Université du Maine - UFR de Sciences Exactes & Naturelles

THÈSE

Pour obtenir le grade de

Docteur de L'Université du Maine

Discipline : *Chimie Fine - Chimie Organique*

Présentée et soutenue publiquement par

Christophe Pichon

le 22 mai 2002

Valorisation de cyclobutènes :

Synthèses et utilisations de ligands chiraux, de polyènes et de monomères pour polymérisation par ouverture de cycle par métathèse

Directeur de thèse :
Professeur François Huet

- Jury -

M. Christian Alexandre	Maître de conférence, Université du Maine , Le Mans	
M. Eric Brown	Professeur, Université du Maine , Le Mans	
M. Laurent Fontaine	Professeur, Université du Maine , Le Mans	
M. René Grée	Directeur de recherche CNRS, Rennes 2	*Rapporteur*
M. François Huet	Professeur, Université du Maine , Le Mans	
M. Jacques Lebreton	Professeur, Université de Nantes	*Rapporteur*

-2002-

à Mémé

à Pascal

à mes parents, mon frère & mes sœurs.

Ce travail a été réalisé au cours de ces trois ans et quelques derniers mois au Laboratoire de Synthèse Organique, composante de l'Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire de l'Université du Maine (UCO2M).

En tout premier lieu, c'est toute "l'équipe Huet" que je veux remercier : mes chefs, messieurs François Huet & Christian Alexandre, pour leurs multiples compétences (scientifiques, RMN et surtout humaines) ; mes aînés, plus particulièrement les docteurs Noëlle Gauvry & N'Guyen Kim Phi-Phung, et les petits nouveaux, Stéphane Guillarme & Yohann Marsac pour leurs encouragements permanents et l'ambiance remarquable qu'ils ont su créer dans cette équipe qui nous est si chère.

Je tiens à remercier messieurs René Grée et Jacques Lebreton, pour avoir aimablement accepté de juger ce travail en qualité de rapporteurs.

Que monsieur Eric Brown reçoive mes plus sincères remerciements, non seulement pour sa participation à ce jury mais aussi pour m'avoir permis de réaliser mon stage de DEA sous sa direction.

Ma gratitude va également à monsieur Laurent Fontaine pour avoir accepté de participer à ce jury, mais également, pour son aide pendant mes trois ans de monitorat.

Que tous les membres du LSO, du LCOM et du service de RMN (passés et présents) trouvent ici le témoignage de mon amicale reconnaissance.

C'est avec la plus vive sincérité, que je remercie ceux qui m'ont permis de construire et de faire aboutir un projet extérieur à mon domaine premier de compétence : Vincent Lapinte, Danielle Reyx, Véronique Montembault, Pierre de Frémont et Halima Hakkou.

Je pense avoir marqué vos mémoires. Sachez que vous m'avez tous profondément aidés et soutenus dans des épreuves aussi bien linguistiques qu'humaines, soyez-en salués et remerciés : Amélie Arboré, François Chevallier, Sophie Legay et Nathalie Lelièvre,.

"L'orthographe est le cricket des français. Le cricket et l'orthographe ont en commun d'être incompréhensibles aux étrangers sans parler des indigènes."

Alain Schifres (Les Hexagons)

Abréviations et acronymes utilisés

AMP	acide phosphomolybdique /cérium IV (révélateur CCM)
Ar ou ar.	aromatique
Bn	benzyl (Ph-CH_2-)
Bz	benzoyl (Ph-CO-)
CCL	lipase de *Candida Cylindracea*
CCM	chromatographie sur couche mince
COD	cyclooctadiène
Cp	cyclopentadiènyl
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfert
DIC	diisopropylcarbodiimide
DMF	diméthyl formamide
Eb_x	point d'ébullition sous x mmHg
ed	excès diastéréoisomérique
ee	excès énantiomérique
EP	éther de pétrole (essence G)
éq.	équivalent
éth.	éthylénique
F	point de fusion (°C)
Flr	9-fluorényl
HMPA	hexaméthylphosphoramide
IR	infrarouge
K-M	Kagi-Mosher (révélateur CCM)
$KMnO_4$	solution aqueuse à base de KMnO4 (révélateur CCM)
MM	masse moléculaire
n.O.e	nuclear overhauser effect
OA	orbitale atomique
OM	orbitale moléculaire
P%	taux de pureté
PA	pression atmosphérique
PFL	lipase de *Pseudomonas Fluorescens*
PR	pression Réduite
PR_x	pression réduite à x mmHg
RMN	résonance magnétique nucléaire
ROMP	Ring Opening Metathesis Polymerisation, soit polymérisation par ouverture de cycle par métathèse
SEC	chromatographie d'exclusion stérique
SMHR	spectrométrie de masse haute résolution
TA	température ambiante
TBDPS / TBS	tertiobutyldiphénylsilane
THF	tétrahydrofurane
UV	ultraviolet
τ	taux de convertion
n.c.	non communiqué

Table des matières

Introduction générale 1

Première Partie : Cyclobutène, une Structure à Fort Potentiel

Introduction 3

Chapitre I Synthèse de cyclobutènes 5

I. Couplage entre un alcyne et un alcène 5

II. Fermeture électrocyclique photochimique 7

A. Les butadiènes et dérivés 7

B. Les 2-hydroxypyridines 8

C. Les pyranones 9

III. Elimination sur cyclobutane 9

IV. Couplage entre un cyclobutadiène et un alcène 11

V. Méthodes isolées 12

VI. Méthodes à hautes températures 13

VII. Conclusion 14

Chapitre II Réactivité de la double liaison endocyclique 15

I. Synthèse de cyclobutanes fonctionnalisés 15

A. Hydrogénation 15

B. Additions électrophiles 16

C. Epoxydation et ouvertures d'oxiranes 18

D. Hydroboration 21

E. Dihydroxylation 21

F. Addition dipolaire 22

G. Cyclopropanation 22

H. Photocycloaddition [2+2] 22

I. Autres types de réactions 22

II. Devenir des cyclobutanes **23**

A. Synthèse de composés de type hexahydroazulène 23

B. Fragmentation de systèmes polycycliques 24

C. Synthèse de méthylènecyclobutanes 24

D. Transpositions 25

E. Substitutions nucléophiles intramoléculaires 28

Chapitre III Réactivité due à la tension de cycle **29**

I. Ouverture de cyclobutènes en diènes **29**

A. Les règles de Woodward et Hoffmann 29

B. Les règles de Houk 30

C. Applications 32

II. Ouvertures du cycle par métathèse **35**

A. Ouverture de cyclobutènes par métathèse croisée avec un alcène 36

B. Polymérisation par ouverture de cycle 38

Chapitre IV Conservation du cyclobutène et synthèse asymétrique **43**

I. Molécules cibles cyclobuténiques **43**

II. Cyclobutènes optiquement actifs **45**

A. Méthodes enzymatiques 45

B. Réactions chimiques sur composés *méso* 46

Seconde Partie : Présent Travail

Introduction **47**

Chapitre I Vers une nouvelle méthode de synthèse de cyclobutènes **49**

I. Préparation de l'anhydride cyclobuténique 2 ..... **49**

II. Préparation d'un cyclobutène trisubstitué **50**

A. Préparation de l'acide aconique **5** 51

B. Préparation de dérivés d'acide aconique 52

C. Couplage photochimique [2+2] 54

D. Eliminations réductrices 56

E. Conclusion 57

Chapitre II Synthèse de ligands chiraux dérivant de l'anhydride cyclobuténique **59**

I. Méthodes de mesure des excès énantiomériques **59**
A. Mesure du pouvoir rotatoire 59
B. Résonance magnétique nucléaire 60
C. Synthèses de diastéréomères stables 61
D. Chromatographie en phase chirale 62
II. Asymétrisation enzymatique de composés *méso* prochiraux **62**
A. Origine de l'énantiosélectivité enzymatique 63
B. Mécanisme général 63
C. Paramètres importants 64
III. Présent travail **65**
A. Projet initial et analyse des choix possibles 65
B. Epimérisation – dédoublement 66
C. Asymétrisation – épimérisation 69
D. Autres méthodes de synthèse des diols cyclobutaniques **15** et **55** 84
E. Passage à d'autres hétéroatomes 91
IV. Conclusion **93**
Chapitre III Catalyse & inductions asymétriques **95**
I. Analyses bibliographiques **95**
A. Réduction asymétrique par des *"hydrures modifiés"* 96
B. Additions asymétriques d'organozinciques sur des aldéhydes 97
C. Réactions de Diels & Alder 99
II. Présent travail **100**
A. Réduction asymétrique 100
B. Addition asymétrique de diéthylzinc sur le benzaldéhyde 101
C. Réaction [4+2] entre la diméthylvinylazlactone et le cyclopentadiène 102
D. Conclusion 107
Chapitre IV Synthèse de polyènes linéaires fonctionnalisés **109**
I. Préparation de diènes **109**
A. Projet initial 109
B. Préparation des composés diéniques 109
C. Acylation et hydrolyse enzymatique 111
D. Ouverture d'aldéhyde cyclobuténique 116
E. Confirmation des structures **88** et **89** 118

II. Préparation de triènes 119
A. Analyse rétrosynthétique 119
B. Synthèse d'alkylidène cyclobutènes 120
C. Ouverture d'alkylidènecyclobutènes en triènes 124
III. Conclusions et perspectives 126

Chapitre V Cyclobutènes et polymérisation par ouverture de cycle par métathèse : ROMP 129

I. Projet 129
II. Ciblage de différents monomères potentiels 130
III. Analyse des résultats précédents 131
IV. Conclusion 134

Conclusion Générale 137

Troisième Partie : Partie Expérimentale

Indications générales 139

Protocoles standards 141

Chapitre I Synthèse de cyclobutènes 145

Chapitre II Synthèse de ligands chiraux dérivant de l'anhydride cyclobuténique 155

Chapitre III Catalyse & inductions asymétriques 199

Chapitre IV Synthèse de polyènes linéaires fonctionnalisés 207

Chapitre V Cyclobutènes et polymérisation par ouverture de cycle par métathèse : ROMP 223

Références bibliographiques 227

Résumé 237

Abstract 238

Table des molécules 239

Première Partie

Cyclobutène, une structure à fort potentiel

Analyse bibliographique concernant la synthèse et l'utilisation de cyclobutènes

Introduction générale

Un *cyclobutène* est un petit cycle à quatre chaînons dont *l'insaturation endocyclique* accroît la *tension de cycle*. Comme pour tous les petits cycles, la réactivité et la stabilité de ces molécules sont bien particulières et peuvent apparaître comme difficilement contrôlables. Cependant les dernières applications montrent combien ce type de molécules recèle d'applications très spécifiques et relativement variées.

Par conséquent, afin de placer ces travaux dans leur contexte, un état de l'art sera dressé dans la première partie de ce mémoire. Le premier chapitre apportera une présentation des méthodes de synthèse de systèmes cyclobuténiques. Les deux suivants développeront les diverses utilisations qui en sont faites en s'articulant autour des deux spécificités de ce type de molécules : d'une part la réactivité de la double liaison endocyclique et des produits qui en découlent (chapitre II), et d'autre part la chimie née de la tension de cycle (chapitre III). Ainsi le second chapitre analysera plus particulièrement le passage à des cyclobutanes fonctionnalisés et à leurs évolutions possibles par des transpositions. Le troisième expliquera l'évolution thermique du cycle insaturé en diène, ainsi que son utilisation dans des réactions d'ouverture de cycle par métathèse. Enfin le quatrième chapitre donnera les rares illustrations parues utilisant l'architecture bien particulière du cyclobutène dans des molécules cibles ainsi que la synthèse de cyclobutènes optiquement actifs.

Cette thèse, relativement générale, a pour ambition de développer le cyclobutène en lui-même. En cela, il faut noter qu'aucune synthèse de produits naturels ou à but thérapeutique ne sera abordée. Le but essentiel est la valorisation de ce type de molécule en tentant de résoudre certains problèmes ou de développer certains passages délicats.

Ainsi la seconde partie de cette thèse déroulera le fil de nos recherches, en marquant les échecs et les succès rencontrés. Dans le sillage de la nouvelle méthode de préparation d'une molécule phare mise au point au laboratoire, nous nous sommes attachés à la synthèse sans acétylène (à moindre danger) de cyclobutènes diversement substitués (chapitre I de la seconde partie). L'analyse bibliographique amène à la conclusion que peu de molécules cibles exploitent l'architecture originale du cyclobutène et que le pool chiral cyclobuténique est relativement restreint. Pour cette raison, le projet de synthèse de ligands cyclobuténiques puis cyclobutaniques

optiquement actifs a été fixé comme objectif prioritaire de cette thèse (chapitre II). Afin de justifier le terme de ligands, certaines de ces molécules seront testés dans des réactions d'inductions ou de catalyse asymétrique (chapitre III). Le chapitre IV étendra la compréhension de l'ouverture thermique de cyclobutènes en diènes à des molécules plus complexes et permettra d'accéder à des diènes et triènes linéaires de configurations déterminées.

Au cours de ces travaux, le LSO (unité dite moléculaire) a fusionné avec le LCOM (unité dite macromoléculaire de l'UCO2M). Ce laboratoire développe en particulier la polymérisation par métathèse de systèmes norbornéniques fonctionnalisés. Né de discussions et de collaborations étroites, le chapitre V marquera le début de l'étude de la synthèse de polymères optiquement actifs par ROMP de cyclobutènes optiquement actifs.

La troisième et dernière partie reprendra la seconde sous la forme de modes opératoires et d'analyses des principaux produits obtenus au cours de ces travaux.

