium a conduit au bromoalcool **296** avec 60 % de rendement. Ce dernier peut aussi être obtenu, avec un meilleur rendement de 73 %, en effectuant la réduction de l'acide **295A** (Figure 141, Tableau 25).

Une fois cet alcool **296** obtenu, nous avons tenté de le protéger par un groupement benzyle. Malheureusement, aucune des méthodes testées ne nous a permis d'obtenir le composé désiré **297** (Figure 142).

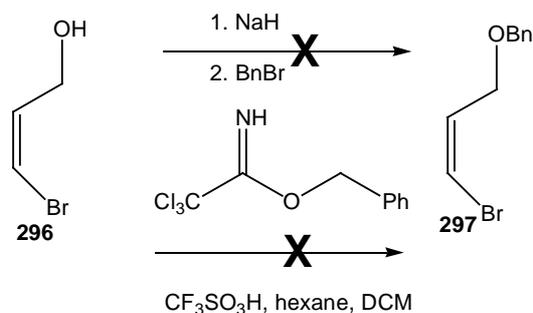


Figure 142

Nous avons alors décidé de changer de groupement protecteur et d'utiliser un dérivé silylé. Le traitement de l'alcool **296** par 1.5 éq. de TBSCl et 2.5 éq. d'imidazole fournit le composé protégé **294a** avec 70% de rendement après une nuit d'agitation à température ambiante. Parallèlement, nous avons effectué la protection de l'alcool libre **296** avec un groupement tétrahydropyranyle. Nous avons ainsi obtenu le composé **294b** avec 60% de rendement (Figure 143).

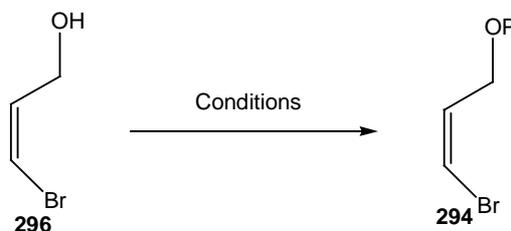


Figure 143

	OP	Conditions	Rdt (%)
294a	OTBS	TBSCl, imidazole	70
294b	OTHP	DHP, DCM, APTS cat	60

Tableau 26

La transformation du bromure en sélénure a ensuite été testée *via* la formation du Grignard correspondant et son addition sur le diphényldisélénure. Malheureusement, nous n'avons jamais obtenu le sélénure correspondant. Sans doute, le Grignard ne se forme pas puisque les réactifs sont récupérés et ce, aussi bien avec le groupement silyle que le tétrahydropyranne (Figure 144, Tableau 27, entrée 1).

Nous avons alors tenté d'effectuer cette transformation à l'aide du butyllithium mais cette réaction n'a donné aucun résultat positif et ce, tant avec le *sec*-BuLi qu'avec le *tert*-BuLi (Figure 144, Tableau 27, entrées 2 et 3).

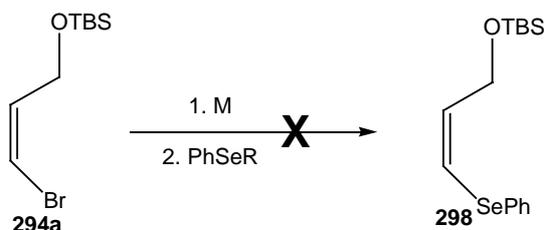


Figure 144

M	PhSeR	Rdt (%)
Mg	PhSeSePh	0
<i>sec</i> -BuLi	PhSeCl	0
<i>tert</i> -BuLi	PhSeBr	0

Tableau 27

Devant ces échecs répétés, nous nous sommes tournés vers une méthode décrite dans la littérature et qui consiste en l'addition directe du sélénophénol sur la triple liaison de l'alcool propargylique **300** sous catalyse basique¹¹⁴ (Figure 146). Le mécanisme de cette transformation n'est pas bien connu et mène à un mélange de composés d'addition distal **301** et proximal **302**. Les auteurs suggèrent un mécanisme d'addition radicalaire. Toutefois, ce mécanisme n'est pas complètement élucidé puisque l'addition radicalaire devrait conduire au composé thermodynamique ayant la double liaison en *trans*. La formation du sélénophénol s'effectue par addition de borohydrure de sodium sur une solution de diphényldiséniure, à 0°C, dans l'éthanol. Après distillation, on obtient un liquide incolore avec un rendement quantitatif¹¹⁵ (Figure 145).

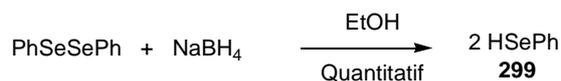


Figure 145

Après réaction et purification par chromatographie sur gel de silice, nous avons obtenu avec un rendement de 54 %, un mélange des vinylsélénures **149** et **150** dans un rapport de 3 : 1 en faveur du composé distal **301** (Figure 146). Jamais nous ne sommes parvenus à séparer ces deux isomères ni par distillation, ni par chromatographie sur couche mince ou par chromatotron.

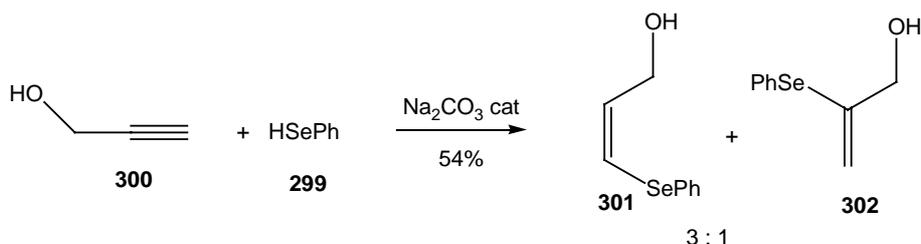


Figure 146

¹¹⁴ Comasseto, J.V.; Brandt, C.A. *Synthesis* **1987**, 2, 146.

¹¹⁵ Reich, H.J.; Coen, M.L. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3148.

Le traitement de ce mélange 3 : 1 d'alcools par du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et de l'imidazole fournit les alcools protégés **298** et **303** dans les mêmes proportions (Figure 147).

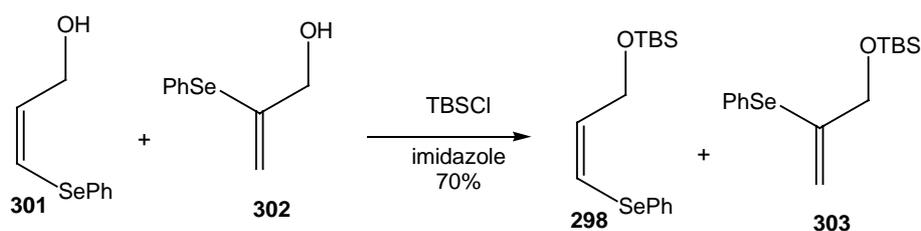


Figure 147

3.10.3 Réaction de Diels-Alder

Le mélange d'éthers silylés **298** et **303** est alors mis en réaction avec la 3-carbométhoxy-2-pyrone sous ultra haute pression (16 Kbar, 45°C) pendant 3 jours. Nous obtenons alors avec 20 % de rendement un mélange inséparable d'au moins 3 diastéréoisomères différents. Le faible rendement est probablement dû à la présence du groupe protecteur très volumineux sur l'alcool, ce qui implique des contraintes stériques importantes avec le diène lors de l'approche dans l'état de transition de la cycloaddition de Diels-Alder (Figure 148).

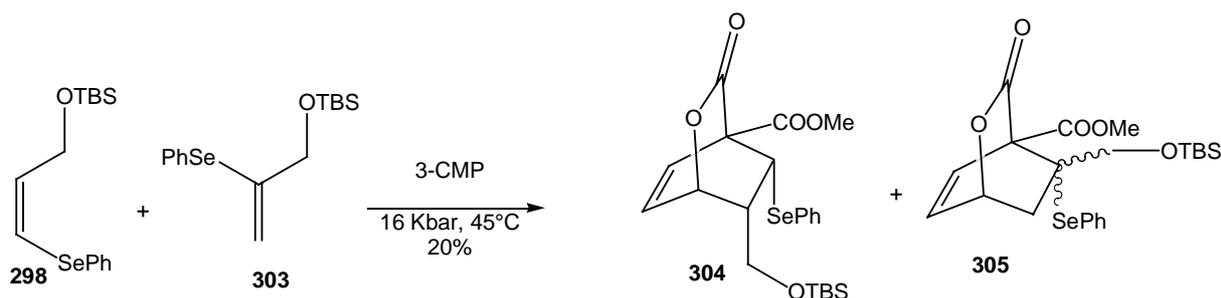


Figure 148

Vu ce faible rendement et les difficultés rencontrées dans la préparation de **304**, nous avons décidé de changer de groupe protecteur et de synthétiser le diénophile portant un substituant méthoxy. En effet, non seulement c'est ce groupe protecteur qui est présent dans la lactone de Corey (cela limiterait donc notre synthèse à cette dernière) mais en plus, il est le plus petit que l'on puisse utiliser.

3.10.4 Seconde approche

La rétrosynthèse du diénophile **306** (*Z*) est présentée à la Figure 149. Il pourrait provenir de l'alcyne correspondant **307** par hydrogénation sélective. L'acétylène **307**, quant à lui serait fabriqué au départ du méthylpropargyléther **308** (Figure 149).

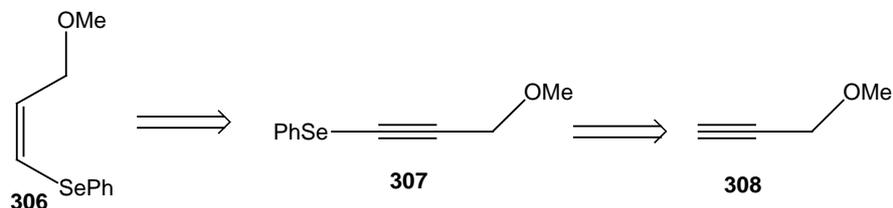


Figure 149

Le traitement du méthylpropargyléther **308** par du *n*-butyllithium à -78°C suivi de la capture de l'anion ainsi formé par du diphenyldiséniure produit l'alcyne **307** avec un rendement quantitatif (Figure 150). Malheureusement, ce composé est instable et se dégrade très rapidement et ce, même s'il est conservé à froid (-18°C). Ce composé est donc utilisé directement dans l'étape de réduction qui suit.

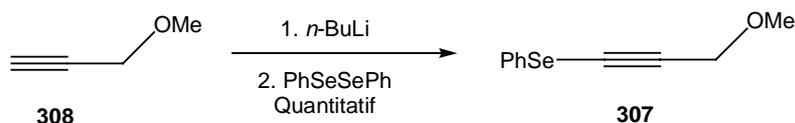


Figure 150

Le traitement de l'alcyne **307** par de l'hydrogène dans les conditions de réduction de Lindlar ($\text{Pd}/\text{CaCO}_3/\text{PbO} + \text{Quinoline}$) ne nous a jamais fourni l'alcène attendu **306**. Il est possible que le sélénium empoisonne le catalyseur et le rende complètement inactif. Lorsque l'on traite cet alcyne **307** avec de l'hydrogène et du palladium sur charbon en quantité catalytique, on isole uniquement le réactif de départ. Aucune trace de produit de réduction n'a pu être détectée. Il est probable que le sélénium, à nouveau, empoisonne le catalyseur et inhibe toute réduction de la triple liaison (Figure 151).

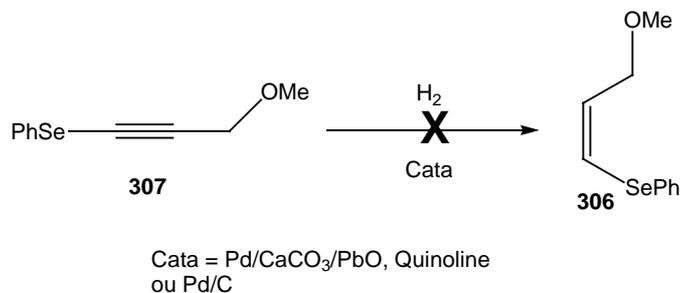


Figure 151

Devant cet échec, nous avons essayé de réduire la triple liaison $C\equiv C$ par des hydrures d'aluminium. La réaction de l'alcyne sélénié **307** avec de l'hydrure de di-*iso*-butylaluminium, dans le pentane, à 0°C , ne nous a jamais donné le produit alcénique **306** qu'en trace. Le composé majoritaire, obtenu au cours de cette réaction, est en fait le méthylpropargyléther **308** produit par rupture de la liaison C-Se (Figure 152).

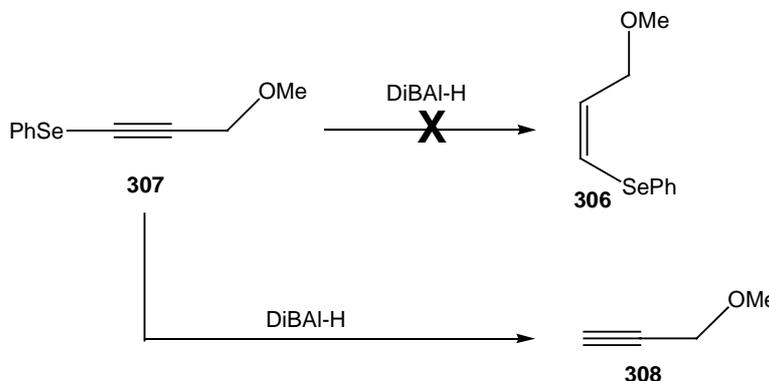


Figure 152

Nous avons alors tenté la réduction de l'alcyne en alcène par la diimide.¹¹⁶ Cette dernière est formée *in situ* par traitement basique de la tosylhydrazide. Au cours de cette réaction, une partie de l'alcène formé **306** subit une surréduction et produit l'alcane correspondant **309**. Celui-ci est inséparable de l'alcène (Figure 153). L'alcyne n'ayant pas réagi peut quant à lui être séparé. Normalement, l'alcane ne devrait pas nous poser de problème dans l'étape suivante puisqu'il s'agit d'une réaction de Diels-Alder. Nous comptons donc utiliser directement le mélange.

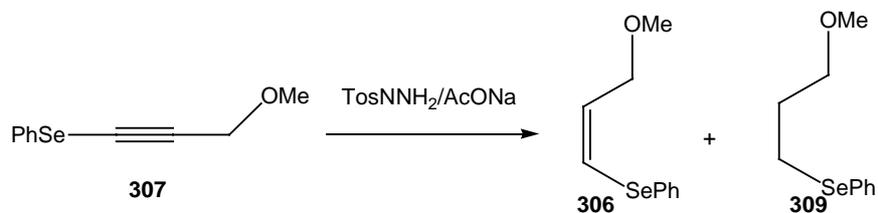


Figure 153

D'autres conditions pour générer la diimide ont également été testées. Malheureusement, nous n'avons pas pu obtenir le produit désiré avec un meilleur rapport. De plus, des traces de composés *trans* **310** sont apparues également dans ces conditions (Figure 154).

¹¹⁶ Thèse de Bernard Leroy, 2001, UCL, promoteur : Pr. Markó.

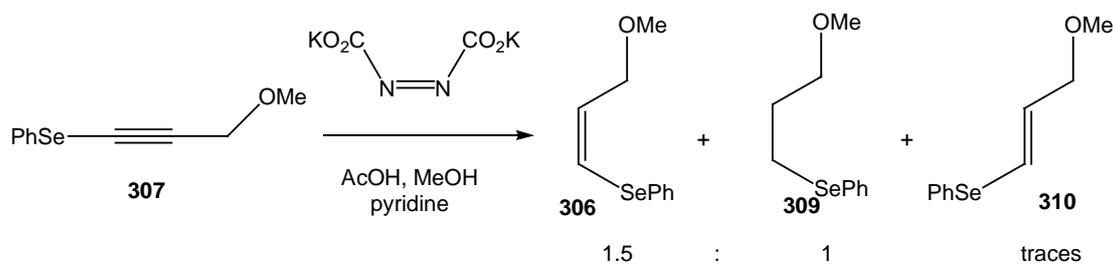


Figure 154

Le mélange d'alcène **306** et d'alcane **309** est mis en réaction avec la 3-carbométhoxy-2-pyrone sous 16 Kbar et 45°C. On obtient alors le bicyclic **311** avec 55 % de rendement. On récupère également 30 % de 3-CMP n'ayant pas réagi (Figure 155).

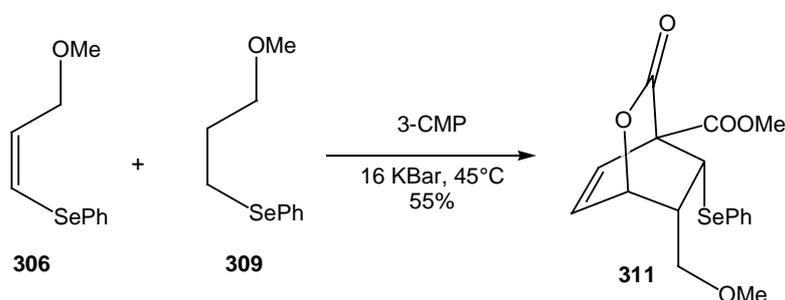


Figure 155

3.10.5 Synthèse racémique de la lactone de Corey

La lactone bicyclique **311** réagit avec le *tris*-triméthylsilylsilane en présence de quantités catalytiques d'AIBN, au reflux du benzène, et forme la lactone pontée dérivant du réarrangement radicalaire. Celle-ci n'est pas isolée mais est mélangée, dans le dichlorométhane, à de la silice. Après une nuit d'agitation, la lactone fusionnée **312** est isolée avec 78 % de rendement (Figure 156).

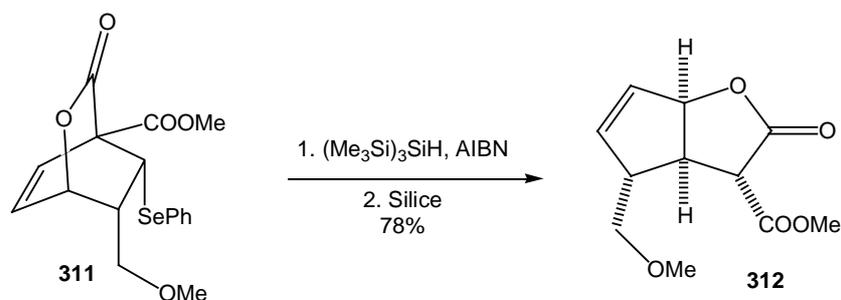


Figure 156

Nous avons donc obtenu le cœur central de la lactone de Corey grâce à notre méthodologie utilisant une séquence de réarrangements en cascade. Ce noyau **312** possède la stéréochimie relative correcte des divers centres chiraux présents dans **150** ainsi que les fonctions requises à sa transformation ultérieure en la lactone de Corey **150**. Afin d'accéder à cette dernière, il nous faut décarboxyler l'ester méthylique. Des conditions pour ce type de décarboxylation ont été mises au point par Krapcho et ont été légèrement modifiées par le groupe d'Andersen pour être appliquées à des systèmes semblables au notre.^{117, 118, 119} Le chauffage de **312** dans le DMSO humide, en présence de LiCl, nous a fourni la lactone bicyclique décarboxylée **313** avec 83 % de rendement (Figure 157).

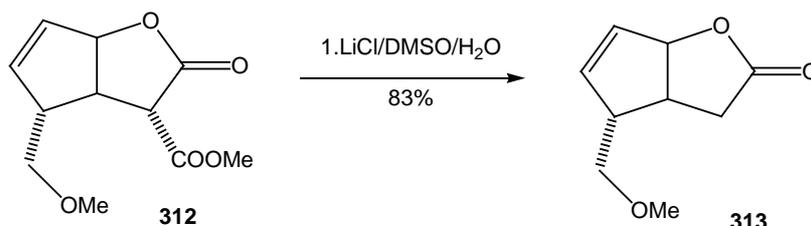


Figure 157

Cette lactone bicyclique **313** est déjà décrite comme étant un intermédiaire important pour la synthèse des prostaglandines A¹²⁰. Elle a été obtenue au cours de ce travail, sous forme racémique, en 5 étapes au départ du méthylpropargyléther **308**.

La transformation du bicyclic **313** en la lactone de Corey **150** a déjà été publiée en 1975 par le groupe de Ranganathan¹²¹. La première étape consiste en l'hydrobromation de la double liaison par traitement avec de la N-bromoacétamide dans l'eau. Cette étape se produit avec un rendement de 80%. Sur base des modèles moléculaires, le cation ne peut s'approcher que par la face convexe *exo* de la molécule. L'épibromonium **314** ainsi formé est ouvert préférentiellement par une attaque de l'hydroxyde de la face *endo* sur le C₁₁. En effet, l'approche doit être antipériplanaire et elle ne peut se faire sur le C₁₀ à cause des interactions avec le substituant en C₉^{122,123,124}. L'alcool **315** ainsi formé est alors protégé par réaction sur l'anhydride acétique, ce qui fournit quantitativement le composé **316**. La déshydrobromation s'effectue ensuite sur le composé **316** par réaction avec l'hydrogène sur le nickel fournissant ainsi la lactone de Corey **150** avec 70 % de rendement (Figure 158).

¹¹⁷ Krapcho, A.P. *Synthesis* **1982**, 805.

¹¹⁸ Krapcho, A.P.; Gadamasetti, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1880.

¹¹⁹ Anderson, R.C.; Villhauer, E.B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1186.

¹²⁰ Ranganathan, S.; Ranganathan, D.; Mehrotra, A.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5261.

¹²¹ Ranganathan, S.; Ranganathan, D.; Mehrotra, A.K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *14*, 1215.

¹²² Lardon, A.; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 747.

¹²³ Reich, H.; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 562.

¹²⁴ Ott, G.H.; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 1799.

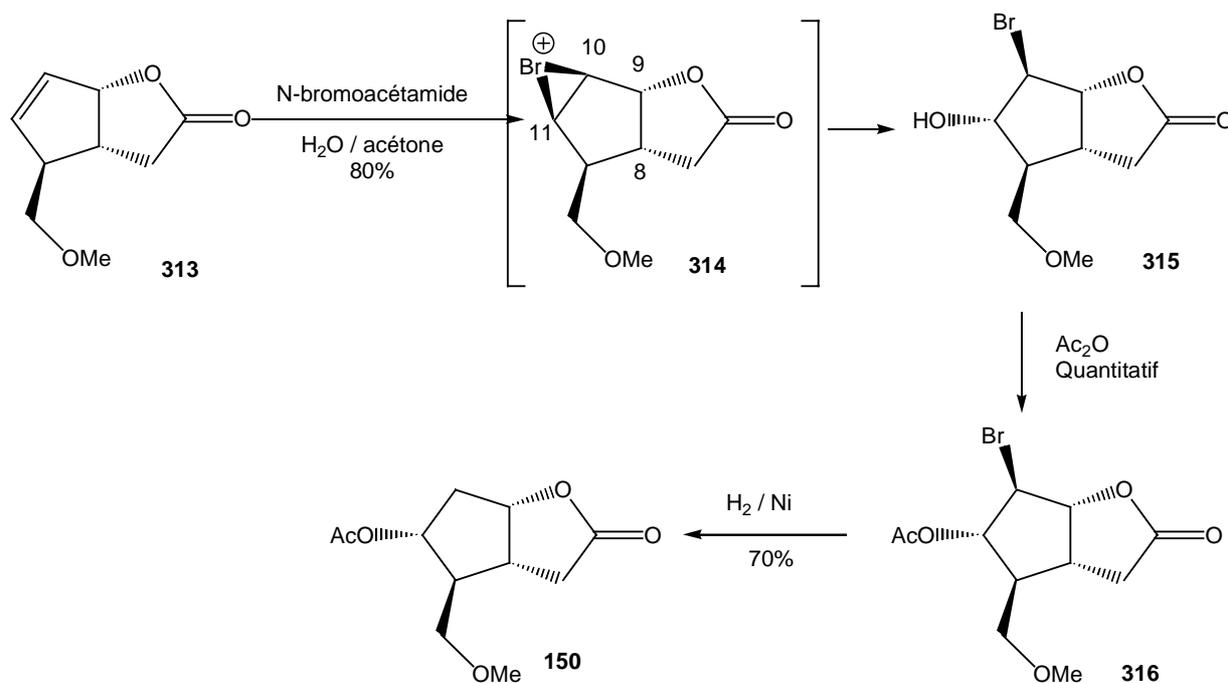


Figure 158

3.10.6 Synthèse énantiosélective de la lactone de Corey

Nous avons donc effectué une synthèse formelle de la lactone de Corey, en mélange racémique et ce, en un nombre d'étapes relativement faible. Devant ce succès, nous avons décidé de synthétiser la lactone **313** optiquement pure. Pour ce faire, sachant que la stéréochimie absolue et relative des divers adduits est conservée au cours des réarrangements, il nous suffit d'accéder au bicyclic **311** sous la forme d'un seul énantiomère. Nous devons donc développer une réaction de Diels-Alder énantiosélective entre la 3-CMP et le diénophile **306**. Nous avons tout d'abord tenté d'utiliser notre système catalytique à base d'ytterbium et de binol ainsi que le système d'Evans à base de cuivre et de bisoxazoline dans cette réaction de Diels-Alder. Malheureusement, aucun de ces deux catalyseurs ne nous a permis d'isoler le produit **311** désiré (Figure 159).

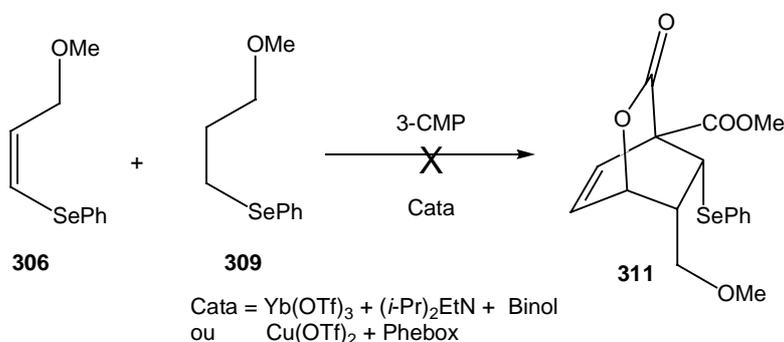


Figure 159

Devant ces échecs, nous avons décidé d'appliquer une approche alternative développée par le Dr Graham Evans et qui consiste à greffer une copule chirale sur la 3-CMP afin d'induire la chiralité au cours de la réaction de Diels-Alder. Parmi les divers auxiliaires chiraux testés par Graham Evans, la pantalactone s'est avérée être la copule chirale de choix, permettant d'obtenir les cycloadduits dérivés avec des excès diastéréoisomériques toujours supérieur à 95%. La sélectivité faciale a été expliquée par un modèle impliquant la coordination des fonctions carbonyles par le sel de lanthanide employé comme catalyseur et la stéréochimie absolue des nouveaux centres chiraux produits a été corrélée à celle de la pantalactone.

Afin d'obtenir la lactone de Corey possédant la stéréochimie absolue correcte, nous devons utiliser la 3-CMP portant comme copule chirale la (S)-Pantalactone.

Nous avons donc décidé de synthétiser ce diène désiré à partir de la (S)-(-)-pantalactone. Ces résultats ont été obtenus en collaboration avec Nuno Maulide, étudiant Socrates.

Pour ce faire, la 3-CMP **9** est traitée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique pour fournir l'acide correspondant **317** avec 65 % de rendement, après deux heures de réaction (l'hydrolyse basique a été étudiée auparavant mais est moins propre que cette méthode). Posner a également décrit une technique alternative qui procède avec une efficacité similaire¹²⁵. Le recyclage de la 3-CMP **9** qui n'a pas réagi nous permet d'augmenter le rendement à 75 %. La présence de 3-CMP **9** résiduelle suggère que le temps de réaction avec l'HCl n'était pas suffisamment long. Toutefois, des temps de réactions plus longs ne nous ont jamais permis d'augmenter le rendement. Seuls des produits de dégradations ont été obtenus lorsque l'on force les conditions.