Introduction

Cette partie à pour but de dresser un "état de l'art" concernant la synthèse et l'utilisation de cyclobutènes en synthèse organique au sens large. Seuls les points les plus importants seront rapportés ici.

A cause de leur tension de cycle particulièrement élevée, les composés cyclobuténiques sont des entités moléculaires relativement instables thermiquement. La synthèse du système cyclique insaturé ne peut se faire à tout moment de la synthèse, et implique des méthodes bien particulières, choisies en fonctions de la cible (chapitre I).

De rares équipes ont travaillé durablement sur les composés cyclobuténique. L'équipe de M.L. Snapper[1] (Boston College, USA), l'équipe de T.W. Wallace[2] (Université de Salford, UK), qui semble avoir arrêté cette thématique, et enfin notre équipe[3,4], ont axé une partie de leurs recherches sur l'accès à diverses structures originales :

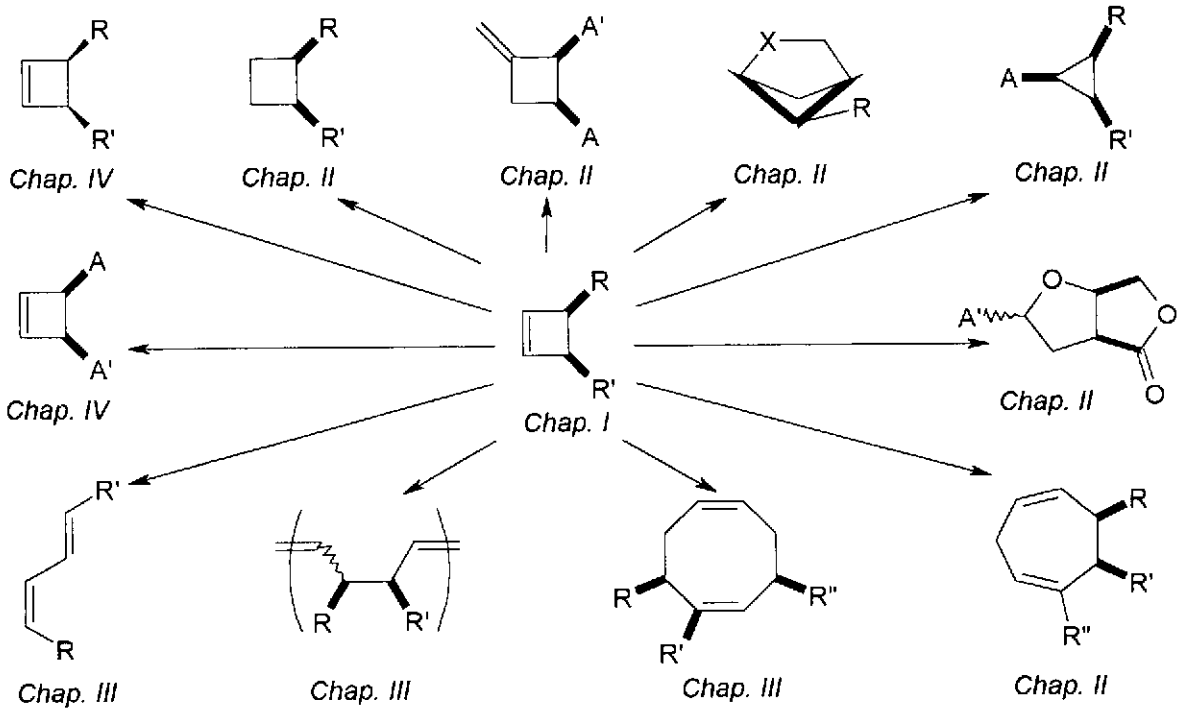


Schéma 1

L'équipe de K.N. Houk[5] (UCLA, USA) et celle de R. Gandolfi et M. Freccero[6] (Université de Pavie, Italie) ont plutôt oeuvré pour expliquer de manière théorique (calculs orbitalaires) certaines

réactivités spécifiques : les ouvertures conrotatoires et les additions sur la double liaison endocyclique.

Quelles que soient les molécules cibles atteintes, on peut regrouper ces transformations en trois groupes :

- Fonctionnalisation de la double liaison et modification du cyclobutane ainsi obtenu (chapitre II).
- Utilisation de la tension de cycle (chapitre III).
- Aménagements fonctionnels des bras latéraux (chapitre IV).

Chapitre I
Synthèse de cyclobutènes

Il existe réellement quatre grandes méthodes de synthèse et quelques synthèses isolées de composés cyclobuténiques.

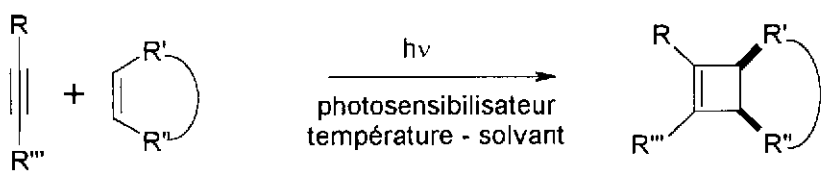
- Le couplage [2π+2π] entre l'acétylène (ou un de ses dérivés C-substitué) et un alcène.
- La fermeture électrocyclique d'une système diénique conjugué.
- L'élimination sur un cyclobutane diversement substitué.
- Le couplage entre un alcène et un cyclobutadiène formé *in-situ*.

Nous ne présenterons pas ici la synthèse de composés dont l'insaturation endocyclique fait partie d'un système aromatique

I. Couplage entre un alcyne et un alcène

Cette réaction est la plus citée dans la littérature[7] car elle donne accès à un grand nombre de cyclobutènes fonctionnalisés.

Le mode de couplage le plus répandu est de type photochimique. Le schéma global de la réaction est le suivant :



Équation 1

Cependant cette réaction ne permet pas une variation étendue des substituants R. Nous noterons trois choses importantes :

- Tous les composés sont cycliques (utilisation de cyclènes) car cela augmente la stabilité thermique des produits.

- Toutes les doubles liaisons sont conjugués soit avec un carbonyle soit avec un hétéroatome.
- Il existe toujours une symétrie dans l'un des deux réactifs, afin de ne pas avoir de régioisomères.

Une des limites les plus importantes est le manque de diversité en alcynes commercialement disponibles. L'acétylène est évidemment le plus utilisé (également sous la forme dideutériée) ainsi que quelques composés substitués. Ce gaz est dissous en flux continu dans des solvants fortement inflammables au sein d'un appareillage au milieu duquel se trouve une lampe de 1000 W dégageant beaucoup de chaleur. Ce caractère extrêmement DANGEREUX de la manipulation est systématiquement rapporté de manière très explicite par tous les auteurs.

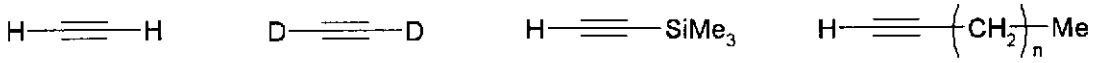


Figure 1

Cette méthode présente un grand intérêt de par la diversité des produits qu'elle peut fournir. Voici quelques composés obtenus par couplage sous irradiation photochimique[7a,e-i].

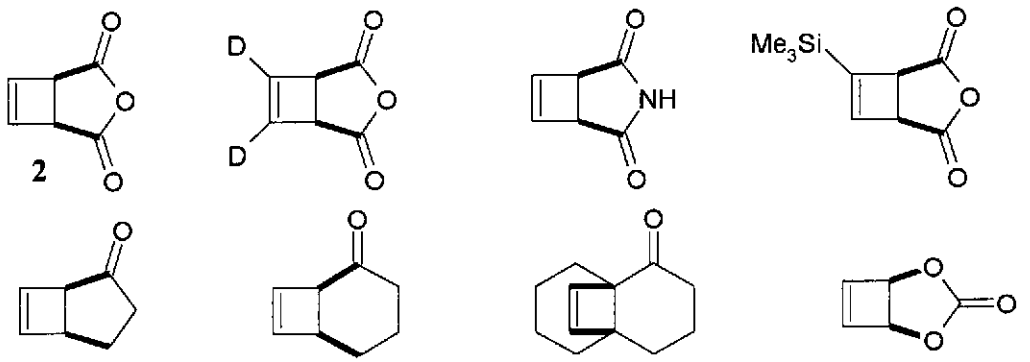
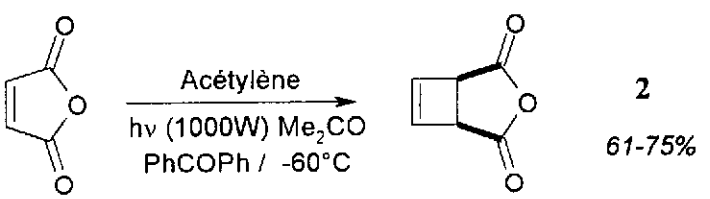


Figure 2

La présence d'un photosensibilisateur (acétophénone, benzophénone) est souvent nécessaire et complique la purification des produits. Le plus souvent, l'alcyne est le composé qui est excité photochimiquement : un électron passe de la HOMO à la LUMO. La LUMO alors occupée devient HOMO*. Cette dernière a la symétrie nécessaire pour interagir avec la LUMO de l'alcène. La différence d'énergie entre cette HOMO* et la LUMO ne doit pas être trop importante, d'où la nécessité de la présence sur la double liaison de groupements à effets mésomères afin d'abaisser les niveaux d'énergie.

Cette méthode[7a] a très largement contribué à l'utilisation de l'anhydride cyclobuténique **2**, comme précurseur cyclobuténique le plus courant.



Équation 2

Les récentes avancées de cette méthode ont permis d'accéder à des *bis*-cyclobutènes diastéréomériquement purs[7b], précurseurs de composés optiquement purs. Le *bis*(α,β-buténolide) est obtenu à partir du pool chiral (monosaccharides). La sélectivité facial *anti-anti* dépend de la nature du groupement protecteur du diol.

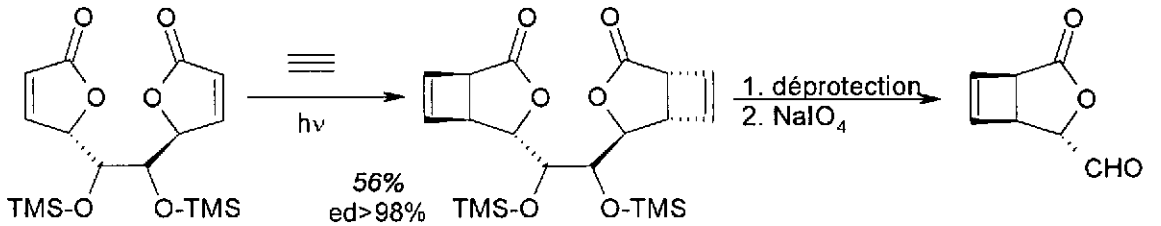
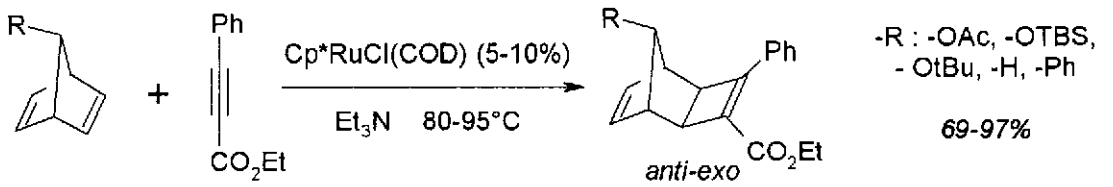


Schéma 2

Notons enfin les très récents développements de synthèses de cyclobutènes par couplage entre un alcène et un alcyne selon un procédé de catalyse par des complexes de ruthénium[7c,j].



Équation 3

II. Fermeture électrocyclique photochimique

Il s'agit ici d'une réaction extrêmement importante puisqu'elle permet de placer un hétéroatome en position allylique. Classons les composés obtenus en trois familles selon la nature de leurs précurseurs :

A. Les butadiènes et dérivés

Il s'agit ici du cas général de la fermeture électrocyclique, le moins rencontré, car la conversion n'est que rarement totale.

Par activation photochimique, un diène conjugué fournit un cyclobutène. Il est préférable de prendre un hydrocarbure symétrique, ainsi, quelle que soit la double liaison terminale réagissant, on obtiendra le même cyclobutène[8a,c]. Cependant la position de l'équilibre de la réaction étant rarement favorable[8b], il est souvent utile de piéger le composé cyclisé intermédiaire pour déplacer cet équilibre : l'irradiation photochimique du cyclooctatétraène en présence d'anhydride maléique conduit à un adduit tétracyclique[8c] :

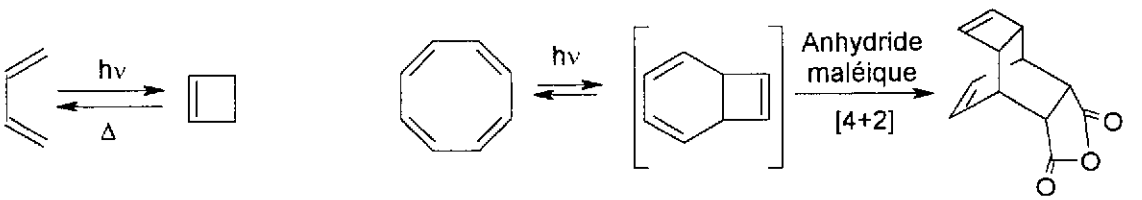


Schéma 3

Notons le cas rare décrit par Gilbert[8b]. Une succession d'étapes sous activation photochimique puis thermique conduit à un triène conjugué. Son irradiation conduit au composé cyclobuténique avec un rendement de *85%*.