La formation du chlorure d'acide **318**, décrite par le Dr. Graham Evans s'effectue par chauffage de l'acide carboxylique **317** au reflux du chlorure de thionyle utilisé comme solvant. Malgré l'efficacité de cette procédure, nous avons cherché un protocole moins vigoureux et plus rapide pour la chloration de cet acide.

Le traitement de l'acide **317** par du chlorure d'oxalyle avec une quantité catalytique de DMF, fournit quantitativement le chlorure d'acide **318** dans des conditions douces (0°C à t.a.) et en seulement 3 heures. Posner avait déjà décrit l'utilisation du chlorure d'oxalyle pour effectuer cette chloration¹²⁵ mais en utilisant un bien plus grand excès (9 éq.) que la quantité nécessaire pour effectuer la conversion complète dans nos conditions (1.2 éq.). La dernière étape de la préparation du diène chiral **319** est la formation de l'ester. Cette dernière s'est avérée difficile à mettre en œuvre comme le prouve les travaux effectués dans notre laboratoire par messieurs Maxime Canard¹²⁶ et Thomas Dhonck¹²⁷ de l'institut Paul Lambin. Toutefois, après avoir modifié divers paramètres, nous avons pensé à sublimer la (S)-(-)-pantalactone **320** commerciale avant de la mettre en réaction avec le chlorure d'acide **318**. En effet, il se pourrait que l'eau résiduelle, dans la pantalactone **320** commerciale, puisse réagir avec le chlorure d'acide **318** pour reformer l'acide correspondant **317**, seul produit issu de la réaction dans la plupart des tentatives effectuées. La réaction de condensation entre le chlorure d'acide **318** et la pantalactone **320** sublimée, nous a fourni la 3-CPLP **319** désirée avec 66% de rendement pour les deux étapes (Figure 160).

¹²⁵ Posner, G.H.; Cho, C.G.; Anjeh, T.E.N.; Jonhson, N.; Horst, R.L.; Kobayashy, T.; Okano, T.; Tsugawa, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4617

¹²⁶ Maxime Canard, Stage, IPL, **2003**

¹²⁷ Thomas Donck, Mémoire de graduat, IPL, **2003**

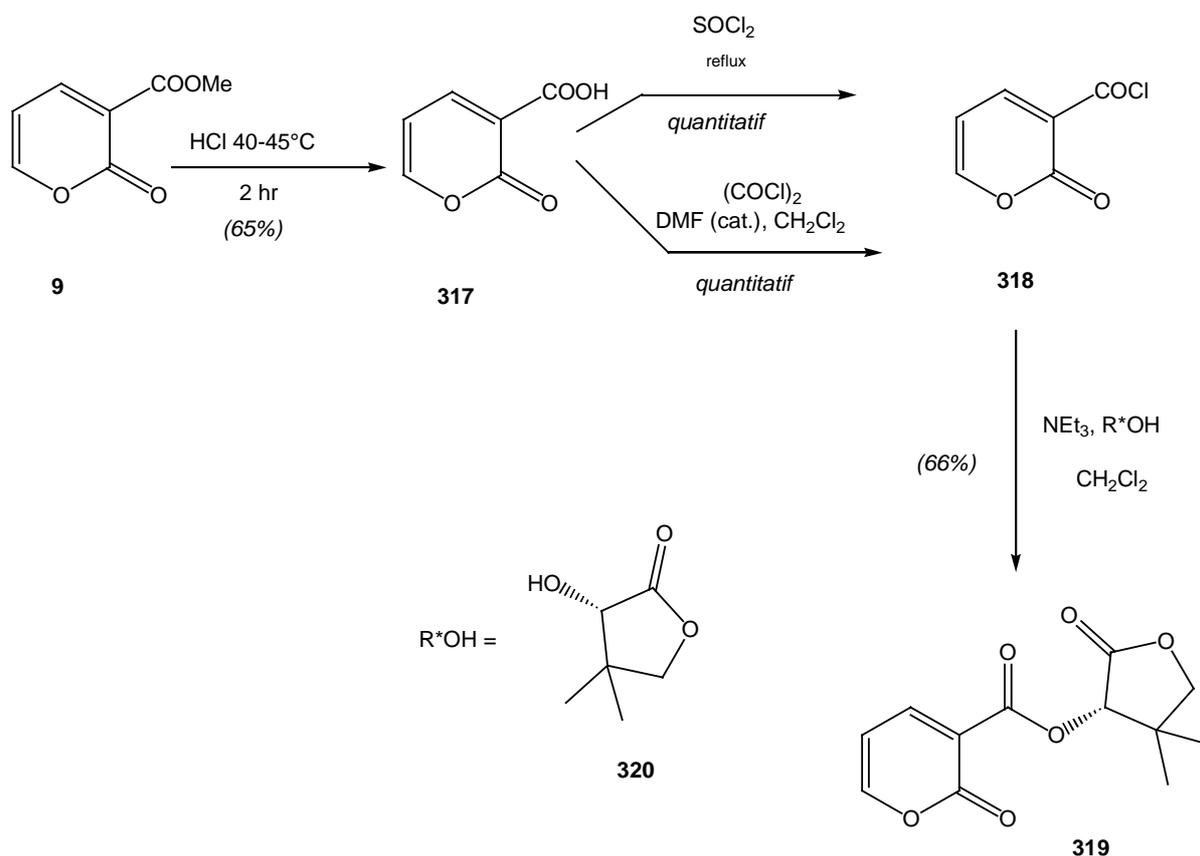


Figure 160

En optimisant cette séquence, il est apparu que le matériel final **319** était contaminé par des petites quantités de 3-CMP **9** (les deux pyrones ont le même Rf). Il était donc crucial d'éliminer toute la 3-CMP de l'acide correspondant **317**, en lavant copieusement ce dernier avec du CCl₄ chaud. Il est important de noter que les conditions expérimentales pour l'étape d'estérification doivent être scrupuleusement respectées. Ainsi, l'addition du chlorure d'acide **318** sur la pantalactone **320** donne de meilleurs résultats que l'addition inverse. Cette addition doit également être effectuée à 0°C et le temps de réaction ne doit pas dépasser 4 heures afin d'éviter toute dégradation.

Ayant obtenu le diène chiral désiré **319**, nous avons tenté d'effectuer le couplage entre la 3-CPLP **319** et le diénophile **306** en mélange avec l'alkylsélénure correspondant **309**. Pour ce faire, la lactone **167** a été opposée au diénophile **306** dans le dichlorométhane, en présence d'une quantité catalytique d'Eu(fod)₃. Malheureusement, nous n'avons jamais pu isoler le produit désiré **321** (Figure 161, Tableau 28).

Nous avons alors effectué la réaction en utilisant de l'Eu(hfc)₃ comme catalyseur. Toutefois, aucune trace du cycloadduit désiré n'a été observée (Figure 161, Tableau 28).

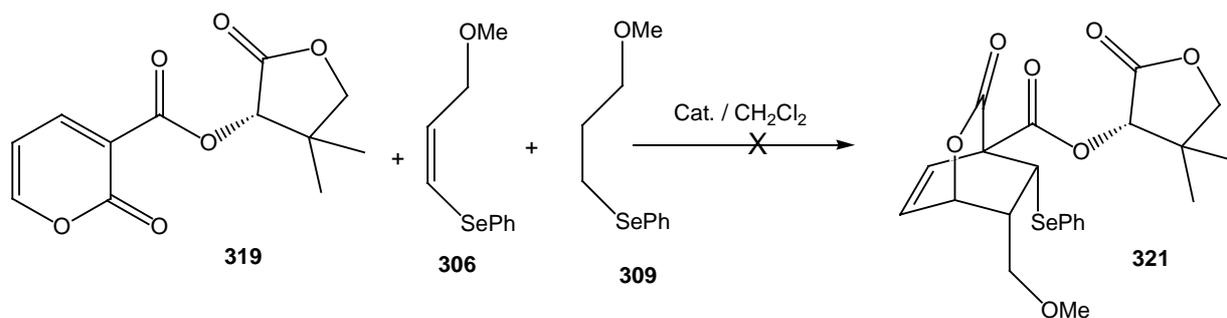


Figure 161

Cat	éq.	Rdt (%)
Eu(fod) ₃	0.1	0
Eu(hfc) ₃	0.1	0

Tableau 28

Ces échecs étonnant (en effet divers vinylsélénures ont bien réagit dans ces conditions) nous ont suggéré que le sélénure saturé **158** présent en mélange avec le diénophile, pourrait être la cause de ces échecs. Il nous a donc fallu trouver une autre méthode de préparation du diénophile **155** sans contamination avec **158**. Ces travaux ont été effectués en collaboration avec Nuno Maulide.

Afin d'éviter que des produits de dégradation ne contaminent l'alcyne **307** nous avons tester d'autres électrophiles permettant l'introduction du groupement phénylsélénure. Notre choix s'est basé sur les travaux précédemment effectués dans notre laboratoire par Carlos Perez-Balado qui utilisait le bromure de phénylsélénure **322** comme agent de transfert de SePh.¹²⁸ Ainsi, Carlos Perez-Balado préparait des alcynes sélénié par déprotonation de l'alcyne au *n*-BuLi et addition sur le bromure de phénylsélénure **322** en se basant sur les travaux de Camasseto *et Al.*¹²⁹ La formation de ce bromure **322** s'effectue par réaction du diphenyldisélénure avec du brome à 0°C. Le traitement du méthylpropargyléther par du *n*-BuLi, suivi de la capture de l'anion ainsi formé par du bromure de phénylsélénure, fournit le composé sélénié désiré **307** avec 98 % de rendement (Figure 162).

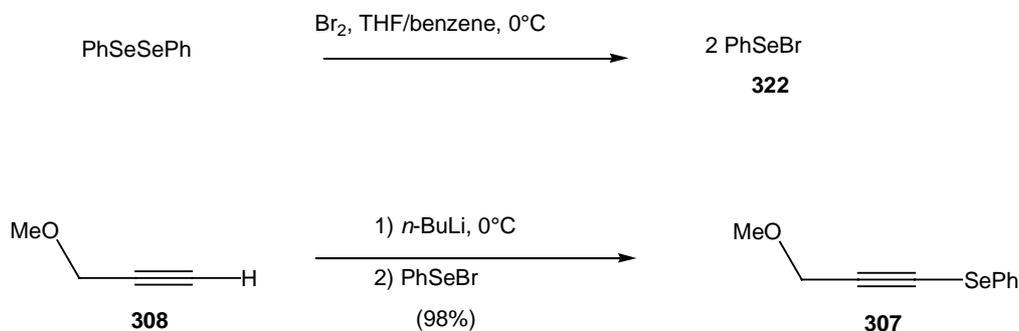


Figure 162

¹²⁸ Carlos Perez-Balado, *Thèse de doctorat*, UCL, **2002**, Prom. Prof. Markó.

¹²⁹ Comasseto, J.V.; Silveira, C.C.; Ferreira, J.T.; Catani, V. *Synth. Comm.* **1986**, *16*, 283.

L'utilisation de PhSeBr ou de PhSeCl commerciaux n'altère aucunement ce résultat. La qualité de la réaction semble dépendre énormément de la vitesse d'addition de l'anion sur l'électrophile.

L'obtention du diénophile pur nécessite à ce stade une nouvelle méthode de réduction de l'alcyne **307** en vinyl sélénure **306**. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés des travaux de Dabdoub¹³⁰ sur l'hydrozirconation des alcynes utilisant le réactif de Schwartz, Cp₂Zr(H)Cl **323**. Dabdoub a montré que l'addition de **323** sur les liaisons triples C≡C des butyltellures acétyléniques était hautement stéréo- et régiosélective. Ceci n'est pas observé pour les analogues butylsélénures qui conduisent aux deux isomères de position sans aucune sélectivité (Figure 163, Tableau 29).

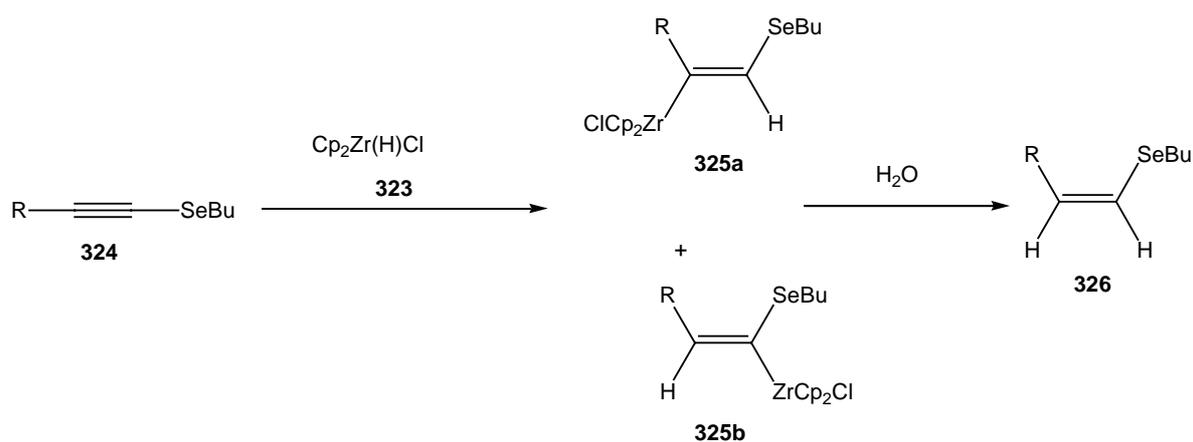


Figure 163

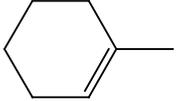
R	Temps de réaction (min)	Rdt (%)
H	20	81
C ₃ H ₇	120	82
C ₄ H ₉	120	86
C ₆ H ₁₃	120	89
	120	83
CH ₂ OCH ₃	60	87
C ₆ H ₅	180	81

Tableau 29

L'addition de Cp₂ZrHCl au sélénialcyne **324** conduit à la formation des deux vinylsélénures **325a** et **325b** portant un zirconium sur le carbone C₁ et C₂ respectivement. Ce manque de régiosélectivité a été confirmée par quenching avec BuTeBr ou D₂O des intermédiaires **325a** et **325b**. Toutefois, ce manque de sélectivité ne nous dérange pas pour notre synthèse. En effet, le remplacement du zirconium par un atome d'hydrogène conduira au produit **326 cis** et ce, en partant aussi bien de **325a** que de **325b** (Figure 163).