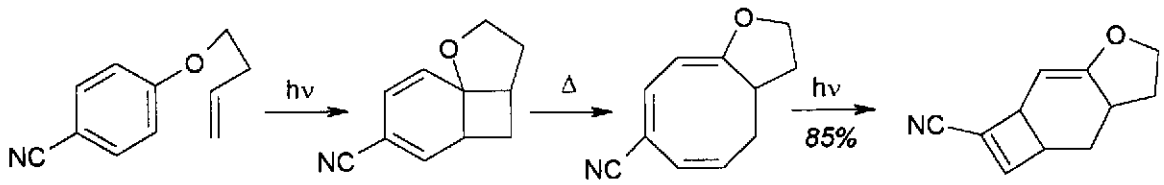


Schéma 4

B. Les 2-hydroxypyridines

Les β-lactames cyclobuténiques résultent de la fermeture électrocyclique de la forme tautomère lactame de 2-hydroxypyridines[9]. Cette forme est mise en évidence par IR[3d]. La présence d'un photosensibilisateur n'est que rarement nécessaire.

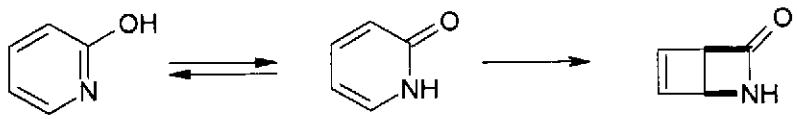


Schéma 5

La présence du cycle lactame (bien que très tendu) confère à ces molécules une très grande stabilité thermique voir réactionnelle. A titre d'exemple, le composé non substitué est purifié par sublimation[3d]. L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'il faut opérer en milieu très dilué pour obtenir de bons rendements[3d]: la réaction parasite est une réaction bimoléculaire très favorisée par rapport à la réaction monomoléculaire, à cause de la tension de cycle[9d].

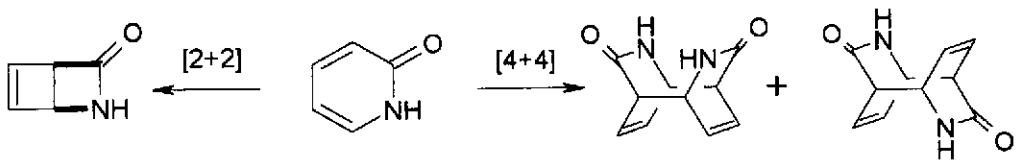


Schéma 6

Dès lors que l'hydroxypyridine est substituée, cette réaction devient moins importante. Ces groupements défavorisent l'approche suprafaciale intermoléculaire ce qui augmente la proportion de produits cyclobuténiques. Sur ce principe, un très grand nombre de composés ont été préparés[9].

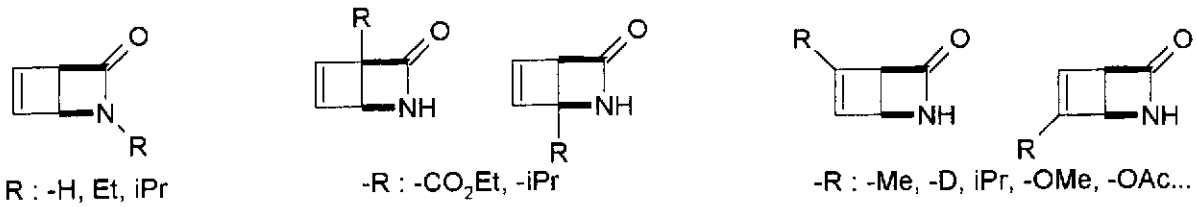
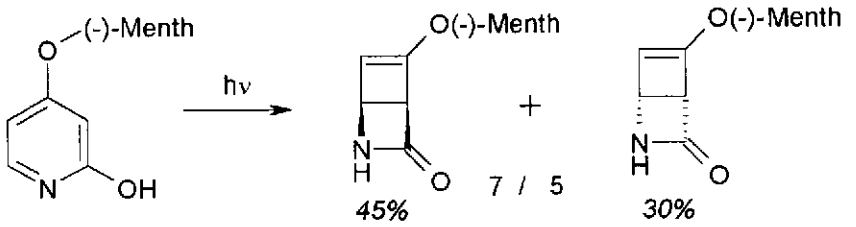


Figure 3

Cette méthode a ensuite été étendue à des hydroxypyridines portant des copules chirales. Par irradiation[9f] d'une *p*-(-)menthyloxyhydroxypyridine, deux diastéréomères ont été obtenus dans un rapport 7 / 5. Chaque diastéréomère a ensuite été isolé pur après plusieurs recristallisations.



Équation 4

La dernière méthode parue introduit une asymétrie au niveau du photosensibilisateur. L'excès énantiomérique du lactame et son rendement restent modestes[9e].

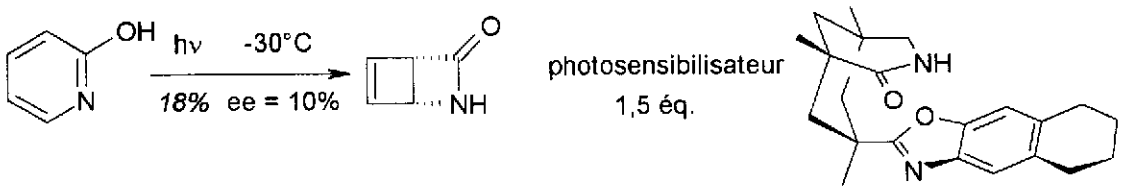


Schéma 7

C. Les pyranones

Les composés cyclobuténiques obtenus sont très instables. Par conséquent, peu de composés ont été synthétisés. Citons tout de même le chef de file obtenu avec un rendement quantitatif mais qui revenu à température ambiante s'ouvre, en cétène aldéhyde[10]. Cette extrême fragilité explique certainement les échecs de transformations de cette lactone en analogues de nucléosides[3f].

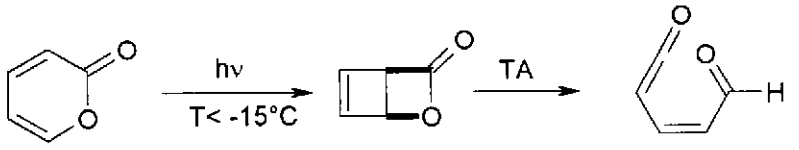
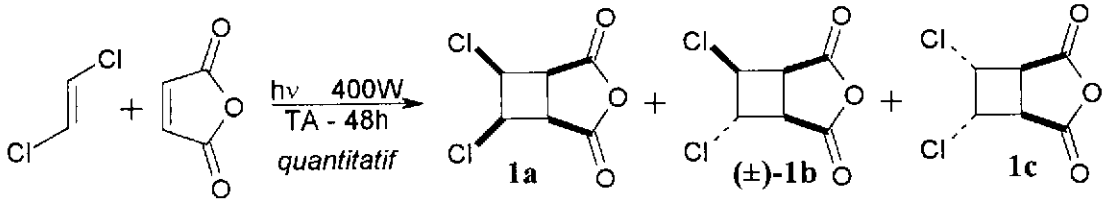


Schéma 8

III. Elimination sur cyclobutane

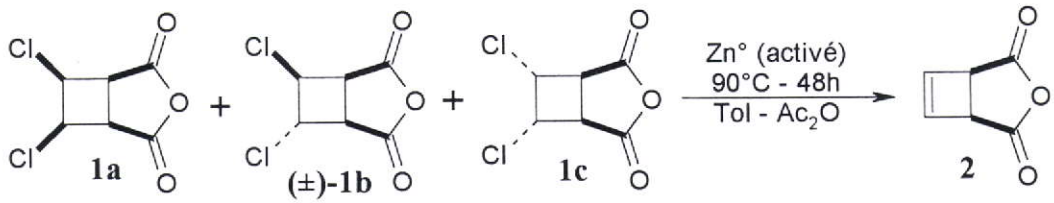
Cette voie de synthèse n'est pas la plus fréquemment utilisée. Cependant, on peut penser que pour l'anhydride cyclobuténique **2**, la nouvelle méthode de synthèse[4i] supplantera celle utilisant l'acétylène. Cette méthode a été mise au point afin de supprimer les risques inhérents à l'utilisation de l'acétylène.

La synthèse des précurseurs cyclobutaniques **1** est effectuée par couplage photochimique [2+2] entre l'anhydride maléique et le *trans* dichloroéthylène. Trois diastéréomères sont obtenus à cause des isomérisations du processus photochimique.



Équation 5

L'étape d'élimination au zinc nécessite des conditions énergiques et l'utilisation d'un système de co-solvants particulier : toluène / anhydride acétique. Les trois diastéréomères ne régissent pas à la même vitesse mais conduisent au même composé.



Équation 6

Les auteurs[3d] ont aussi noté que l'élimination des bromes est beaucoup plus aisée.

L'élimination de deux atomes de chlore a aussi été utilisée pour préparer un composé tricyclique insaturé[11a]. La réaction photochimique conduit à trois diastéréomères dans un rapport 10/4/3. L'élimination réductrice s'est révélée impossible sur le composé cétonique. Elle a été réalisé sur l'alcool qui en dérive, protégé sous forme d'acétal (C=[O] : CH-OCMeOEt). La fonction acétal a aussi été utilisée pour protéger la fonction cétone (C=[O] : $C(-OEt)_2$). Sur ces deux types de dérivés, seul le sodium dans l'ammoniaque liquide a conduit aux composés cyclobuténiques correspondants. Les rendements dépendent fortement de l'encombrement stérique.

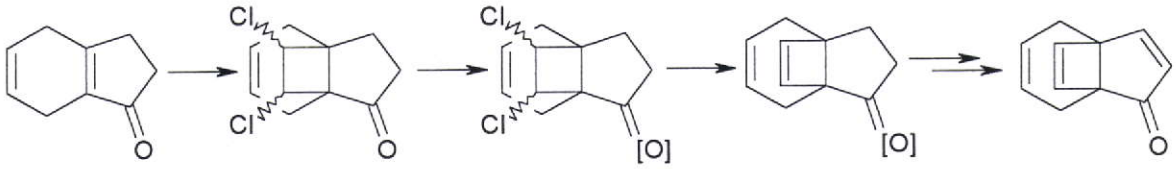


Schéma 9

Outre ces éliminations réductrices, des éliminations basiques ont aussi été mises en œuvre. La séquence suivante a été utilisée par plusieurs auteurs pour obtenir un composé monosubstitué en position allylique[11c].

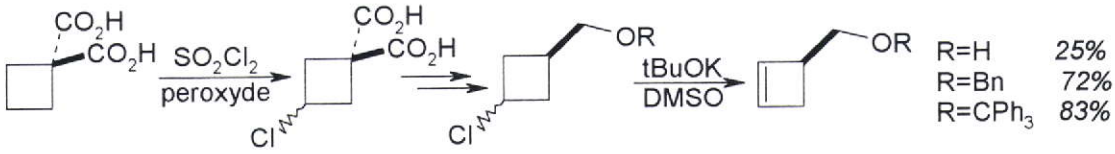


Schéma 10

Outre des problèmes liés à l'hydrogène acide, l'alcool est certainement obtenu avec un faible rendement à cause de sa volatilité et des nombreux lavages nécessaires à l'élimination du DMSO.

Ce type d'élimination a aussi été employé dans le cas de la disulfone suivante[11d]. L'utilisation de bases classiques (*n*BuLi, MeONa...) conduit à de faibles rendements. Il se produit des réactions d'additions conjuguées d'aryle anion en cours de réaction ; ce nucléophile naît de l'élimination de $Ar\text{-}SO_2^-$, lequel perd SO_2. L'emploi de superoxyde de tétrabutylammonium, produit *in-situ* par électrolyse de $nBu_4N{\cdot}ClO_4/O_2$, a permis de contourner ce problème.

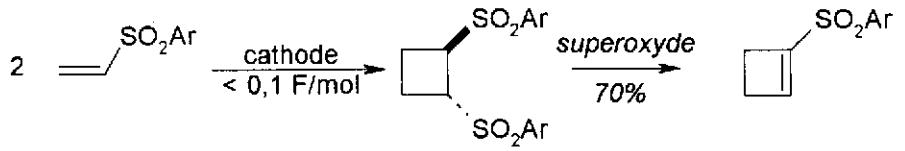
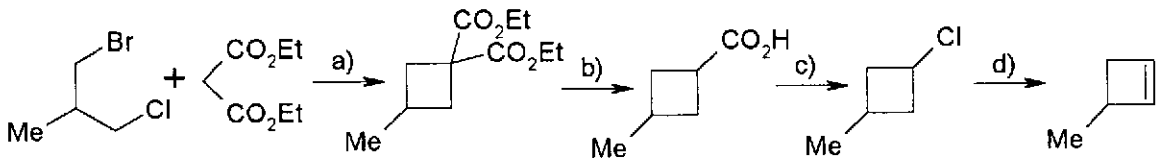


Schéma 11

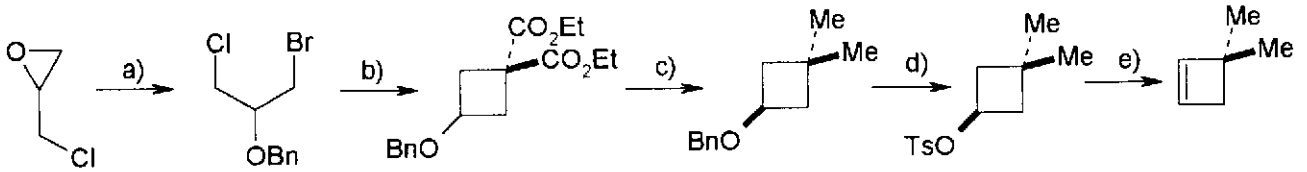
Enfin notons les synthèses relativement longues de composés purement hydrocarbonés. Le rendement global de la synthèse du 3-méthylcyclobutène est de *9%*[11e,f] sur les cinq étapes.



a) 2 EtONa/EtOH *55%* b) 1. KOH/EtOH 2. HCl/H_2O *95%* c) NCS *35%* d) tBuOK/DMSO *50%*

Schéma 12

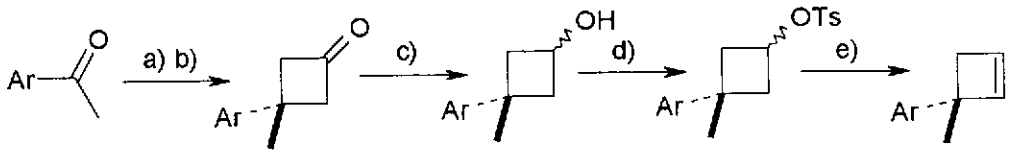
La synthèse du 3,3-diméthylcyclobutène[11e] comporte huit étapes (*7%*).



a) $HgCl_2$ BnBr *73%* b) $(CH_2)_2CO_2Et$ NaH *43%* c) 1. $LiAlH_4$ *87%* 2. TsCl/pyr. 87% 3. $LiAlH_4$ *83%*
d) 1. $Pd(OH)_2$ / cyclohexène *63%* 2. TsCl/ pyr. *93%* e) tBuOK / DMSO *57%*

Schéma 13

Enfin, citons la récente synthèse du composé *gem*disubstitué suivant[11g], utilisant l'élimination d'un tosylate.



Ar : *p*-$OMeC_6H_4$

a) $Ph_3P{=}CH_2$ *99%* b) 1. Cl_3CCOCl Zn/Cu 2. Zn / NH_4Cl *70%*
c) $NaBH_4$ *96%* d) TsCl / pyr. *96%* e)tBuOK / DMSO *65%*

Schéma 14

IV. Couplage entre un cyclobutadiène et un alcène

Snapper a mis au point une méthode générale de couplage intramoléculaire entre un alcène[1a] et un cyclobutadiène, instable, formé *in-situ* par oxydation sélective d'un cyclobutadiène fertricarbonyle par le nitrate d'ammonium et de cérium.

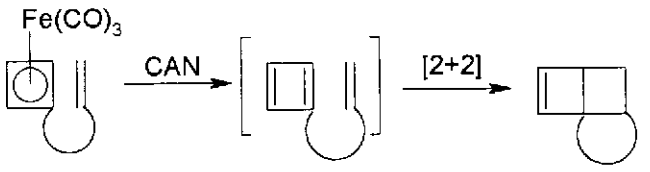


Schéma 15

Cette méthode a fourni un très grand nombre de composés de structures polycycliques. Notons que la structure de base est un enchaînement cyclobutène-cyclobutane :

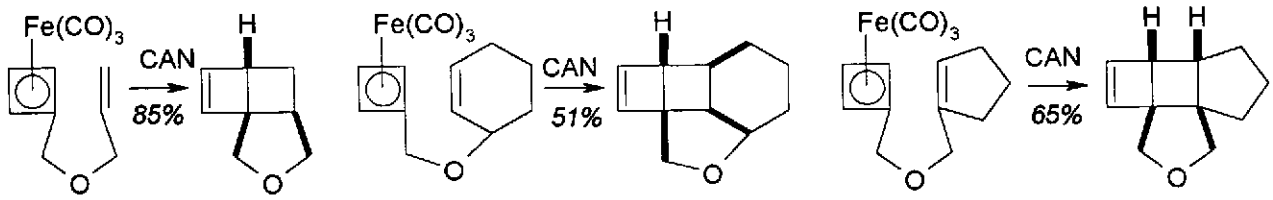
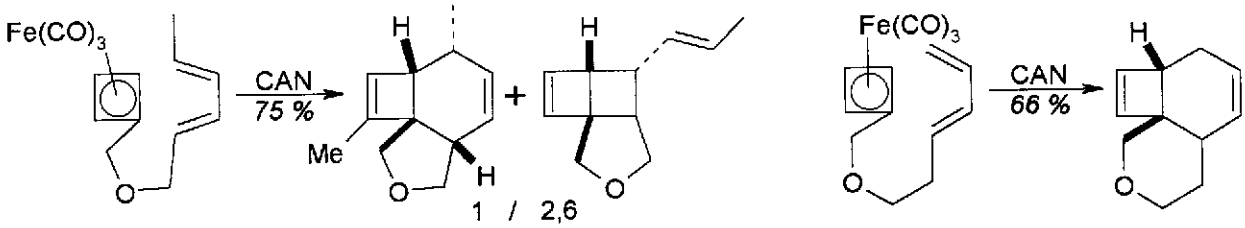


Schéma 16

L'étude a aussi été menée, en opposant un système diénique conjugué au cyclobutadiène[1d]. La sélectivité réactionnelle, [2+2] ou [4+2], a donc été mesurée.



Équation 7

Avec des systèmes furaniques, la conformation s-*cis* étant fixée, la sélectivité est totale.

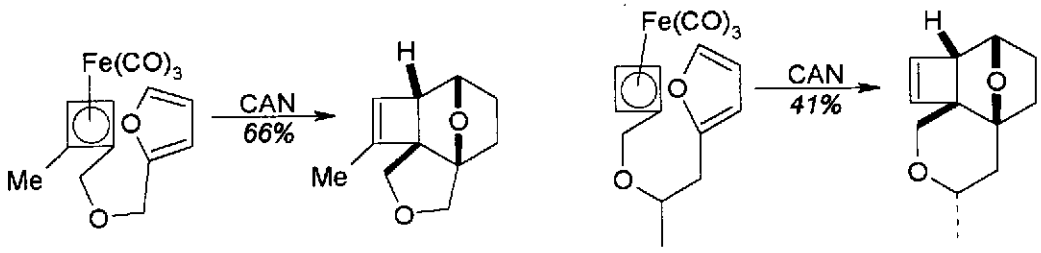


Schéma 17

Cette méthode[1a,d] permet de préparer des systèmes cyclobuténiques polycycliques, mais elle ne permet pas d'accéder aux plus simples d'entre eux.

V. Méthodes isolées

Il existe toutefois quelques autres méthodes qui n'ont aujourd'hui qu'un intérêt ponctuel. C'est le cas de la préparation de **8** au départ du cyclooctatétraène[13b] relativement coûteux.

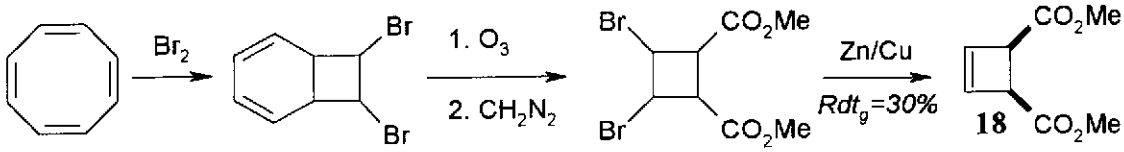


Schéma 18

Le dérivé dichloré **1a** peut être oxydé de façon anodique pour conduire à un *cis*-dichlorocyclobutène après décarboxylation[12a].

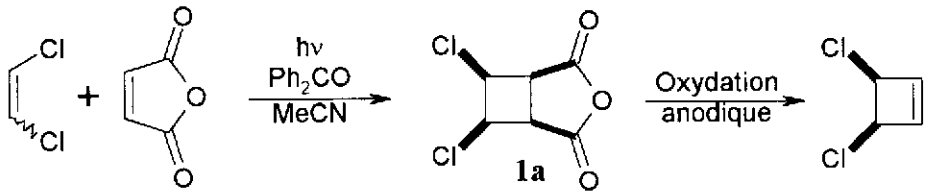


Schéma 19

Yavari a utilisé la réaction de Wittig pour former la double liaison et le cycle. Des composés relativement complexes polysubstitués ont été synthétisés[12b,c].

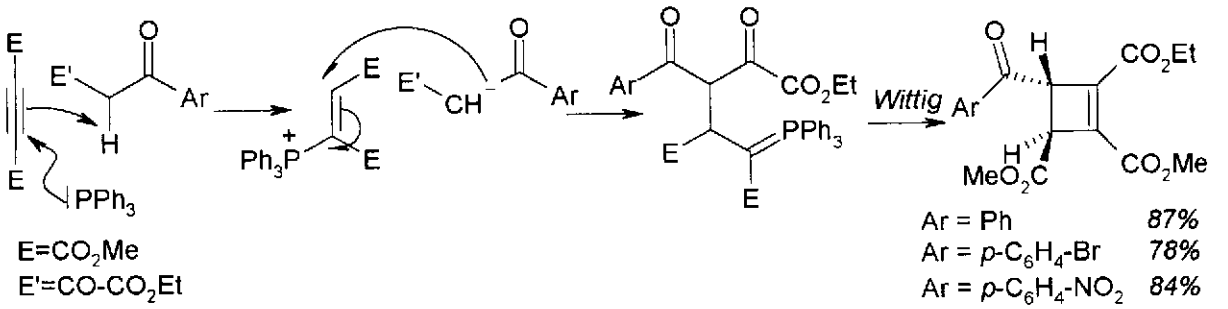


Schéma 20

Seule une méthode de cyclisation directe de type 4-*exo tet* est décrite[12d]. Elle fait appel à une cyclisation intramoléculaire entre un lithien vinylique et un tosylate. Le lithien est obtenu *in-situ* par transmétallation entre le butyllithium et un organostannique vinylique.

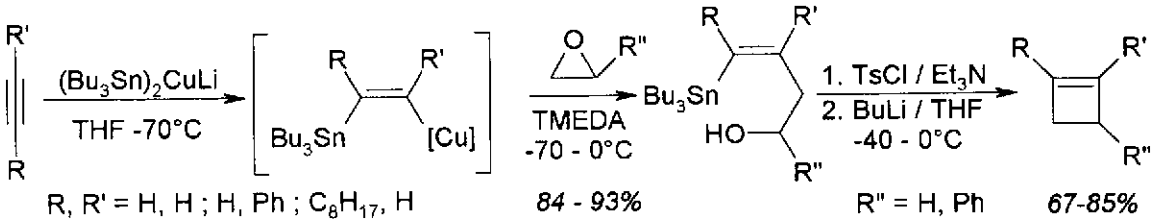


Schéma 21

Cette méthode est fortement limitée par la régiosélectivité de la réaction du cuprate de type Lipschutz sur l'alcyne et par la compatibilité de la partie organolithien avec d'autres fonctions chimiques. Seuls des termes hydrocarbonés donnent les produits souhaités, mais avec de bons rendements.

VI. Méthodes à hautes températures

☑ Les méthodes utilisant des hautes températures et mettant en œuvre des réactions de rétro-Diels & Alder[13a,b] ou d'extrusion[13c], ne sont pas des méthodes de préparation puisqu'elles conduisent aux diènes correspondants, par dégradation thermique de l'intermédiaire cyclobutènique ainsi formé.

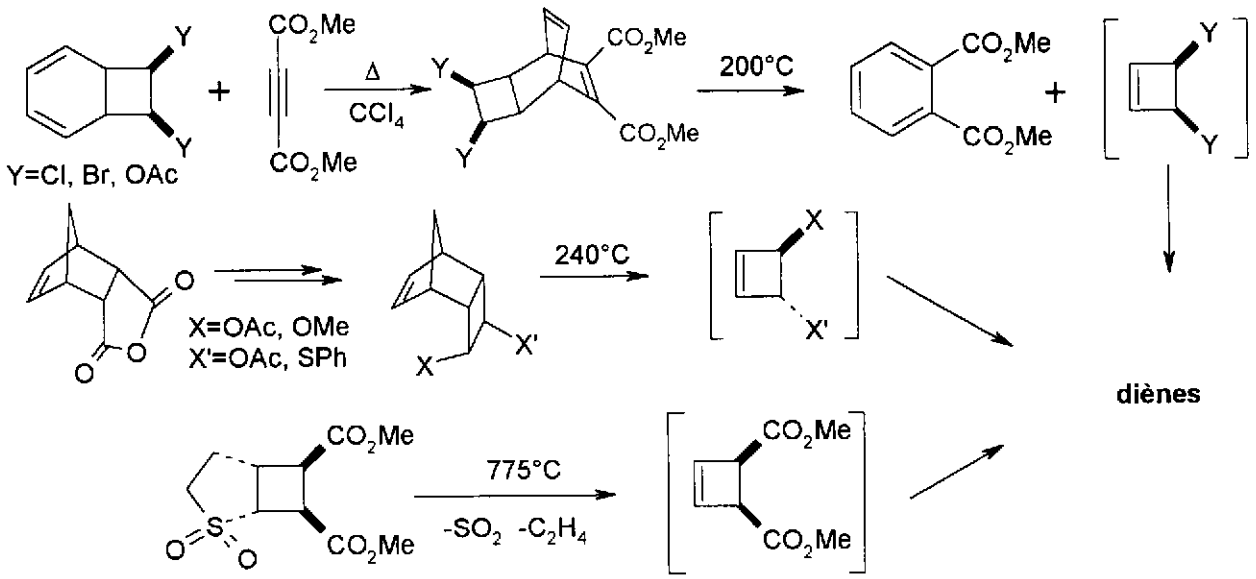


Schéma 22

VII. Conclusion

Les méthodes de synthèses de cyclobutènes ne sont pas rares, cependant elles ne permettent pas toutes d'accéder aux mêmes composés. Le choix de la méthode est imposé par le synthon.