¹³⁰ Dabdoub, M.J.; Begnin, M.L.; Guerrero Jr., G.P. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2371.

Cette procédure a donc été transposée à notre substrat **307**. Nous obtenons ainsi l'alcène **306**, de configuration *Z* uniquement, avec 71 % de rendement (Figure 164). Toutefois, nous observons la formation d'une quantité non négligeable de diphényldiséniure au cours de la réaction. De même, il est important de souligner que ce composé *cis* s'isomérise rapidement en dérivé *trans* à température ambiante, d'où la nécessité de conserver ce vinylséléniure à froid. Cette isomérisation a déjà été rapportée dans la littérature par Fryzuk¹³¹ en 1991. Dans ce rapport, des expériences spécifiques ont été faites pour confirmer l'isomérisation des (*Z*)-phénylsélenodiènes en leurs isomères (*E*) par des procédés radicalaires. Les auteurs décrivent l'influence de la lumière visible sur ce procédé et suggèrent que cette réaction d'hydrozirconation soit mise en œuvre dans l'obscurité.

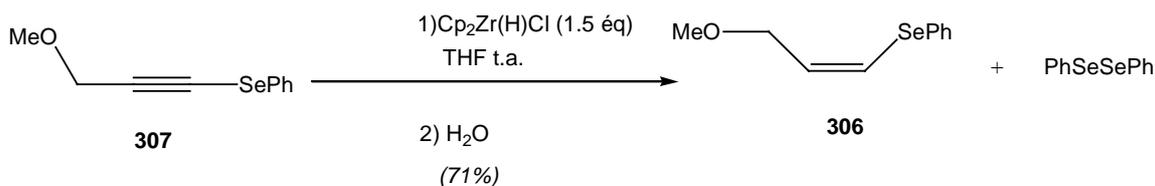


Figure 164

Selon le modèle postulé par ces auteurs et présenté à la Figure 165, une quantité catalytique d'initiateur radicalaire de type $\text{PhSe}\cdot$ est nécessaire pour initier la réaction d'isomérisation. Un tel radical peut se former par clivage homolytique de la liaison C-Se ou plus facilement par décomposition de PhSeSePh présent en traces. Ensuite, l'addition de cette espèce radicalaire sur la double liaison de **306** formerait le radical **327** qui peut éliminer un $\text{PhSe}\cdot$ et reformer soit l'alcène *Z* **306** soit former l'alcène *E* **328**. C'est pourquoi le diénophile *Z* formé doit être engagé directement dans l'étape suivante.

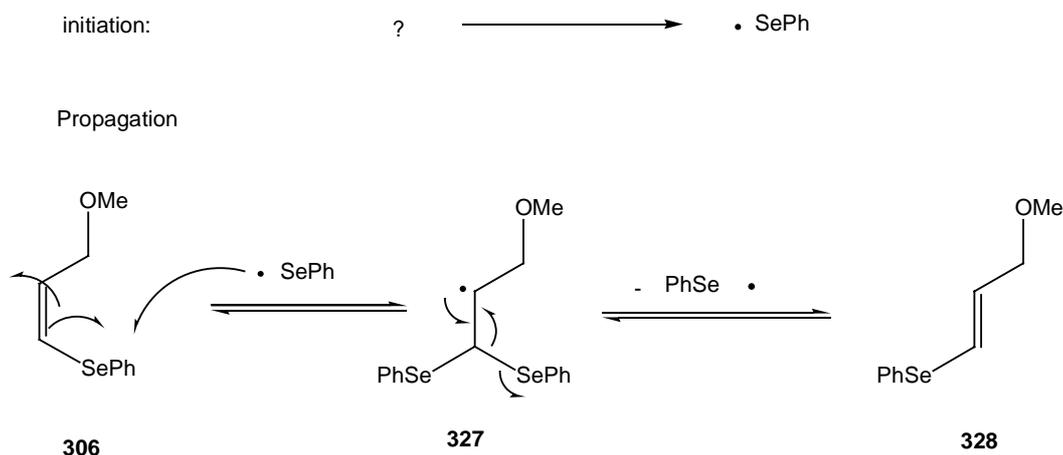


Figure 165

¹³¹ Fryzuk, M.D.; Bates, G.S.; Stone, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7201.

3.10.6.1 Etude de la réaction de Diels-Alder de la 3-(+)-CPLP 319

La première étape de cette étude fut de voir si nous pouvions reproduire les résultats obtenus par Graham Evans mais en utilisant cette fois la 3-(+)-CPLP. C'est pourquoi les réactions entre la 3-(+)-CPLP et le butylvinyléther ou le phénylvinylsulfure ont été effectuées avec l'Eu(fod)₃ comme catalyseur. Même si les rendements sont légèrement plus faible que ceux rapportés par le Dr. Graham Evans, des niveaux de stéréosélectivité similaires ont été obtenus (Figure 166, Tableau 30)

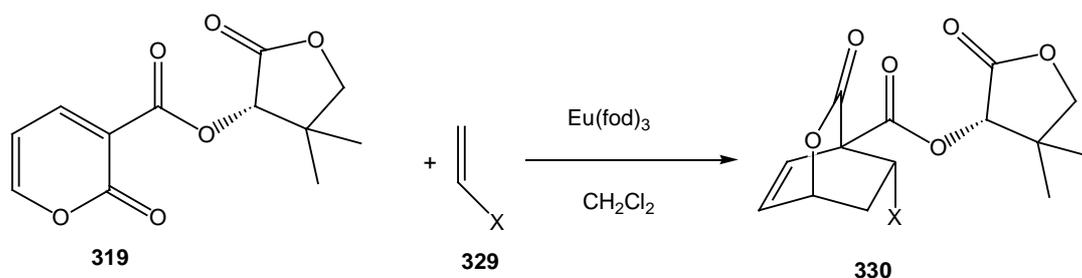


Figure 166

Entrée	329	Eq. de 329	Eq. de cat.	temps	Rdt.	d.e. ^(b)
1		~12	0.1	2 hr	75%	>95%
2		~12	0.1	3 days	-	-
3		2	0.35	30 hr	72%	>95%

a – tous les rendements réfèrent aux composés purs isolés b – mesuré par ¹H NMR

Tableau 30

Dans le cas du butylvinyléther (entrée 1), 12 équivalents de diénophiles sont requis pour obtenir un rendement correct. Les vinyléthers sont les diénophiles les plus riches en électrons, vu l'effet électrodonneur prononcé de l'O. Cela signifie qu'ils sont les plus réactifs vis à vis des réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse (ce qui est confirmé par le temps très court nécessaire pour arriver à conversion complète) mais ils possèdent aussi une tendance plus prononcée à polymériser en présence d'acide de Lewis, ce qui explique l'emploi d'un si large excès.

Lorsque l'on utilise le diénophile soufré (entrées 2 et 3), aucune réaction ne se produit si on emploie 12 équivalents de diénophile. La réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse ne démarre que lorsque 2 équivalents de diénophiles sont utilisés. De plus, cette réaction est beaucoup plus lente qu'avec les analogues oxygénés. Enfin, en présence de 10 mol% de catalyseur, deux diastéréoisomères de **332** sont obtenus avec un d.e. de 75%. Nous avons montré que si la quantité de catalyseur était augmentée à 35 mol%, un seul diastéréoisomère était obtenu. Ces résultats sont en accords avec ceux obtenus par le groupe

de Passarella¹³². Passarella a étudié les réactions diastéréosélectives de Diels-Alder catalysée par de l'Eu(fod)₃ avec la 5-(indol-2-yl)-pyran-2-one tant sous demande électronique normale qu'inverse. La même différence de vitesse est observée entre les vinyléthers et les phénylvinylsulfures. Quoique les auteurs ne fassent aucun commentaires quant à l'origine de ce phénomène, nous pensons que la présence d'un atome mou dans le diénophile augmente la coordination de celui-ci avec le métal et bloque ainsi la réaction. Une fine frontière doit exister entre la coordination de l'ion métallique par l'atome donneur du diénophile et par les groupements carbonyles du diène **319**. D'autre part, la vitesse de la réaction est aussi fonction de la nature de l'atome donneur présent dans le diénophile. Plus les diénophiles sont riches en électrons, plus la réaction est rapide et la stéréosélectivité est élevée. Il est clair que cela dépend aussi de la nature du catalyseur métallique et du type de coordination de **319** au métal.

Nous avons tout d'abord tenté de mettre au point les conditions de la réaction de Diels-Alder sur un composé modèle, le phénylvinylsélénure **331** (Figure 167). Ce dernier est mis en réaction avec la 3-CPLP **319** dans différentes conditions présentées au Tableau 31.

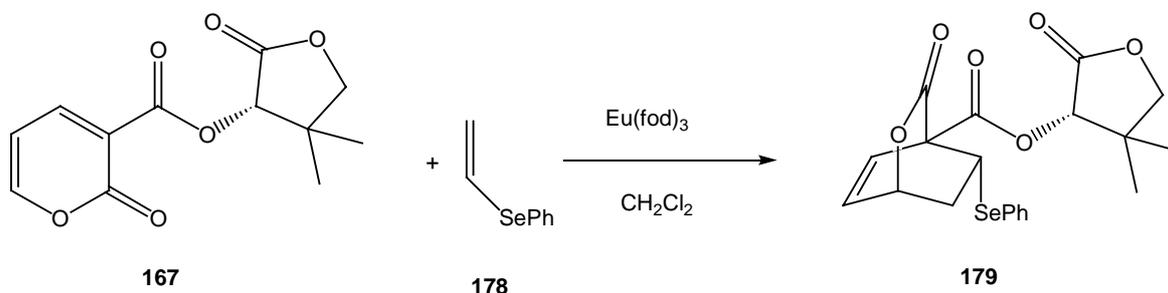


Figure 167

Entrée	Pression	Température	Eq. De cata.	Temps	Rdt. ^(a)	d.e. ^(b)
1	p.a.	t.a.	0.1	6 jours	52	33
2	p.a.	t.a.	0.2	4 jours	70	45
3	p.a.	t.a.	0.4	4 jours	71	60
4	p.a.	t.a.	0.6	4 jours	68	63
5^c	p.a.	t.a.	1	2 jours	61	75
6	10-12 kbar	40°C	-	3 jours	69	11
7	10-12 kbar	40°C	0.2	3 jours	87	33
8	10-12 kbar	40°C	0.4	3 jours	60	50

a – tous les rendements réfèrent aux composés purs isolés b – mesuré par ¹H NMR c – seul 1 éq. de **167** est utilisé.

Tableau 31

¹³² Passarella, D.; Lesma, G.; Martinelli, M.; Silvani, A.; Cantò, M.; Hidalgo, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5205.

On remarque que l'excès diastéréoisomérique augmente lorsque l'on augmente la quantité de catalyseur. Le meilleur résultat au niveau de l'excès diastéréoisomérique (75 %) est obtenu lorsqu'un équivalent de catalyseur est utilisé. Un seul diastéréoisomère est isolé après une recrystallisation dans un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle. La combinaison de la haute pression (10 – 12 kbar) avec l' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ permet d'obtenir un meilleur rendement mais une moins bonne sélectivité (Tableau 31).

Lorsque nous avons appliqué le protocole optimisé au vinylsulfure à la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse entre la 3-CPLP **319** et le diénophile **306**, nous n'avons observé qu'une réaction extrêmement lente. Nous n'avons pas d'explication pertinente pour cette observation. D'autres conditions ont également été utilisées sans succès (Tableau 32). Toutefois, la réaction sous ultra haute pression en combinaison avec la catalyse par 1 équivalent d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ nous a fourni le composé désiré **321** avec une conversion complète lorsque deux équivalents de diénophiles sont utilisés. Certains problèmes sont cependant rencontrés lors de la purification de cet adduit bicyclique (Figure 168).

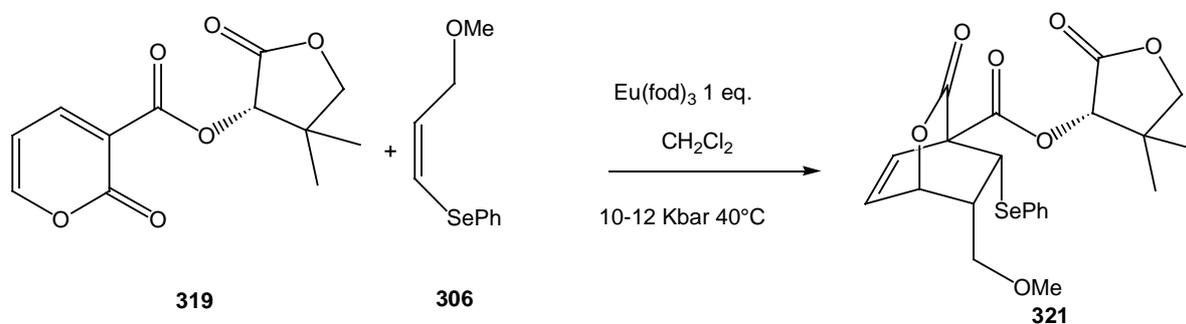


Figure 168

Entrée	Pression	Température	Eq. de 306 .	Eq. de cata	Rdt. ^(a)
1	p.a.	t.a.	1	1	0
2	p.a.	t.a.	1	0,4	0
3	p.a.	t.a.	2	0,4	0
4	p.a.	t.a.	2	1	0
5 ^c	10 – 12 kbar	40	2	1	-

Tableau 32

3.10.6.2 Réarrangements radicalaires

Afin de vérifier la compatibilité de la copule chirale avec les conditions du réarrangement radicalaire, nous avons effectué la réaction du composé bicyclique modèle **332** avec du TTMSSH. Le produit de réarrangement primaire n'a pas été isolé mais a été directement soumis au traitement par la silice. Le produit réarrangé **333** est isolé avec 80% de rendement, démontrant ainsi l'efficacité de notre réaction (Figure 169).