- Pour des composés purement hydrocarbonés la cyclisation 4-*exo tet* est la méthode la plus rapide ;
- Les méthodes utilisant l'acétylène et l'élimination réductrice peuvent conduire généralement aux mêmes structures simples fonctionnalisées ;
- Seule, la fermeture conrotatoire fournit des synthons possédant un hétéroatome en position allylique ;
- Enfin pour des structures cyclobutane-cyclobutène, la méthode de Snapper est la méthode de choix.

Chapitre II
Réactivité de la double liaison endocyclique

La fonctionnalisation de la double liaison donne accès à une grande palette de cyclobutanes. La nature du réactif apporte hétéroatomes et diastéréosélectivité. L'intérêt de ce type de molécules réside dans leurs potentialités synthétiques. Ainsi des transpositions fournissent des composés d'architectures diastéréocontrolées.

I. Synthèse de cyclobutanes fonctionnalisés

La double liaison endocyclique est apte à réagir comme dans tout alcène. Une sélectivité intéressante peut être envisagée en faisant intervenir les groupements en positions allyliques, soit par encombrements stériques, soit par interactions orbitalaires.

A. Hydrogénation

L'hydrogénation de la double liaison fournit la structure saturée cyclobutanique. Ceci est intéressant, car si les cyclobutènes ne sont pas toujours très facilement accessibles, certains de leurs homologues saturés le sont encore moins. Il est souvent relaté des synthèses de cyclobutanes par réduction catalytique (Pd/C ou Pt) sous atmosphère d'hydrogène. Ainsi, Mehta[14a] ou Schulz[14b] passent par un intermédiaire cyclobuténique dans leurs récents travaux concernant la synthèse totale du Kelsoène. Le cycle saturé cyclobutanique est introduit en deux étapes. L'hydrogénation du cyclobutène est réalisée en même temps que l'isomérisation époxyde aldéhyde :

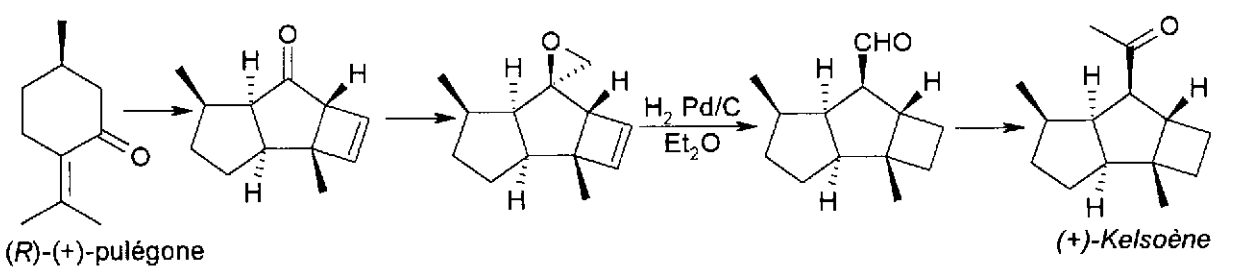


Schéma 23

B. Additions électrophiles

Nous traiterons ici le cas des additions électrophiles se faisant par un mécanisme en deux étapes, et non celui des réactions à mécanisme circulaire concerté.

Les études d'additions électrophiles sur des composés cyclobuténiques disubstitués en positions allyliques ont surtout été effectuées au sein de notre équipe. Elles ont essentiellement portées sur des halohydroxylations et des halosélénations.

Que ce soit lors d'une halohydroxylation ou d'une halosélénation, le mécanisme général reste le suivant :

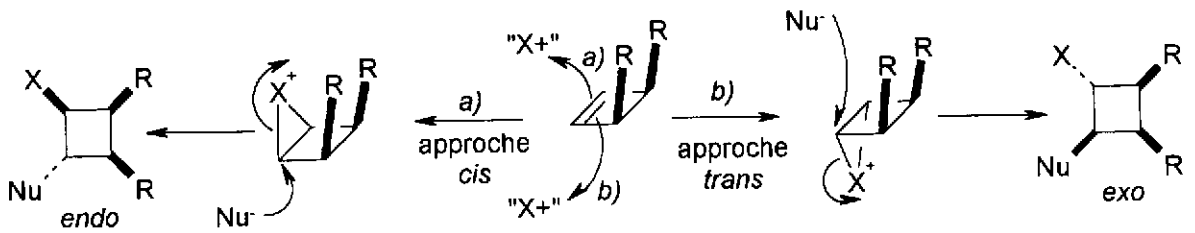


Schéma 24

Les cations, halonium ou sélanyle, pontés, peuvent se former sur la face la plus dégagée positionnant l'hétéroatome en *exo*, ou sur la face la plus encombrée, donnant le composé avec l'hétéroatome en *endo*. Le caractère *endo* ou *exo* directeur de la réaction n'est pas seulement sous contrôle stérique, mais aussi, et surtout sous contrôle orbitalaire. Le cation halonium *cis* peut être stabilisé grâce à des interactions orbitalaires favorables entre les orbitales de l'halogène et celle des groupements en positions allyliques. On parlera de composé *endo* quand le premier groupement entrant (X) se trouve du même côté que les deux groupements en positions allyliques. Pour une halohydroxylation c'est l'halogène, pour l'halosélénation c'est le groupement phénylsélanyle (et non l'halogène).

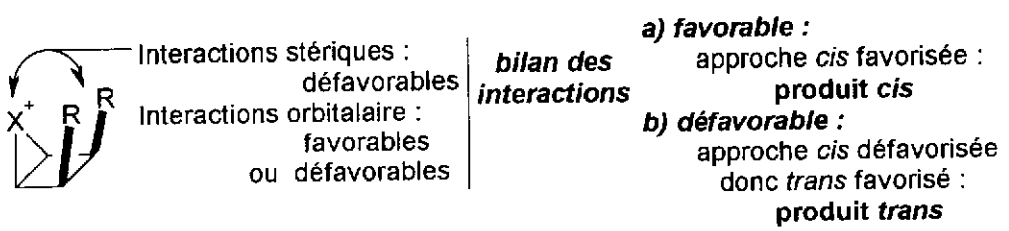


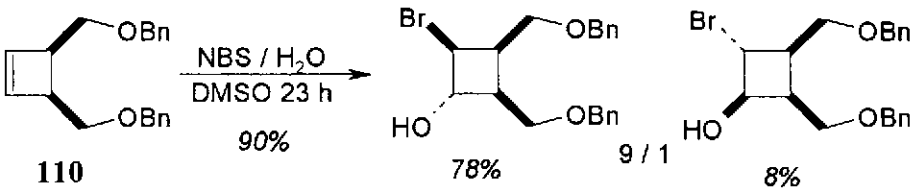
Figure 4

Le réactif de bromohydroxylation est NBS / H_2O / DMSO (X=Br ; Nu=OH). Ceux employés pour l'halosélénation sont PhSeCl et PhSeBr (X=PhSe ; Nu=Cl, Br). De manière générale, les halosélénations ont été plus étudiées car elles donnent de meilleurs rendements. La mesure de la sélectivité *endo* / *exo* n'a été rendue possible que grâce à une étude approfondie par RMN. Dans le cas de molécules dissymétriques, des découplages notamment, ont permis d'attribuer la régiochimie.

a) Additions sur des composés *méso*

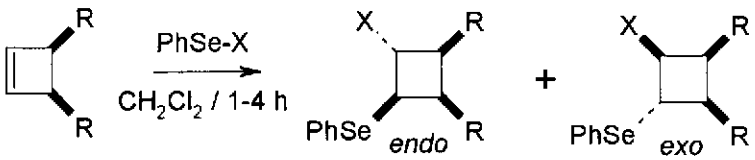
Dans un premier temps, seuls des composés symétriques *méso* (-R = $-CO_2Me$, $-CH_2OH$, $-CH_2OBn$, -Me), ont été employés afin de diminuer le nombre de diastéréomères possibles. Seuls deux composés peuvent être obtenus, un *endo* et un *exo*. La sélectivité n'est jamais totale, mais dans certains cas, les deux diastéréomères ont pu être séparés sur gel de silice.

Dans le cas de la bromohydroxylation, les groupements benzyloxyméthyles stabilisent le cation bromonium donnant majoritairement le composé avec le brome en *endo*[3a].



Équation 8

Divers composés symétriques ont été employés. Dans les cas suivants, le composé dit *endo* résulte de la formation du cation ponté sélényle en *cis*.



Équation 9

Entrée	R	X	*endo* / *exo*	Rdt (*endo*)
1[3a]	CO_2Me, **18**	Br	> 95 / 5 *	*93 %*
2[3a]	CH_2OBn, **110**	Cl	95 / 5 *	*82 %*
3[3a]	Me	Cl	44 / 56 **	-

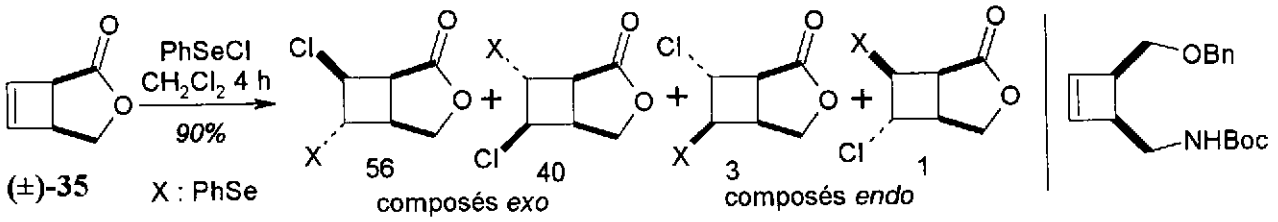
* : composés séparables. rapport déterminé par intégration des signaux sur le brut ;
** : composés non séparables, rendement non calculé, le produit de départ est volatil.

Tableau 1

Ce tableau montre que le rapport *endo* / *exo* dépend fortement du groupement R. Quand ce dernier est saturé (Tableau 1, entrée *3*), l'encombrement stérique est le paramètre qui oriente la réaction. Dans les autres cas, des interactions orbitalaires favorisent une approche *cis*.

b) Additions sur des composés dissymétriques

Dans un second temps, ces études a été effectuées sur des composés dissymétriques. La complexité de l'étude est augmentée par l'obtention de quatre diastéréomères. Menée sur **(±)-35**, la chlorosélénation a mis en évidence le caractère fortement *exo*directeur de la fonction lactone[3a] et donc les interactions défavorables entre le cation ponté et la fonction lactone : *endo* / *exo* : 4 / 96.



Équation 10

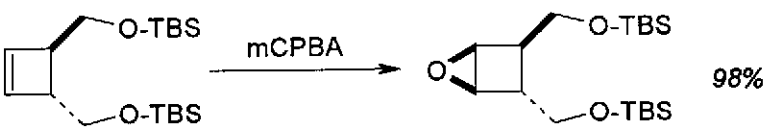
Dernièrement des études ont été menées au laboratoire concernant l'amine protégée ci-dessus[15]. Une très forte sélectivité *endo* / *exo* est observée (89 / 11), malheureusement ces composés n'ont pas pu être séparés

C. Epoxydation et ouvertures d'oxiranes

a) Epoxydation

L'époxydation est une réaction aujourd'hui bien maîtrisée.

Dans le cas de composé de symétrie C_2, un seul composé est obtenu[16a].



Équation 11

La sélectivité *endo* / *exo* s'explique par des interactions stériques, des interactions orbitalaires (favorables ou défavorables) entre le réactif d'époxydation[6f,g] (très souvent le mCPBA) et les groupements en position allylique (liaison hydrogène, empilement π...). Deux composés peuvent être obtenus, et dans certains cas peuvent être séparés, car la sélectivité n'est jamais totale[3a].

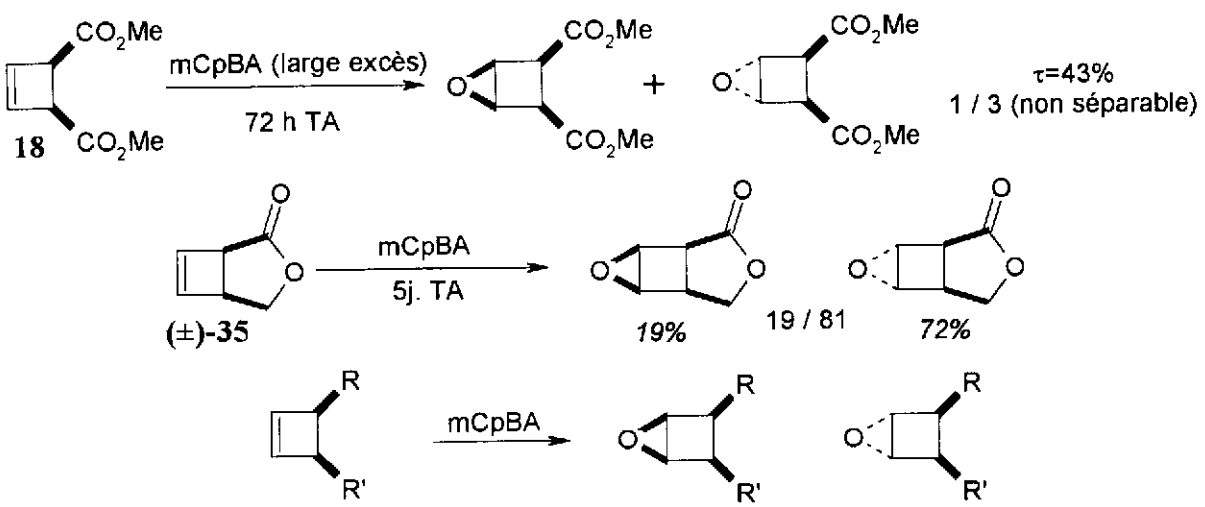
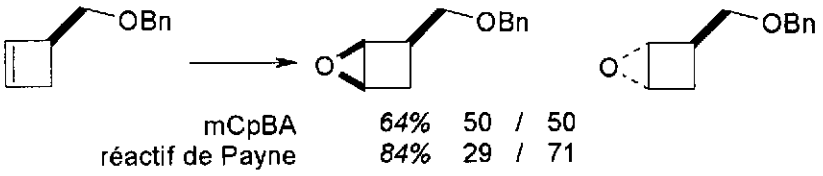


Schéma 25

D'autres réactifs ont été employés[17] comme le réactif de Payne, (Ph-C(=NH)OOH) ou le diméthyldioxirane.