Figure 169

Etant donné que la séquence tandem de réarrangements s'effectuait sans problème sur ce genre de composés, nous avons tenté de transposer ces conditions sur le composé **321** impur (Figure 170). Le produit de réarrangement **334** est observé par RMN proton du brut réactionnel. Cependant, toutes les tentatives de purification ont échoué.

Nous avons alors décidé de réitérer cette transformation et de la coupler à une transestérification en effectuant la réaction sous catalyse acide et en présence de 2 équivalents de méthanol. A nouveau, le composé réarrangé **334** est observé par RMN proton mais la transestérification ne semble pas s'être produite (Figure 170).

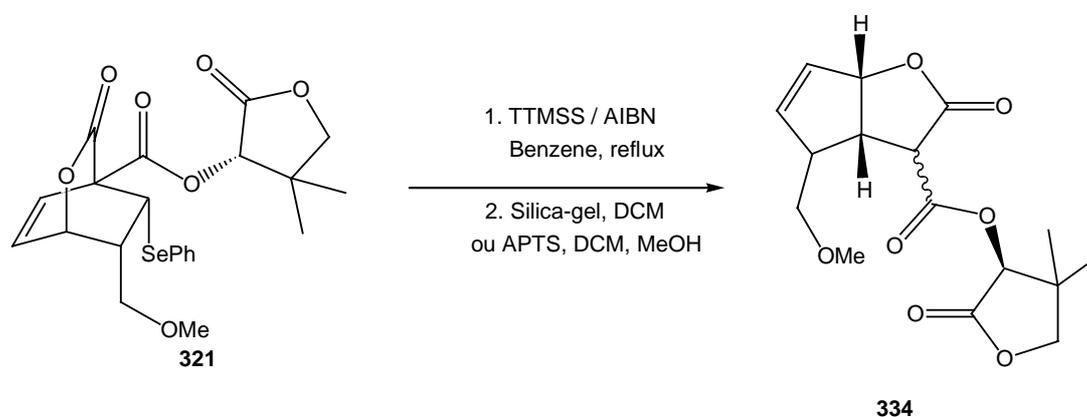


Figure 170

Nous avons alors repris le brut réactionnel et l'avons traité par de l'APTS dans le méthanol. Malheureusement, cet essai s'est soldé par une dégradation complète de notre produit. (Figure 171).

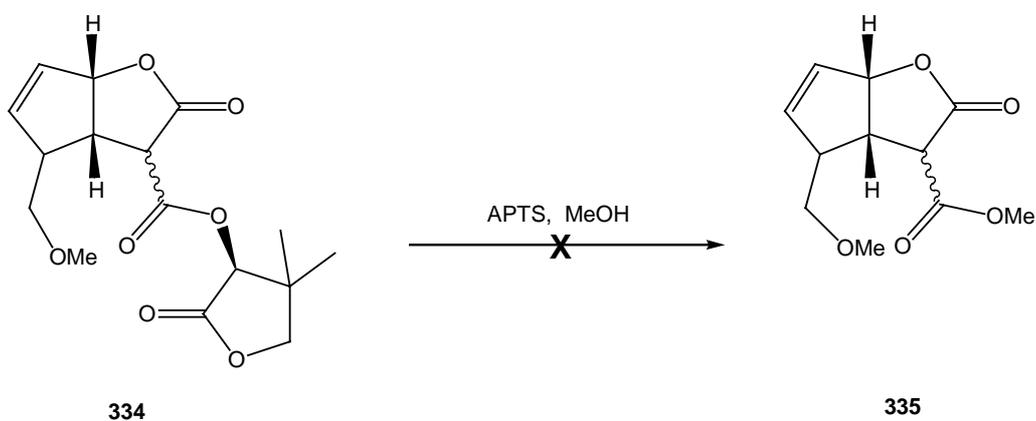


Figure 171

A ce stade, nous avons arrêté nos investigations.

4 Conclusions et Perspectives

4.1 Conclusions

Au cours de ce travail, nous avons développé un système catalytique, centré sur l'ytterbium, afin d'effectuer les réactions de Diels-Alder à demande électronique inverse entre la 3-carbométhoxy-2-pyrone **9** et divers diénophiles de façon énantiosélective. L'étude modèle utilise le butylvinyléther comme diénophile. Le meilleur excès énantiomérique obtenu dans ce cas est de l'ordre de 50%. Au cours de ces études, nous avons découvert que la qualité du triflate d'ytterbium était d'une importance capitale. Le taux d'hydratation de celui-ci semble influencer fortement l'excès énantiomérique. Ainsi, en conservant le triflate d'ytterbium et le binol en boîte à gants, nous avons pu rendre ces manipulations reproductibles. Des études sur l'influence de la température ont montré un très faible impact de celle-ci sur l'excès énantiomérique. De même, la présence ou non de tamis moléculaire n'affecte en rien l'ee. D'autres paramètres tels que la dilution et le temps d'attente entre l'ajout de différents composants de la réaction ont également été étudiés. L'influence du THF en tant que cosolvant a également été démontrée (Figure 172).

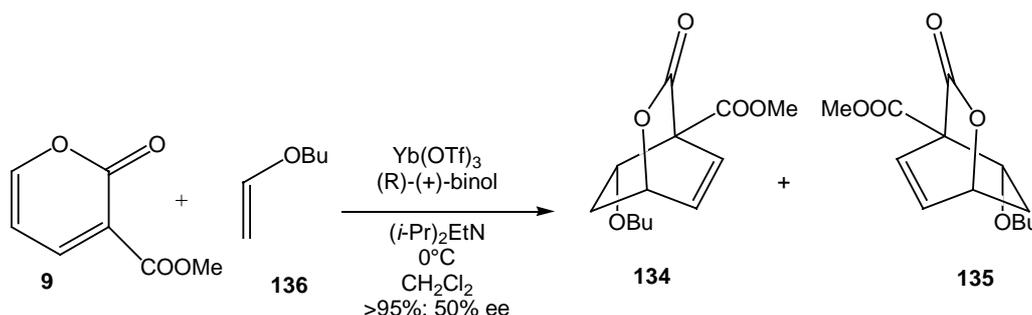


Figure 172

Différents diénophiles soufrés et sélénés ont également été synthétisés avec succès et soumis à la réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse, sous ultra haute pression afin d'obtenir les bicycloadduits correspondants sous forme racémique. Le traitement de ces bicycloadduits par une source de radicaux, induit un réarrangement inédit qui conduit aux lactones bicycliques pontées **112**. Une catalyse acide (ou un traitement à la silice) suffit pour transformer ces dernières en lactones bicycliques fusionnées **108** (Figure 173). Divers composés ont été ainsi obtenus avec d'excellents rendements (Figure 174). De plus, la séquence de réarrangements décrite ci-dessus procède de manière totalement régio-, diastéréo- et énantiosélective.

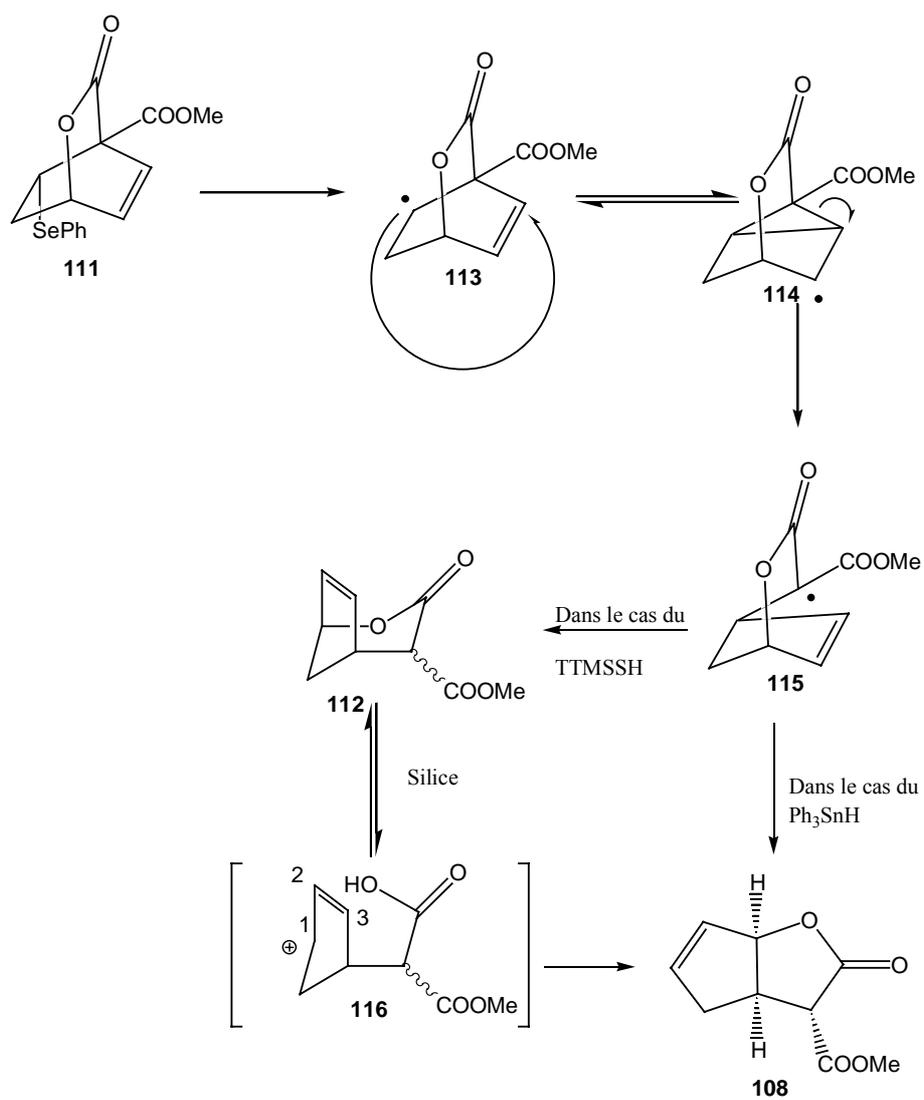


Figure 173

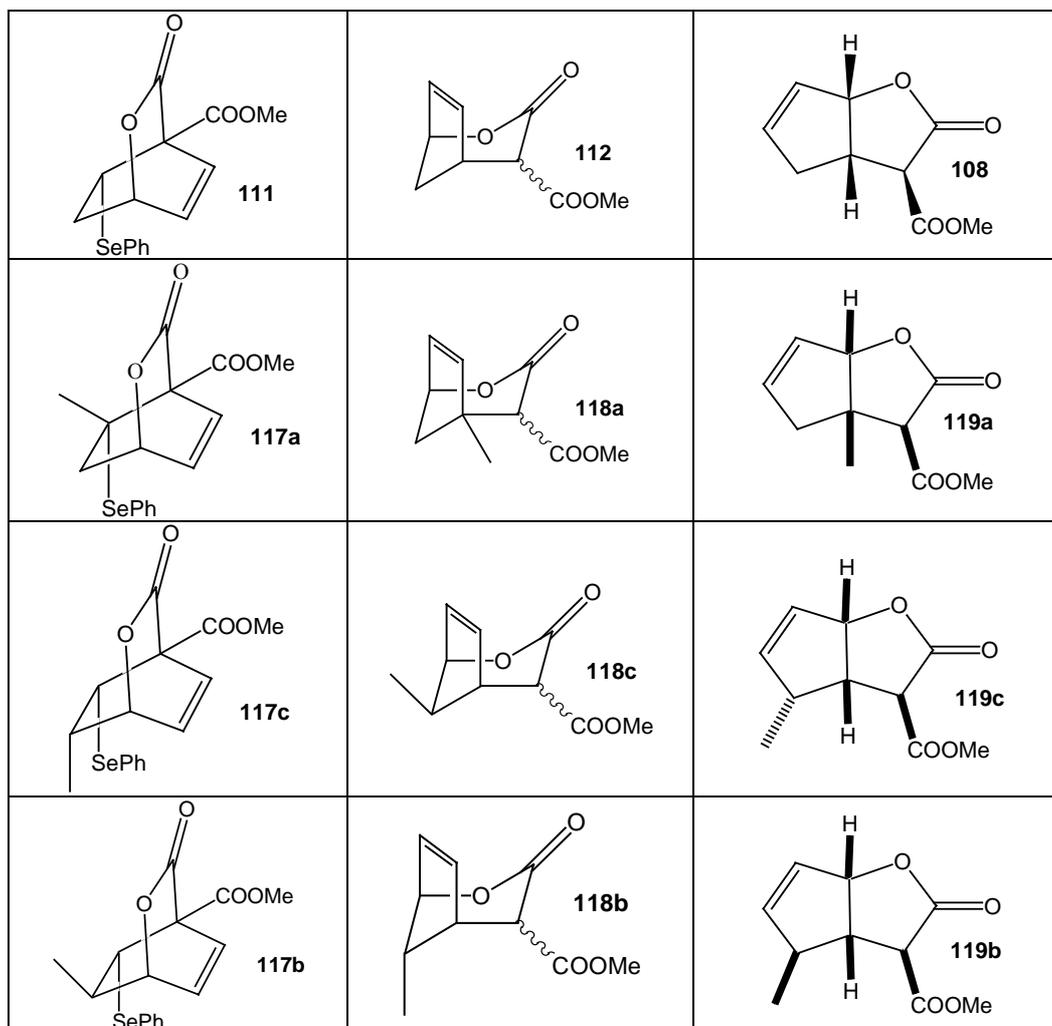


Figure 174

Ce réarrangement radicalaire a ensuite été appliqué à la préparation du tricyclic **139**. Pour ce faire, le composé **142** a été synthétisé puis engagé dans la réaction de Diels-Alder sous ultra haute pression. La cycloadduit ainsi obtenu a été réarrangé en présence de *tris*-triméthylsilylsilane et de l'AIBN, pour fournir le tricyclic **139** avec 83 % de rendement. Hélas, toutes nos tentatives de transformation de ce tricyclic ponté **139** en tricyclic fusionné **140** ou en composé spiranique **146** se sont soldées par des échecs (Figure 175).