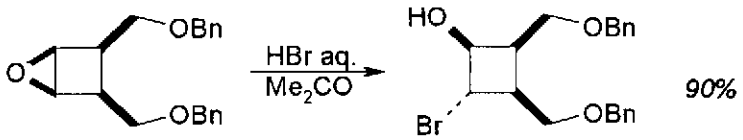


Équation 12

b) Ouverture des époxydes

L'ouverture des époxydes dérivant de cyclobutènes, par une espèce nucléophile, peut être réalisée sous catalyse basique (base purique[3a,d], PhSeNa[3a]) ou sous catalyse acide (HBr[3a]).

L'ouverture d'un composé symétrique diastéréomériquement pur conduit à un seul composé. Notons que dans ce cas, l'ouverture de l'époxyde majoritaire conduit à la bromhydrine avec le brome en *exo*, alors que par la méthode de la bromohydroxylation directe, on obtient l'autre diastéréomère (*cf.* Équation 8) : il s'agit de deux méthodes complémentaires[3a].



Équation 13

Dans le cas des époxydes dérivant de la lactone **35**, deux diastéréomères pourraient être obtenus, mais les intermédiaires cationiques qui devraient conduire aux composés avec le brome le plus éloigné du carbonyle, évoluent selon une régression de cycle, pour donner des aldéhydes cyclopropaniques [3a,e] (*cf.* 1ère Partie Chapitre II II.D.a)3.).

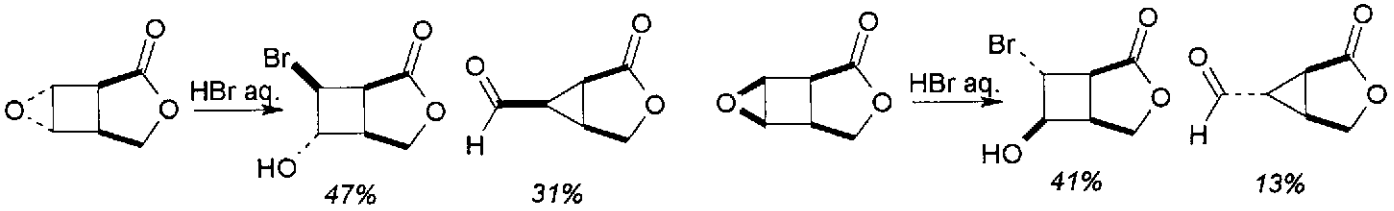


Schéma 26

Il est intéressant de noter que la réduction d'époxyde par AlH_3 peut être régiosélective[15]. Cependant, comme le montre le schéma suivant, la régiosélectivité n'est pas la même selon le diastéréomère utilisé.

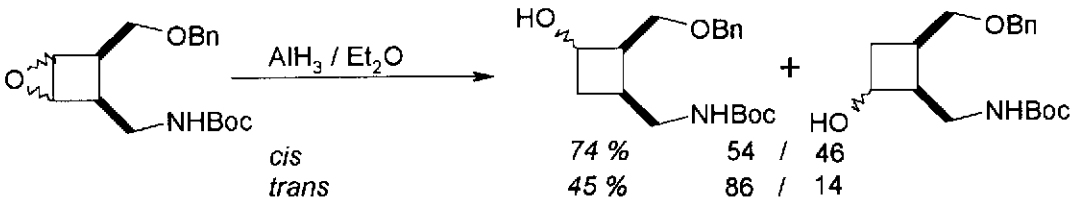
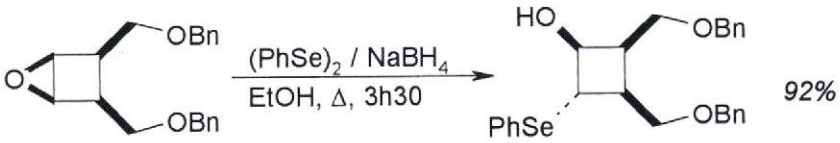


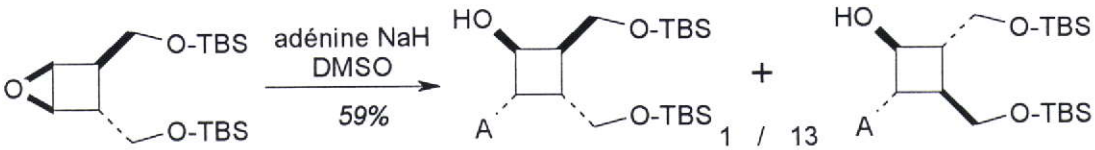
Schéma 27

Sous catalyse basique, deux types de nucléophiles ont été employés. Le cas le plus simple est rencontré lors de l'ouverture du composé dibenzylé[3a] suivant par l'anion phénylsélanyle produit *in-situ* (*cf.* 1ère Partie Chapitre II I.C.b).



Équation 14

L'ouverture par l'adénine a été effectuée par Jung & Coll. sur le composé *trans* suivant[16] (*cf.* 1ère Partie Chapitre II I.C). Celle-ci ne réagit que par la position *N*3. Une très forte régiochimie est observée et explicable par des interactions stériques.



Équation 15

Le troisième cas, plus compliqué[3d] que le précédent, est l'ouverture du mélange des deux époxydes suivant, dans un rapport 90 / 10, par l'adénine. Non seulement, il y a deux diastéréomères, mais sur chacun d'entre eux deux sites possibles d'attaques nucléophiles. De plus l'adénine possède plusieurs sites nucléophiles.

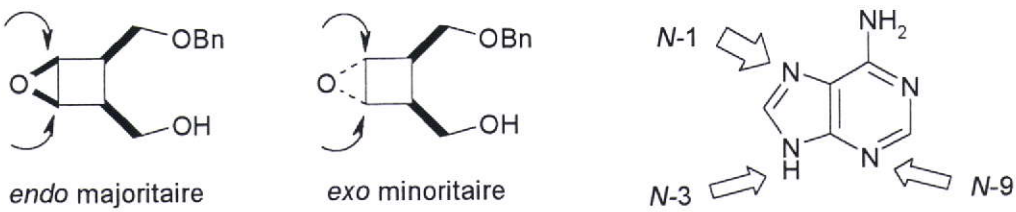
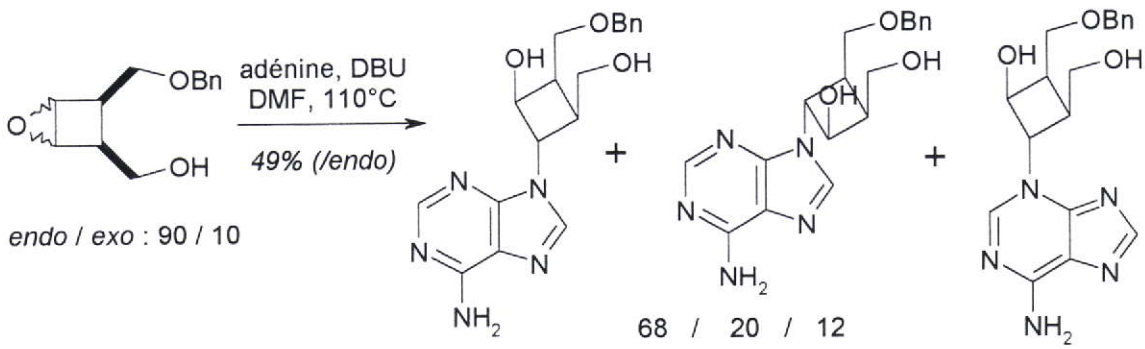


Figure 5

Malgré toutes ces possibilités, la réaction de condensation n'a fourni que trois composés, clairement identifiés.



Équation 16

Seul l'époxyde majoritaire réagit, à cause de l'encombrement stérique. La base azotée réagit surtout par l'azote *N*-9 et aussi par l'azote *N*-3 (88 / 12), comme cela est généralement observé. Le point essentiel de cette étude est l'explication de la régiochimie lors de l'ouverture de l'époxyde majoritaire. Gauvry & *al.* invoquent une assistance à l'ouverture par liaison hydrogène avec formation dans le composé final d'un pseudocycle à 6 chaînons.

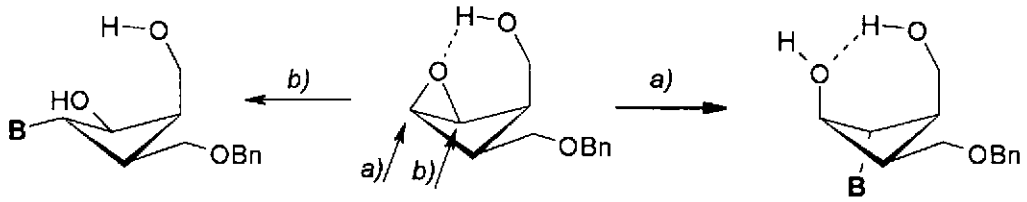
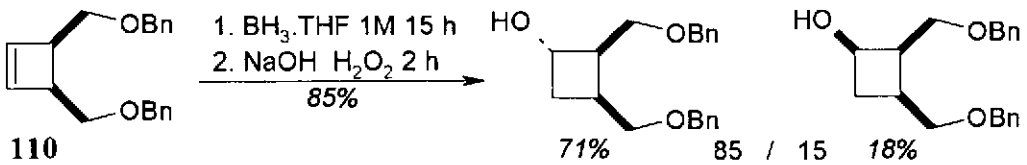


Schéma 28

D. Hydroboration

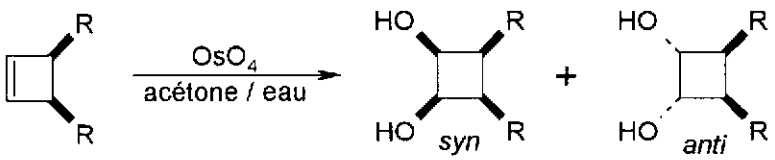
L'hydroboration conduit de façon classique à des alcools secondaires cyclobutaniques. Très peu de substrats ont été étudiés. Le composé dibenzylé **110** conduit à une bonne sélectivité faciale *exo* (87 / 13) pour cause d'encombrement stérique[3a]. Dans ce cas, les deux diastéréomères sont séparables sur gel de silice. Afin d'améliorer la sélectivité faciale en jouant sur des interactions stériques plus fortes, le 9-BBN a été employé mais n'a pas donné de réaction.



Équation 17

E. Dihydroxylation

La dihydroxylation[6e] peut être menée à bien en utilisant OsO_4 dans un mélange acétone / eau.



Équation 18

Entrée	-R	*Syn* (%)	*Anti* (%)	Rdt_g (%)
1	-OMs	89	11	*80*
2	-R---R- : $-OCO_2-$	-	100	*51*
3	-R---R- : $-(CH_2)_4-$	-	100	*56*

Tableau 2

Gandolfi[6e] a montré que le rapport *syn* anti varie en fonction de la polarité du mélange de solvants.

Entrée	R	*Syn* (%)	*Anti* (%)	Rdt_g (%)	Solvant(s)
1	Cl	60	40	*94*	Acétone / eau : 2 / 1
2	"	25	75	*95*	Acétone / THF : 1 / 2

Tableau 3

F. Addition dipolaire

Gandolfi a également étudié les additions dipolaires de diazométhane et d'oxyde de phénylglyoxylonitrile[6a-d] sur l'insaturation endocyclique de divers cyclobutènes. Seul deux composés conduisent à une sélectivité *anti* totale. Même si les taux de conversion sont excellents, les rendements en produits isolés demeurent extrêmement faibles (*<5%*).

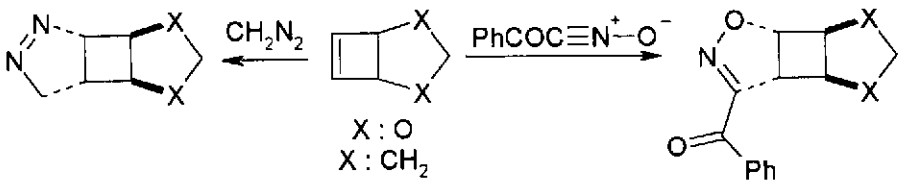


Schéma 29

G. Cyclopropanation

Dans son approche de la synthèse de molécules proches de l'Alismol (*cf.* Équation 21), Snapper[1i] a mis au point une méthode de cyclopropanation de cyclobutène en utilisant le couple CH_2I_2 /Et_2Zn. Des structures polycycliques très complexes sont obtenues.