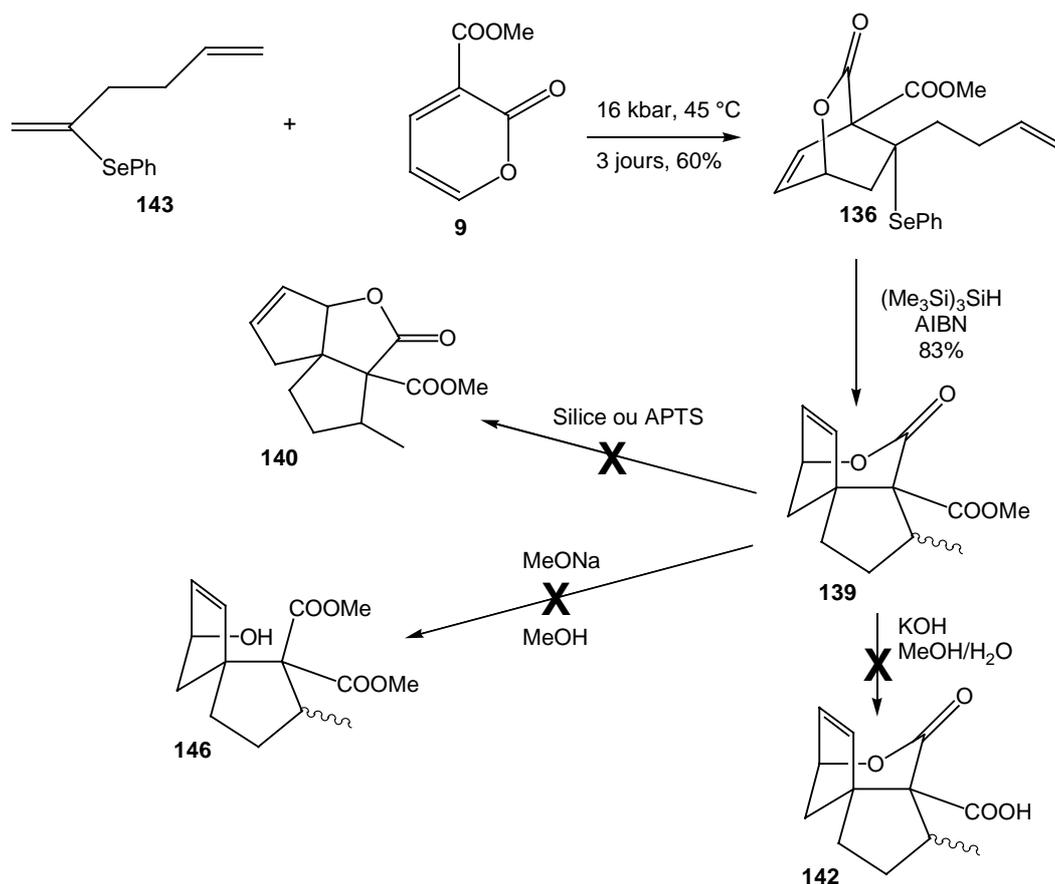


Figure 175

Nous avons ensuite appliqué cette méthodologie à la synthèse racémique de la lactone de Corey. Pour se faire, nous avons préparé le diénophile **306**. Après de nombreux essais infructueux, nous sommes parvenus à générer **306** en effectuant la sélénation du méthylpropargyl éther suivie de la réduction du composé ainsi obtenu par la diimide. La réaction sous ultra haute pression du mélange alcène **306** / alcane **309** avec la 3-CMP nous a fournit le composé bicyclique **311** précurseur du réarrangement tandem avec 55% de rendement (Figure 176).

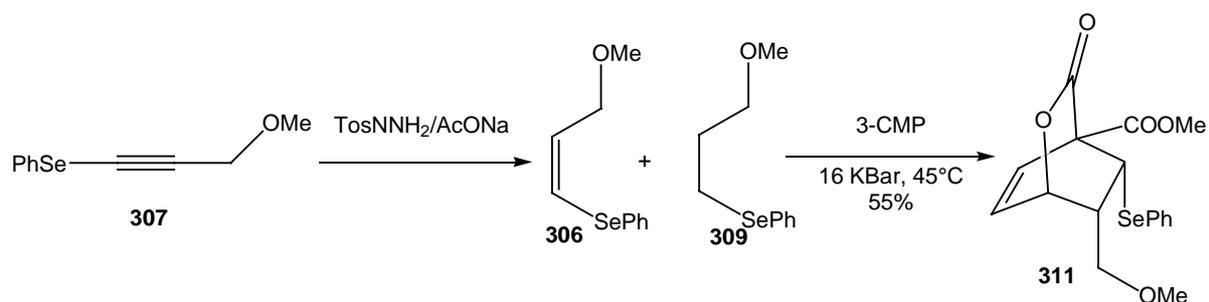


Figure 176

Nous avons alors effectué le réarrangement de ce composé **311** sous conditions radicalaires. L'adduit primaire ainsi obtenu a été immédiatement traité par de la silice. La lactone fusionnée correspondante **312** a été obtenue avec un rendement de 78%. Après décarboxylation selon la méthode de Krapcho, la lactone **313** a été obtenue avec 83 % de rendement. Les étapes suivantes de transformation en lactone de Corey ont déjà été décrites par le groupe de Ranganathan (Figure 177).

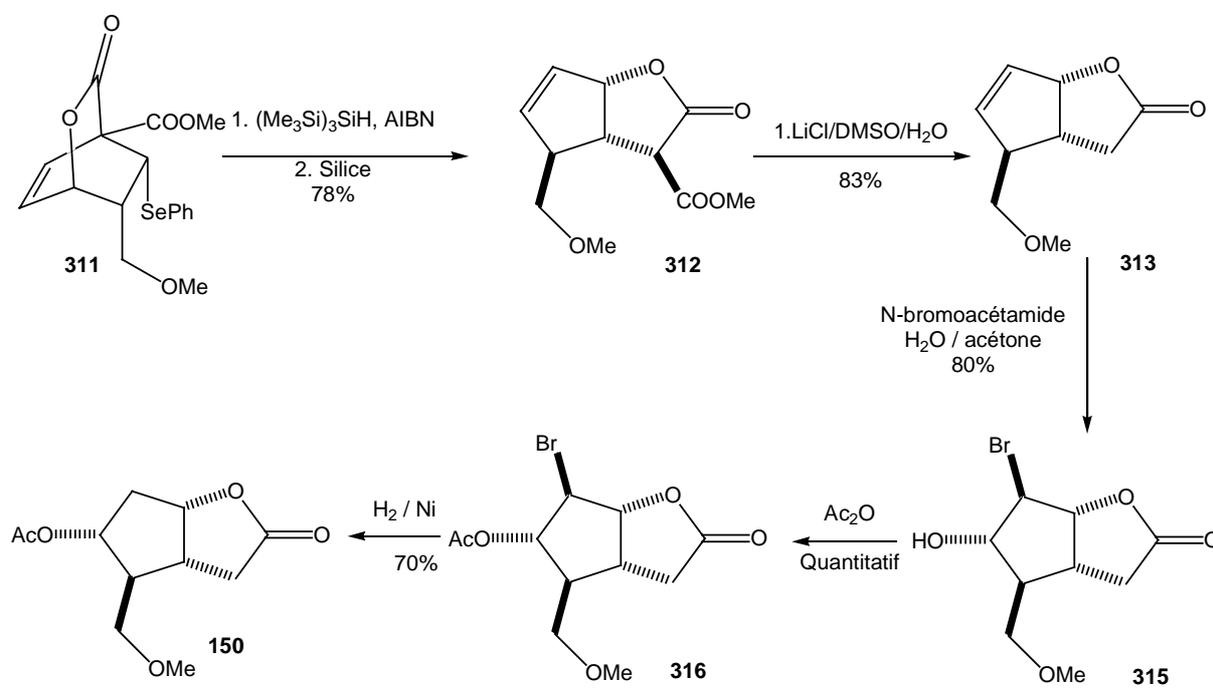


Figure 177

Nous avons ensuite, en collaboration avec Maxime Canard, Thomas Donck et Nuno Maulide, tenté de développer une synthèse énantiosélective de la lactone de Corey.

Au cours de son stage postdoctoral, le Dr. Graham Evans a démontré que les cycloadditions de la 2-pyrone **167**, possédant un ester chiral dérivant de la pantalactone, sont hautement diastéréosélectives lorsqu'elles sont catalysées par des sels d'Europium. Cette approche nous a semblé très prometteuse. En effet, nous avons démontré que les réarrangements radicalaires et cationiques des adduits de type **311** s'effectuaient avec rétention totale de la stéréochimie absolue et relative de l'adduit de départ. Dès lors, afin d'obtenir la lactone fusionnée sous la forme d'un seul énantiomère, il nous suffit de préparer le bicycloadduit **330** de façon énantiosélective.

Pour cela, nous avons synthétisé l'ester chiral **319** selon la séquence décrite à la Figure 178.

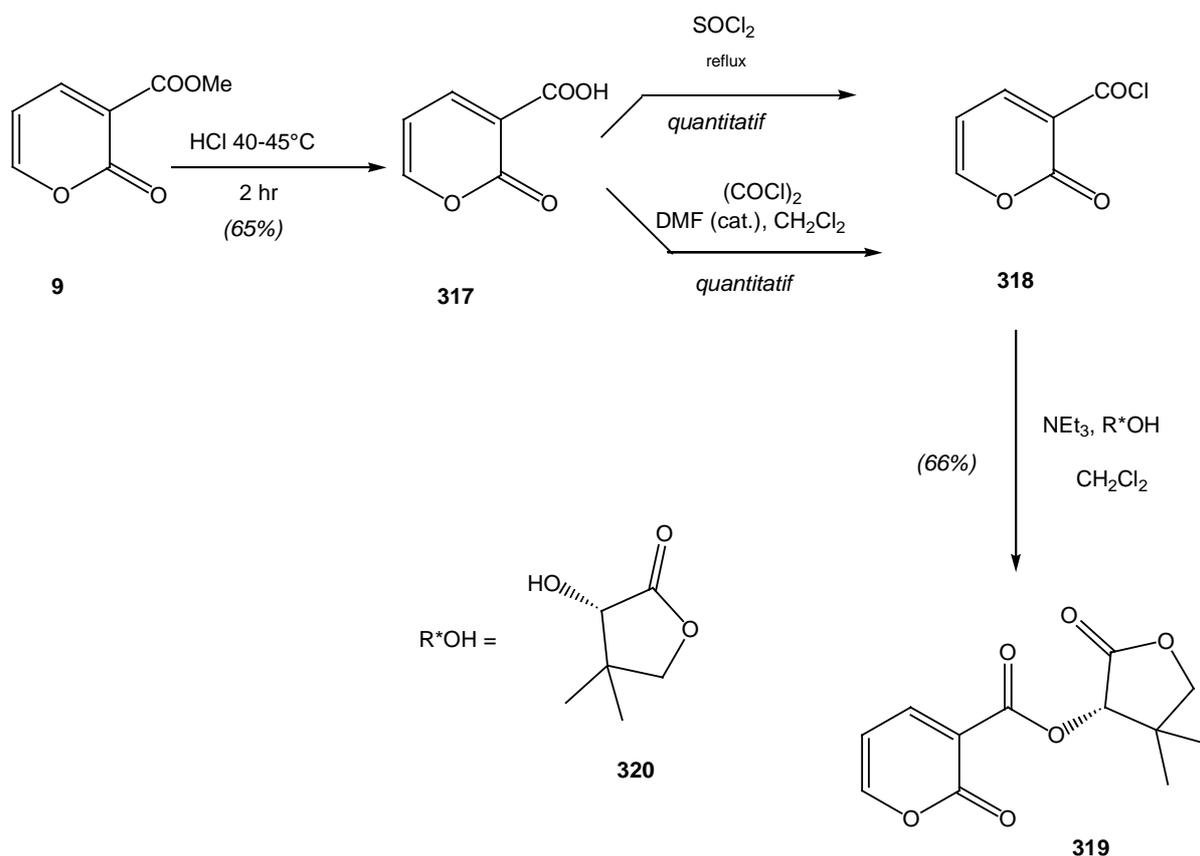


Figure 178

Nous avons ensuite étudié la réaction de Diels-Alder sur le composé sélénié modèle **329** et avons ainsi optimisé les conditions afin d'obtenir le cycloadduit **330** diastéréo- et énantiomériquement pur. (Figure 179).

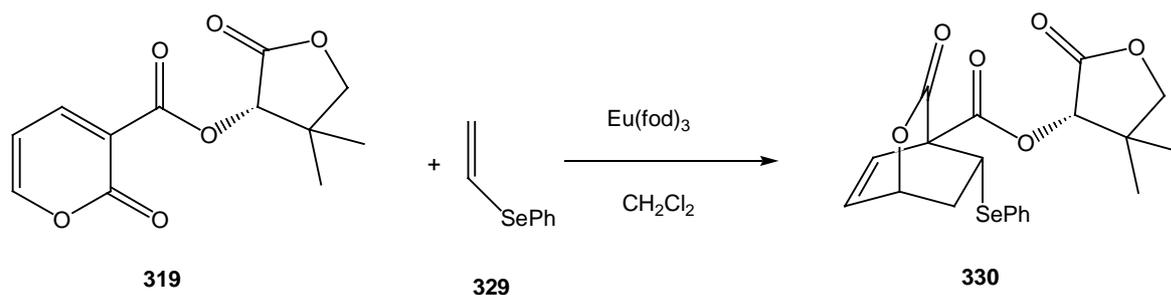


Figure 179

Après synthèse du diénophile **306**, obtenu pur par hydrozirconation de la triple liaison (Figure 180), nous avons appliqué les conditions de Diels-Alder décrite ci-dessus à la cycloaddition de ce diénophile à la 3-CPLP **319**. Malheureusement, nous n'avons pas pu obtenir le bicyclic désiré. L'utilisation de l'ultra haute pression, combinée à un équivalent de catalyseur, nous a conduit au composé bicyclic désiré. Malheureusement, de nombreux problèmes sont rencontrés lors de la purification de l'adduit **320** qui s'avère être particulièrement instable (Figure 181).

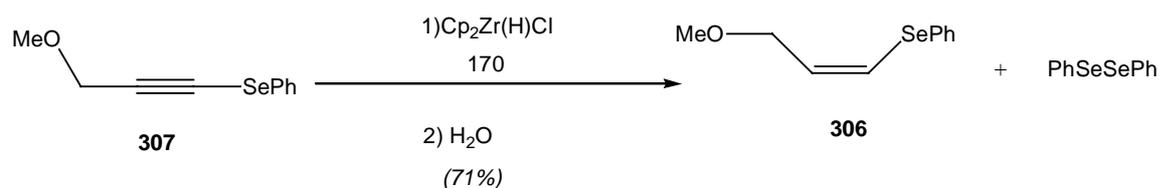


Figure 180

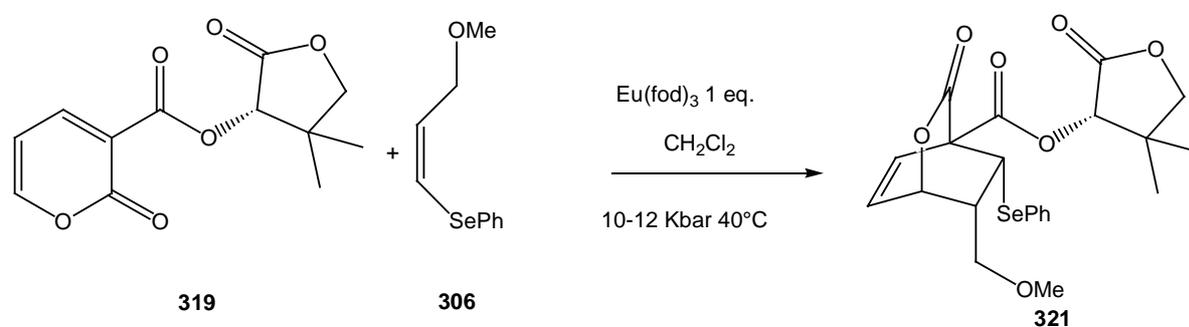


Figure 181

Les réarrangements ont quand même été tentés sur ce composé impur et la lactone fusionnée **334** peut être observée par RMN- ^1H du brut réactionnel. Toutefois, il ne nous a pas été possible d'isoler ce composé pur et ce même après divers essais de transestérification au méthanol (Figure 182).

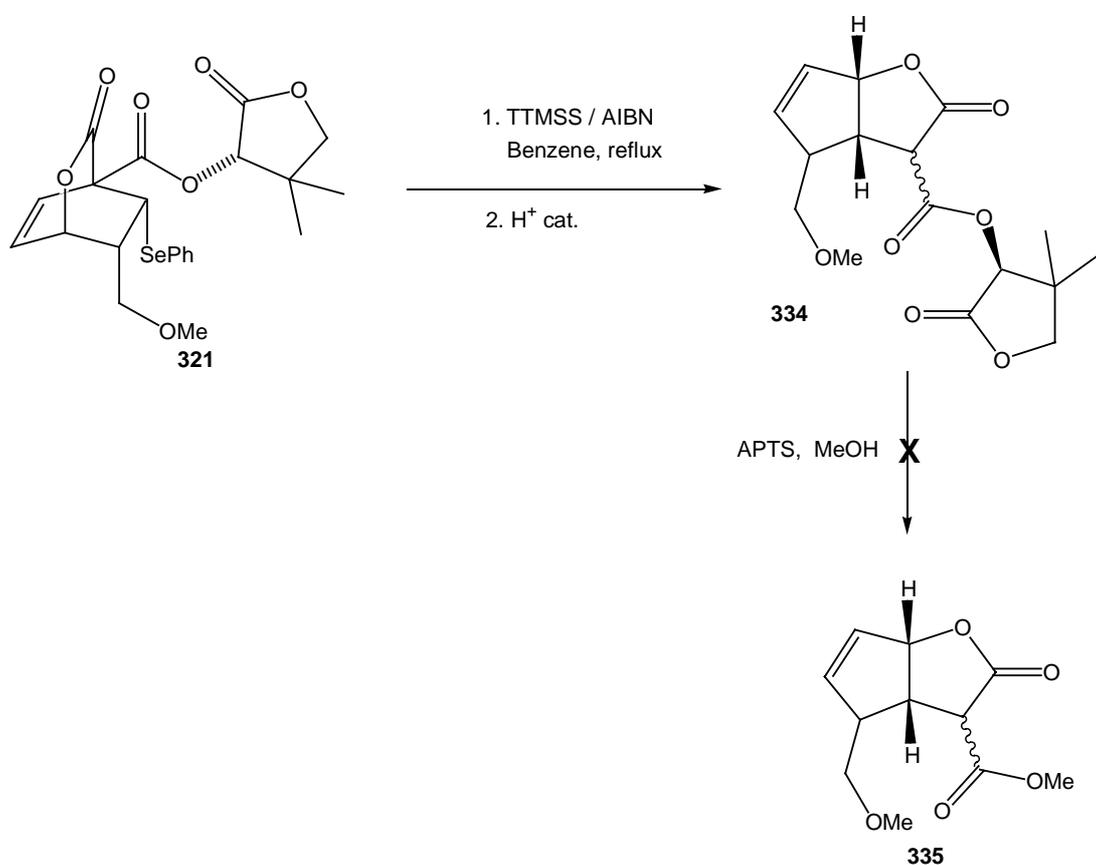


Figure 182

4.2 Perspectives

Dans un premier temps, il serait intéressant d'effectuer quelques recherches supplémentaires sur le développement des systèmes de Kobayashi et de Evans pour obtenir les adduits de Diels-Alder à demande électronique inverse avec de hautes sélectivités. D'autres bisoxazolines devraient être testées et l'ajout de cosolvant devrait être réétudié avec du triflate d'ytterbium conservé en boîte à gants (Voir chapitre 2).

4.2.1 La lactone de Corey

Tout d'abord, il faudrait continuer les investigations sur la synthèse énantiosélective de la lactone de Corey **150** afin de définir des conditions optimales pour l'obtention du bicycloadduit **321** de façon totalement diastéréosélective. Une fois les problèmes de purification de **334** résolus, nous pourrions facilement accéder à la lactone bicyclique **313** optiquement pur (Figure 183).

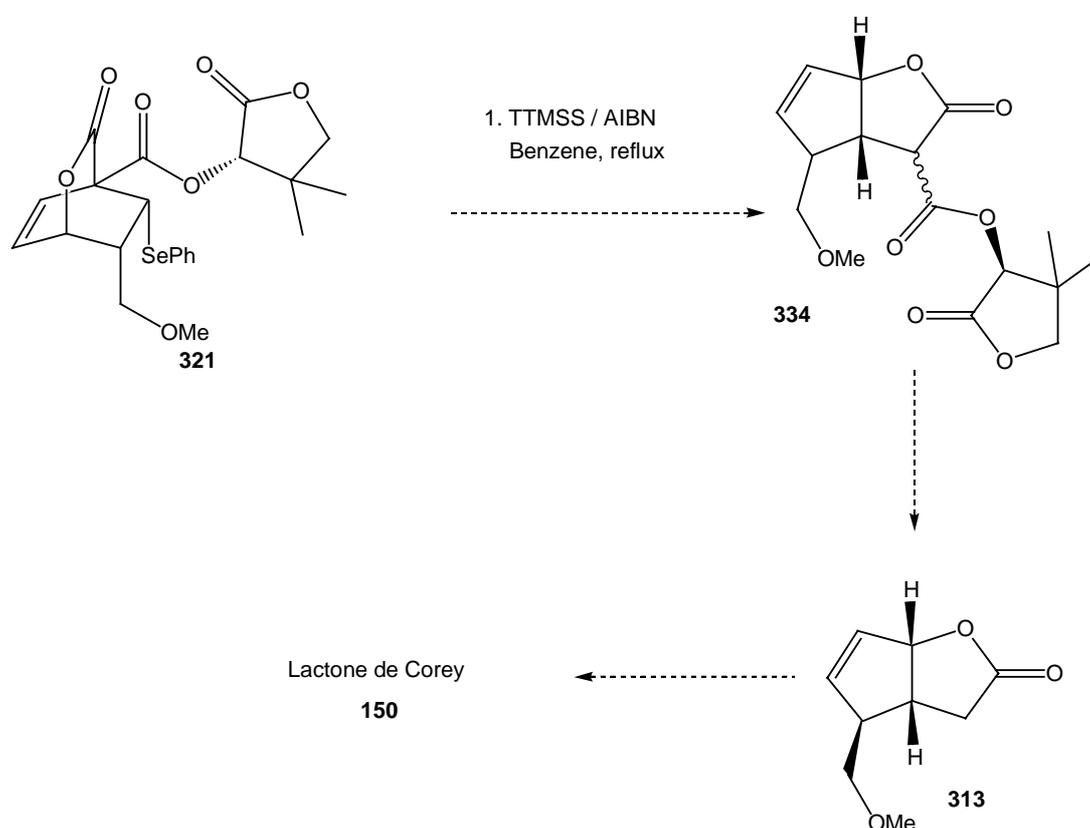


Figure 183

4.2.2 Bicycles pontés

Nous pourrions également tenter d'effectuer le second réarrangement dans des conditions neutres par exemple par réaction de la lactone pontée **336** avec des complexes du Pd(0). En effet, le traitement de la lactone pontée par du palladium (0) devrait conduire au complexe *pi*-allylpalladium **337** par ouverture de la lactone. La refermeture de celle-ci pourrait ensuite s'effectuer pour fournir la lactone fusionnée **338** (Figure 184).

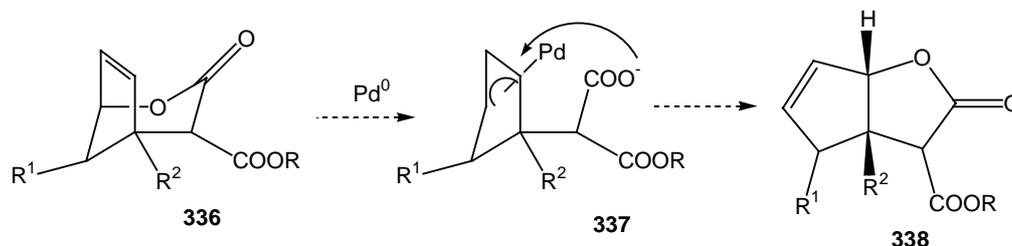


Figure 184

Nous pourrions également additionner divers nucléophiles sur ce composé **336** et obtenir des produits dérivant soit de l'addition directe sur la fonction lactone **341** soit d'une réaction de type SN₂ (**339**) ou SN₂' (**340**) suivant les conditions utilisées (Figure 185). Cette méthode nous permettrait d'aboutir à des cyclopentènes polysubstitués diastéro- et énantiomériquement purs et possédant 3-substituants sur 3 centres carbonés contigus.

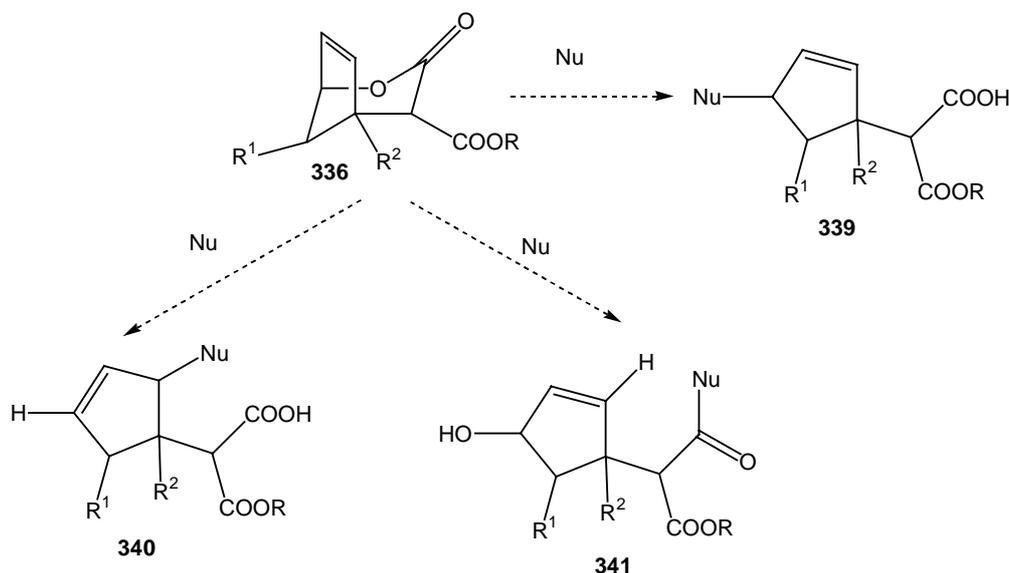


Figure 185

Nous pourrions également fonctionnaliser la double liaison de **336** par exemple par ozonolyse ou par dihydroxylation. L'ouverture de la lactone devrait produire des cyclopentanes pentasubstitués **343** de stéréochimie contrôlée (Figure 186).