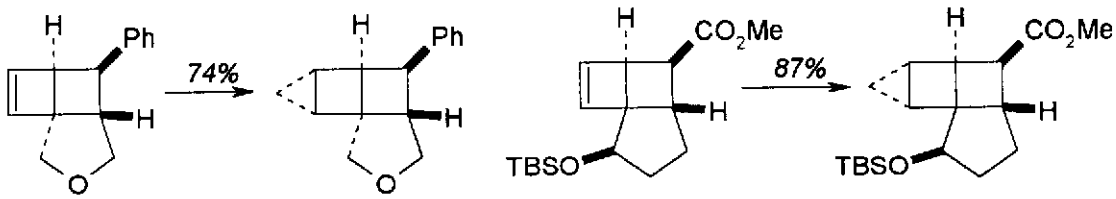


Schéma 30

H. Photocycloaddition [2+2]

Très dernièrement, Snapper[1f,h] a opposé à l'insaturation endocyclique, une énone cyclique. Très généralement un seul isomère est obtenu. Le taux de conversion ne dépasse que rarement 80% quand la réaction est intermoléculaire, mais est total quand il s'agit de réaction intramoléculaire.

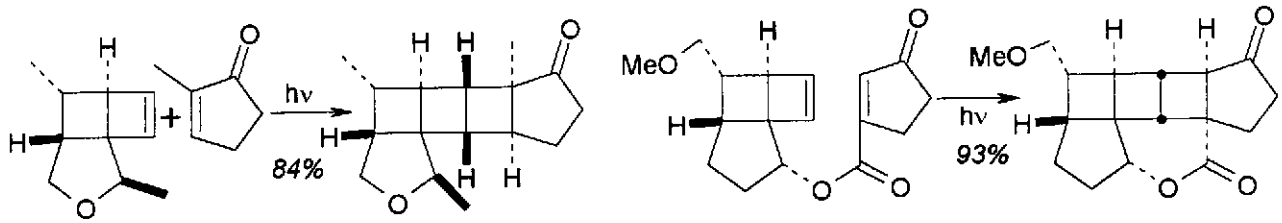


Schéma 31

Ces structures polycycliques très complexes comportent au minimum neuf centres stéréogéniques parfaitement contrôlés.

I. Autres types de réactions

Lors de son étude de la synthèse du [6]-péristylane, Mehta[8c] a ozonolysé des cyclobutènes. Malheureusement le projet a avorté à la dernière étape. Seule une structure proche a été atteinte.

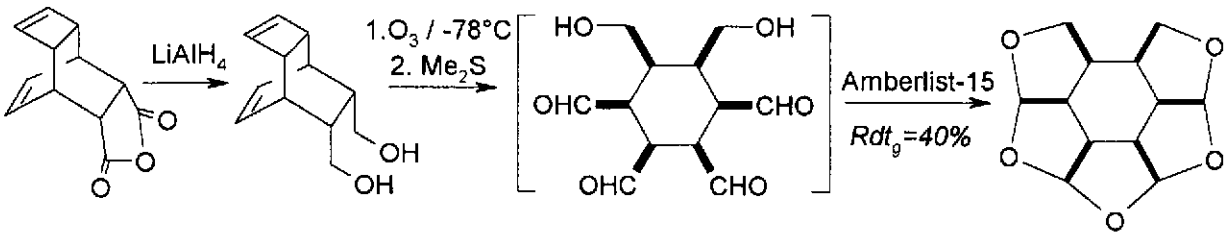
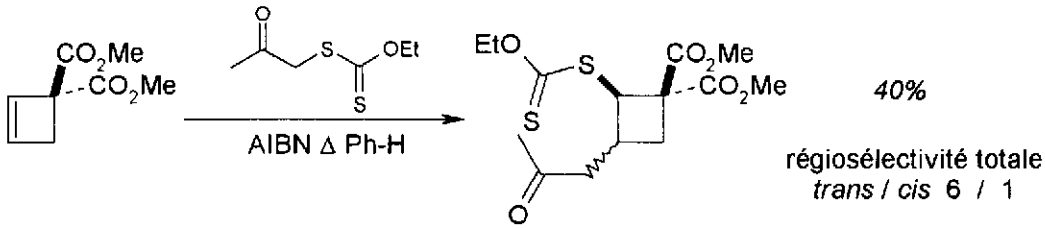


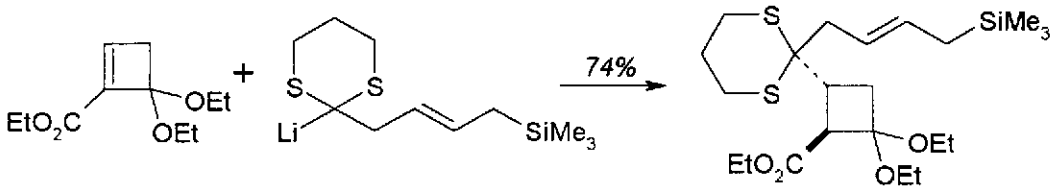
Schéma 32

Voici une illustration d'addition radicalaire sur la double liaison endocyclique[18].



Équation 19

Enfin relevons le cas très précis où le cyclobutène est substitué en position vinylique par un groupement ester. Une addition conjuguée diastéréosélective de lithien stabilisé ou de cuprate de Lipshutz conduit à des composés cyclobutaniques[19].

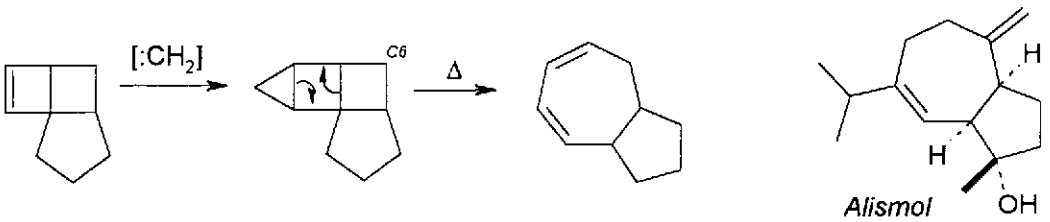


Équation 20

II. Devenir des cyclobutanes

A. Synthèse de composés de type hexahydroazulène

Très dernièrement, Snapper[11] a valorisé les composés obtenus par addition de carbène sur la liaison endocyclique (*cf.* 1ère Partie Chapitre II I.G). Par chauffage, des composés polycycliques de type tétracyclo[5.3.0.0^{1,5}.0^{2,4}]décane donnent accès à des systèmes hexahydroazulènes.



Équation 21

Cette fragmentation est compatible avec la présence de fonctions oxygénées (ester, éther) ou de structures aromatiques.

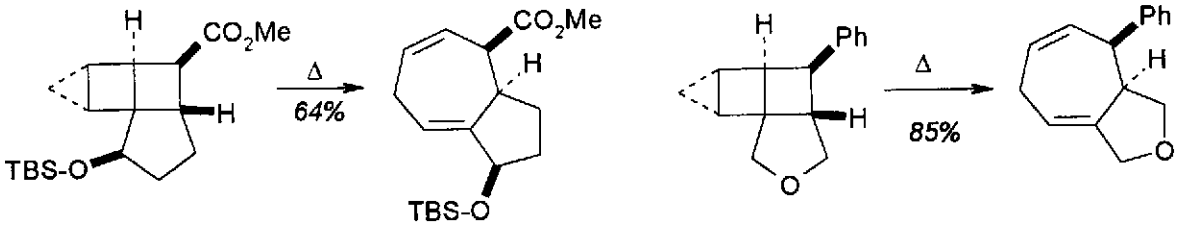
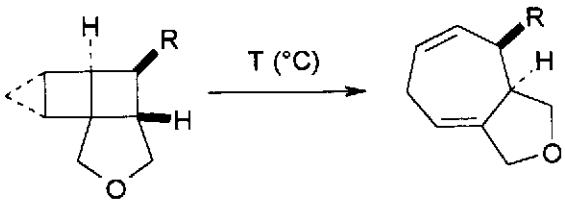


Schéma 33

De plus, la nature du groupement en *C6* influe sur la température de fragmentation : elle est abaissée par un groupement électrodonneur.



-R	T (°C)
$-CO_2Me$	240
$-C_6H_4p\text{-}NO_2$	190
-Ph	180
$-C_6H_4o\text{-}OMe$	130

Schéma 34

B. Fragmentation de systèmes polycycliques

La thermolyse des systèmes polycycliques[1f,h] (*cf.* 1ère Partie Chapitre II I.H.) donne accès à des structures proches de certains diterpènes naturels.

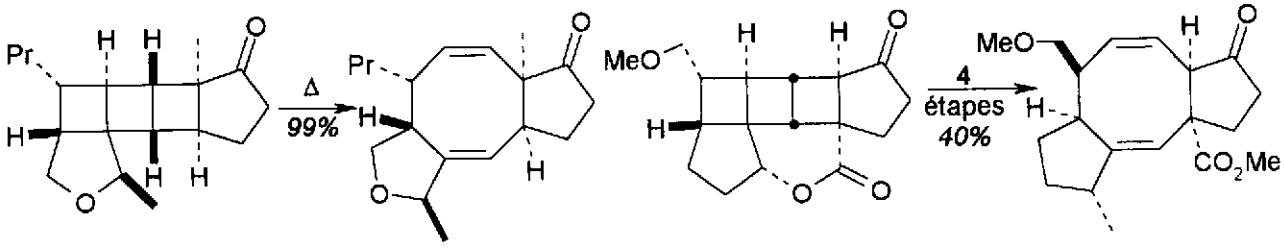
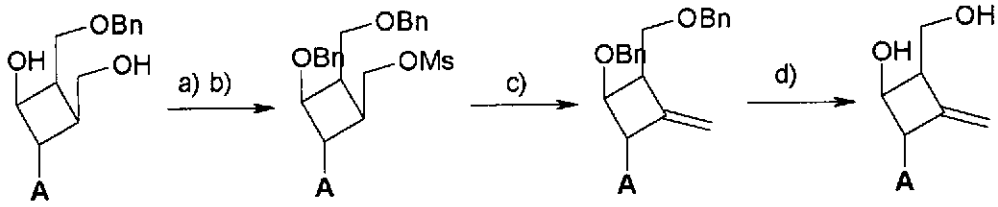


Schéma 35

Le mécanisme de cette fragmentation n'est pas connu avec exactitude. Snapper fait aussi remarquer que la diastéréochimie du réactif est primordiale. Certaines relations peuvent entraîner la formations de produits ne comportant pas le cycle à 8 chaînons[1h].

C. Synthèse de méthylènecyclobutanes

Gauvry[3a,d] & *al.* ont utilisé le potentiel synthétique de cyclobutanes hautement fonctionnalisés (*cf.* 1ère Partie Chapitre II I.C.b) afin de préparer un analogue de nucléoside méthylènecyclobutanique (base : adénine)[4l].



a) BnBr *54 %* b) MsCl *76 %* c) 1.*o*-$NO_2C_6H_4SeCN$ $NaBH_4$ 2. H_2O_2 *64 %* d) BCl_3 *61 %*

Schéma 36

Nous noterons la réactivité particulière du diol de départ vis-à-vis de la benzylation. L'alcool secondaire réagit plus vite que l'alcool primaire. Ce fait a aussi été observé lors de la tosylation[3d].

D. Transpositions

Nous traiterons uniquement le cas des transpositions de composés cyclobutaniques hautement régio- et diastéréofonctionnalisés. Toutes ces transformations ont été découvertes au sein de notre équipe, en désirant réaliser certaines autres transformations qui ont échoué.

a) Régressions de cycles

1.) Régression en milieu basique

En désirant préparer l'époxyde *exo* par élimination intramoléculaire d'HBr, sur la bromhydrine dérivant de **110**, notre équipe a découvert, expliqué et mis à profit la première régression de cycle[3a].

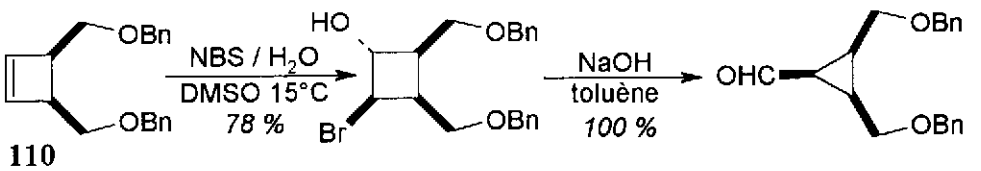


Schéma 37

Cette méthode a pu être étendue à l'autre diastéréomère de la bromhydrine.

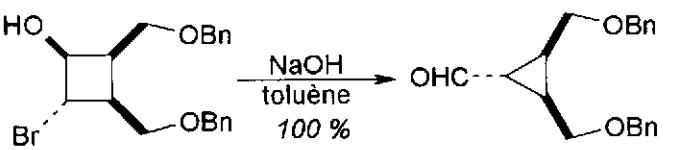


Schéma 38

Les auteurs proposent le mécanisme suivant, semblable à d'autres mécanismes de régression de cycle de bromhydrines.

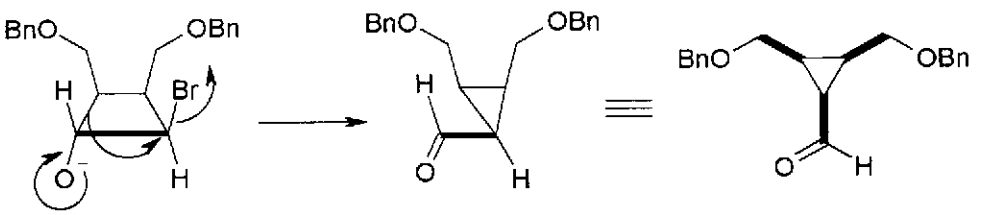


Schéma 39

2.) Régression en milieu superhydrure

La seconde transposition[3a,e] procède en milieu superhydrure ($LiEt_3BH$), selon le mécanisme assez complexe donné ci-dessous. Cette réaction a été découverte en désirant réduire le bromure en alcane correspondant.