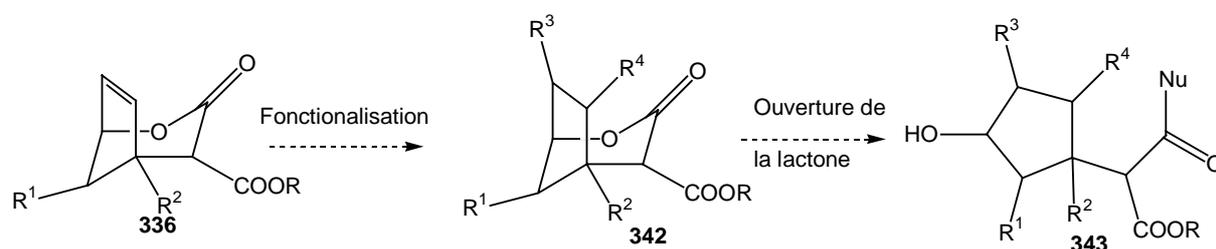


Figure 186

4.2.3 Bicycles fusionnés

Au départ des bicycles fusionnés **338**, nous pourrions effectuer l'ouverture de la fonction lactonique, soit par addition d'un nucléophile selon le mécanisme de type SN_2' , conduisant aux adduits **344**, soit par addition directe sur le carbonyle (**345**) (Figure 187). Cette méthode nous fournirait des cyclopentènes substitués isomères de ceux obtenus par la méthode précédente. Ces exemples démontrent bien la complémentarité des deux procédés.

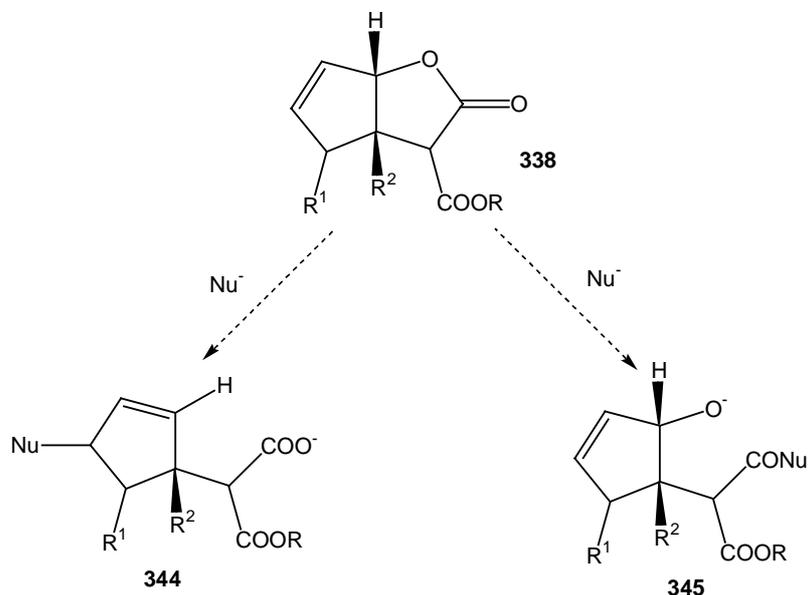


Figure 187

De même, nous pourrions effectuer une réaction de Tebbe sur la lactone **334** afin d'obtenir le composé insaturé correspondant **346**. L'addition d'un nucléophile conduirait au β -cétoester **347**.

Le réarrangement catalysé par des complexes de palladium (0) devrait aussi nous conduire à la cétone bicyclique **349** correspondante précurseur intéressant de composés naturels possédant un noyau de type [3.3.0]octane (exemples : les biotols¹³³) ou des triquinanes (Figure 188).

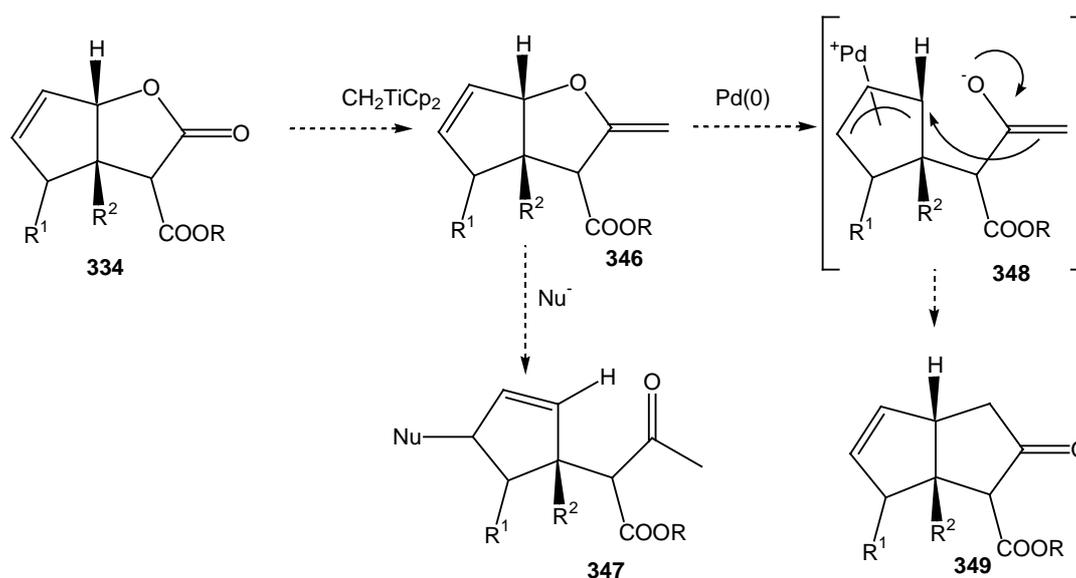


Figure 188

4.2.4 Les tricycles

Nous pensons que les recherches visant à effectuer le second réarrangement des tricycles **34** devraient être poursuivies.

En effet, ces composés pourraient être d'excellents précurseurs de dérivés spiranniques. Par exemple, l'addition d'un nucléophile sur le tricycle **142** pourrait conduire à l'ouverture de la lactone et fournir les dérivés spiranniques **350** et **351** correspondants (Figure 189).

¹³³ Grewal, R.S.; Hayes, P.C.; Sawyer, J.F.; Yates, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 17, 1290.

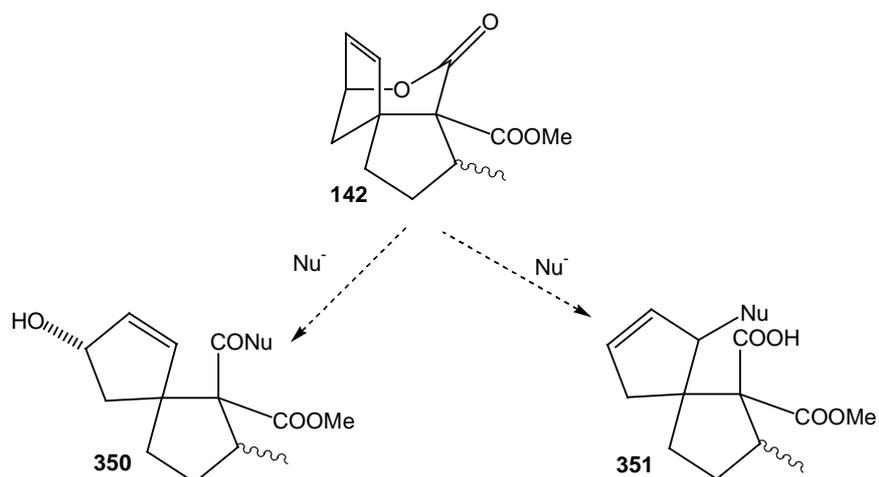


Figure 189

De plus, une réaction de Tebbe pourrait fournir l'éther d'énol **X**. Celui-ci, après réarrangement au palladium, pourrait générer la cétone tricyclique correspondante **Y** (Figure 190).

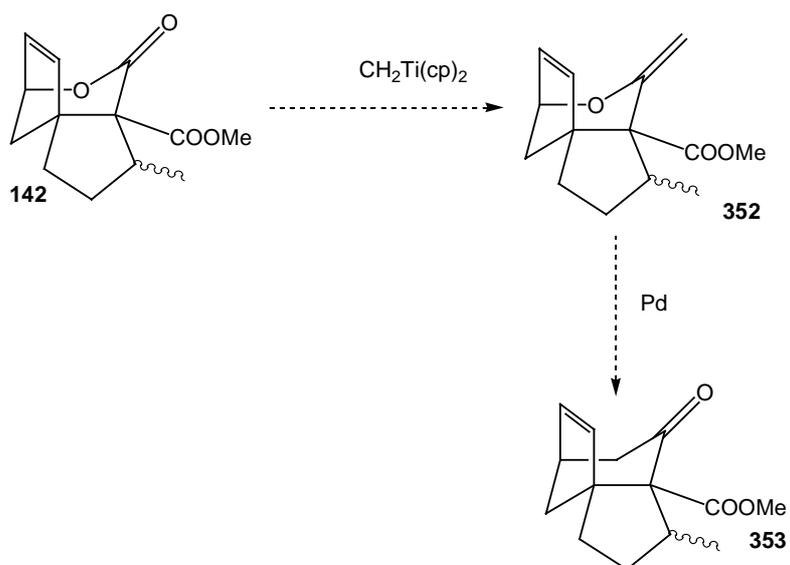


Figure 190

Le développement de conditions opératoires nous permettant d'accéder au tricyclic **140** nous ouvrirait directement la voie vers la synthèse de triquinanes **354** (Figure 191).

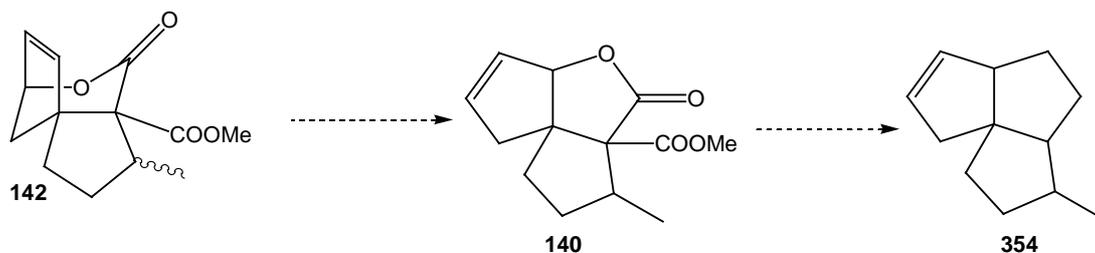


Figure 191

Pour ce faire, nous pourrions par exemple effectuer la synthèse de **355** portant un groupement TBS à la place du substituant méthyle sur la fonction ester. La déprotection de ce groupe silylé en milieu acide en présence ou en absence d'ions fluorures, pourrait non seulement générer l'acide correspondant mais aussi induire le second réarrangement et produire le tricycle **356** désiré (Figure 192).

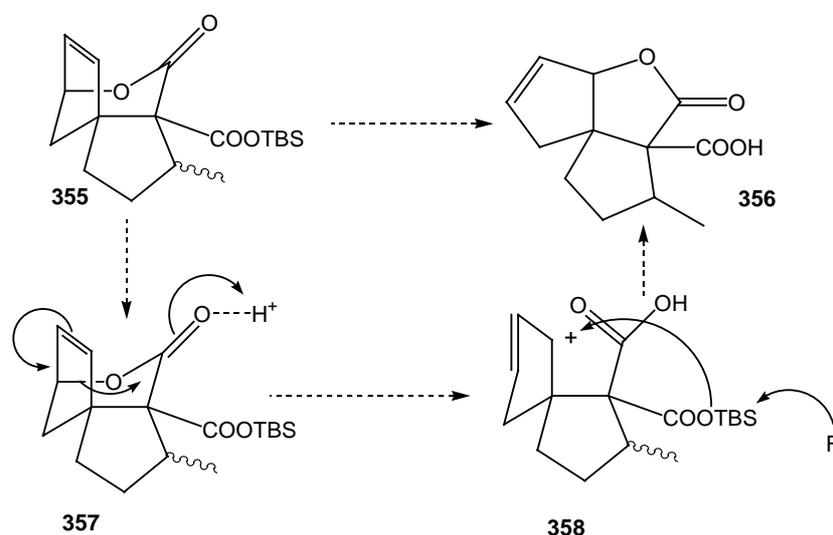


Figure 192

La présence de deux épimères au niveau du centre carboné portant le substituant méthyle est ennuyeuse. Afin de ne générer qu'un seul isomère, nous pourrions réaliser le réarrangement radicalaire sur l'adduit de Diels-Alder **359** portant une fonction alcyne au lieu d'un alcène. Nous obtiendrions ainsi un tricycle **360** possédant une double liaison exocyclique. Le réarrangement acide subséquent fournirait **361**, précurseur des triquinanes (Figure 193). A ce stade, la double liaison exocyclique pourrait être hydrogénée avec une haute sélectivité.

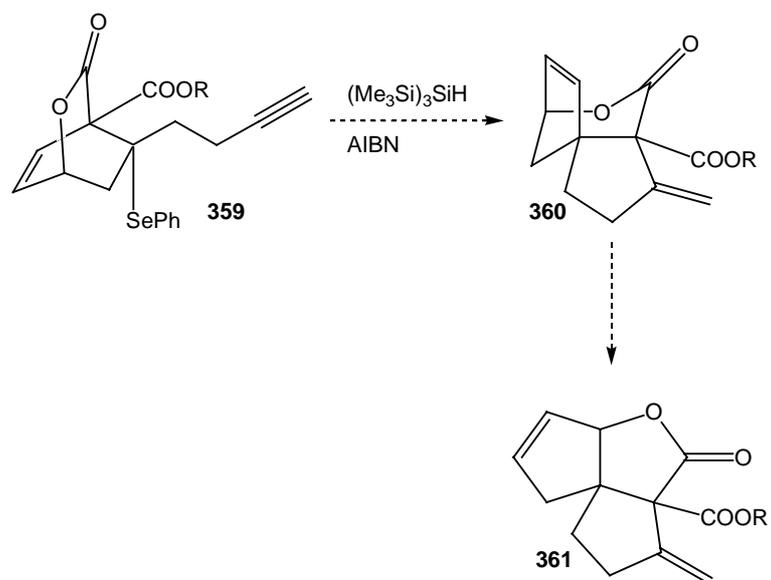


Figure 193