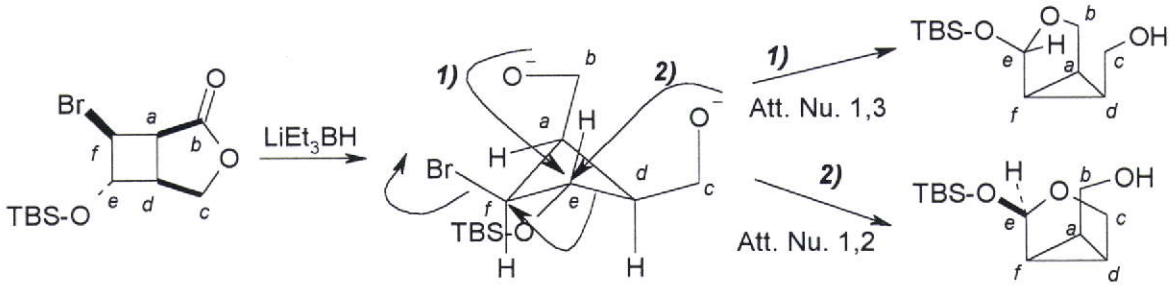


Schéma 40

Deux mécanismes ont été proposés. Le dianion peut réagir par attaque nucléophile 1,2 ou 1,3. La remarque suivante a notamment été faite lors de la soutenance du mémoire de thèse de Cyrille Lescop. En série racémique, le même composé, racémique, est obtenu par les deux voies. Cependant si on part d'un énantiomère, seul un énantiomère sera obtenu par la voie ***1)*** et l'autre par la voie ***2)***. Les auteurs penchent plutôt pour l'attaque nucléophile 1,3 car elle a déjà été observée avec des substrats proches (*cf.* 1ère Partie Chapitre II II.E). Cette régression est réalisable sur le diol, mais malheureusement pas (ou très peu) sur les diols monoprotégés suivants. Par conséquent, les preuves désirées par comparaisons de cinétiques n'ont pu être apportées.

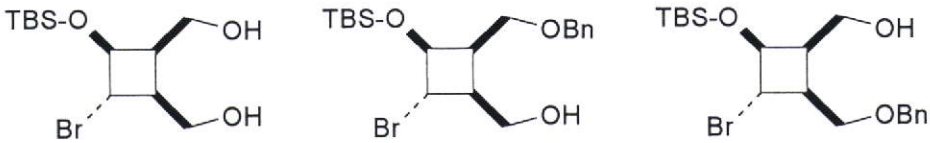
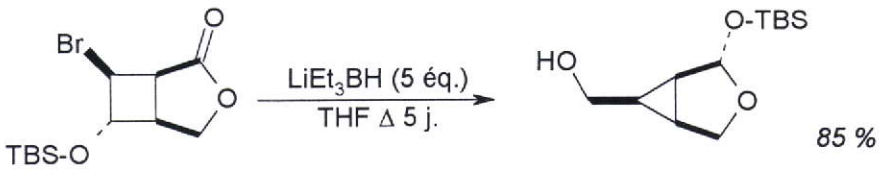


Schéma 41

En conclusion, le mécanisme exact reste à déterminer, soit par marquage isotopique, soit par étude en série optiquement active et corrélation chimique. Néanmoins, cette transformation fonctionne avec un très bon rendement[40].



Équation 22

3.) Régression en milieu acide

Cette régression de cycle a lieu lors du traitement de l'époxyde de la lactone **35** par HBr[3a,e]. Seule une bromhydrine est obtenue (*cf.* 1ère Partie Chapitre II I.C.b). Les auteurs pensent que le carbocation qui pourrait fournir la seconde bromhydrine, stabilisé par les orbitales de la fonction lactone, évolue de manière intramoléculaire.

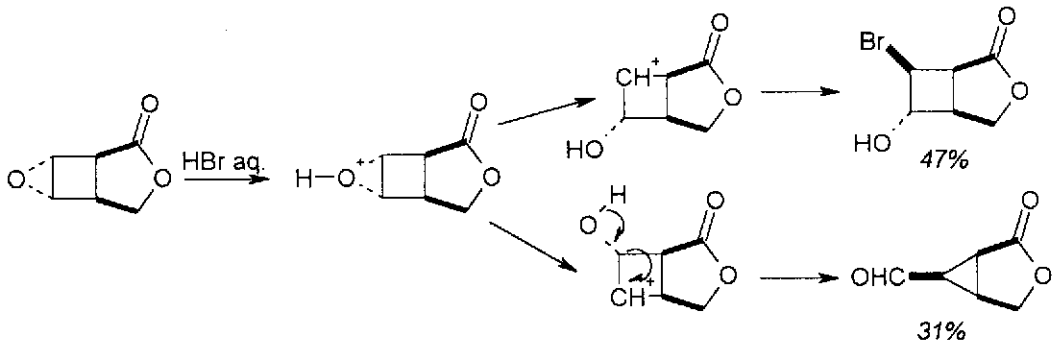
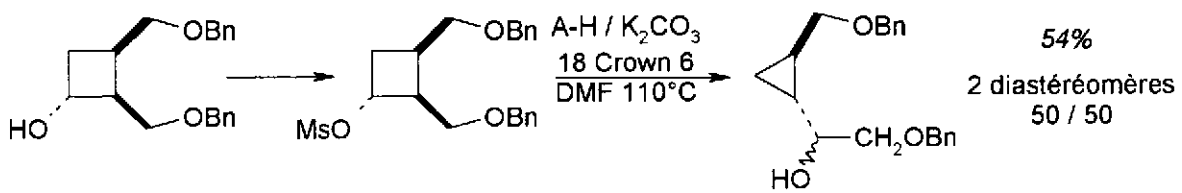


Schéma 42

4.) Autre régression

Le mécanisme exact de la dernière régression reste à déterminer[4g]. L'alcool cyclobutanique suivant (*cf.* Équation 17) a été mésylé. Les tentatives de substitutions nucléophiles par une base nucléique ont toutes avorté et deux composés cyclopropaniques, diastéréomères, sont obtenus.



Équation 23

La présence d'une base (nucléophile) est nécessaire. Un marquage isotopique a permis de proposer le mécanisme suivant. La transformation en alcool secondaire demeure inexpliquéee.

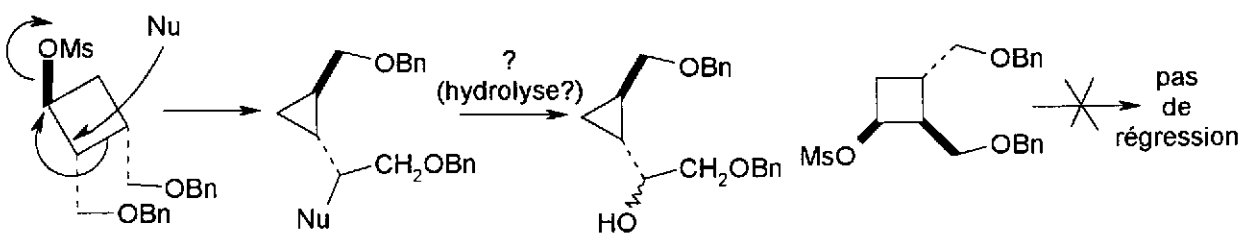


Schéma 43

Notons que sur l'épimère *trans* du mésylate, aucune régression n'est observée.

b) Synthèse de lactone-lactol

En tentant d'accéder à des dihydroxycyclobutanes par hydrolyse d'oxyrane[3e] (*cf.* 1ère Partie Chapitre II I.C.a), une transposition en milieu aqueux a été découverte.

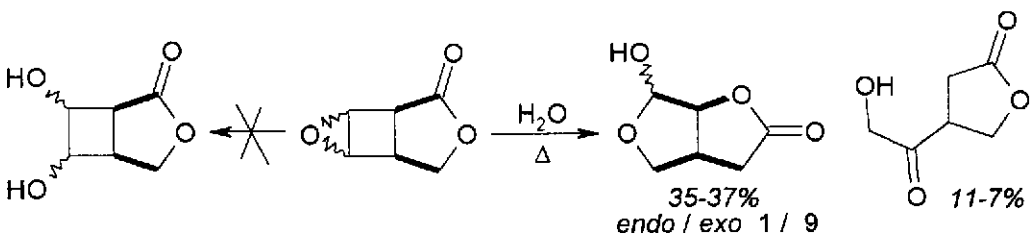


Schéma 44

Cette réaction n'est pas diastéréospécifique, et transforme chacun des deux diastéréomères de l'époxyde en un composé bicyclique, sous forme d'un mélange de deux anomères.

Les auteurs proposent, avec réserve, le mécanisme suivant :

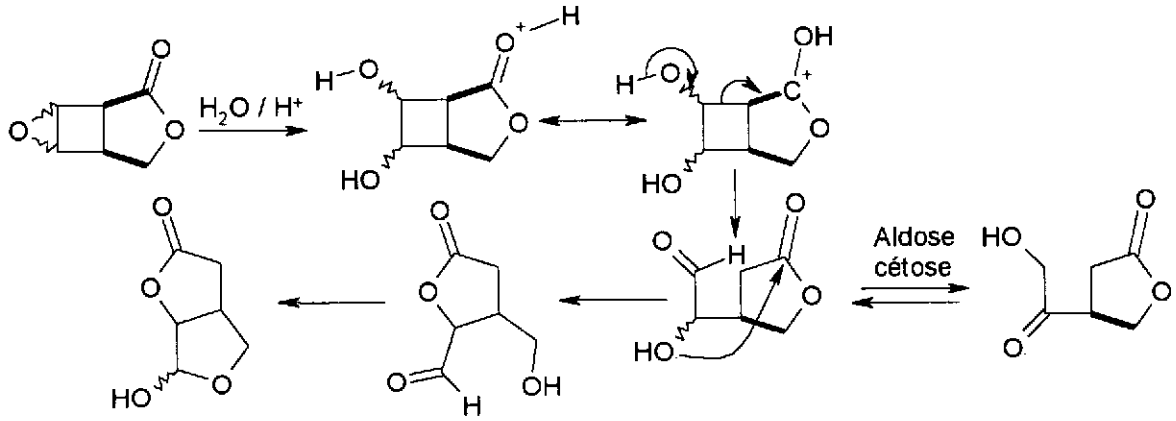


Schéma 45

Cette structure a été valorisée en plaçant en position anomérique des bases nucléiques[4m].

E. Substitutions nucléophiles intramoléculaires

Les cyclobutanes, nés de la bromosélénation (*cf.* 1ère Partie Chapitre II I.B.a), portent à la fois des groupements nucléophuges et nucléophiles. De plus leur positionnement relatif a permis d'envisager des substitutions nucléophiles intramoléculaires. Ce fait a été exploité en créant des structures hétéropontées originales[3a,e]. Ce synthon a ensuite été utilisé dans la synthèse d'un β-aminoacide[4q].

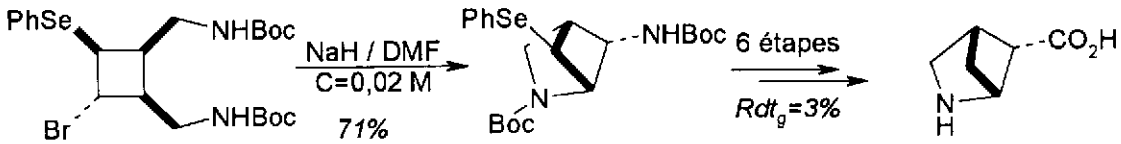


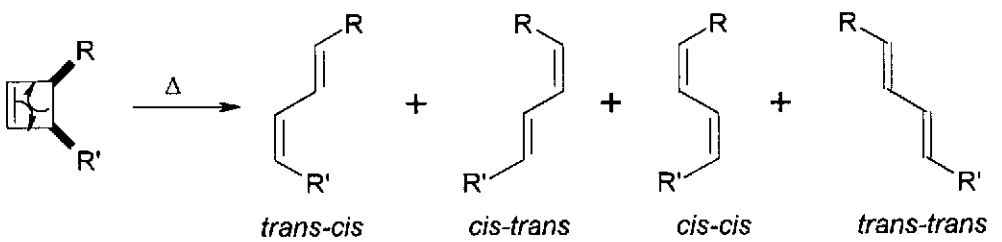
Schéma 46

Le groupement phénylsélanyle est éliminé par hydrogénolyse radicalaire. Sa présence a permis de rendre plus lipophiles et moins volatils les intermédiaires de synthèse.

Chapitre III
Réactivité due à la tension de cycle

I. Ouverture de cyclobutènes en diènes

Ce type de réaction a longtemps été la limitation principale de la chimie des cyclobutènes. Ces derniers sont instables thermiquement et fournissent alors des diènes. On pourrait envisager l'obtention de quatre diènes. Expérimentalement, seulement deux diènes au maximum sont obtenus.



Équation 24

Après nombre d'observations, d'études et de calculs, une théorie orbitalaire a émergé et fait aujourd'hui l'unanimité.

- Les règles de Woodward et Hoffmann expliquent pourquoi les cyclobutènes s'ouvrent.
- Les règles de Houk expliquent le niveau de stabilité thermique et la torquosélectivité. En matière d'ouverture thermique, il existe un vocabulaire spécifique : conrotatoire, torquosélectivité, *inward*, *outward*. Le sens de tous ces termes sera rappelé plus loin.

A. Les règles de Woodward et Hoffmann

La réaction d'ouverture thermique de cyclobutènes est la réaction inverse de la fermeture photochimique de diènes (*cf.* 1ère Partie Chapitre I II). Le mécanisme de la réaction est péricyclique à quatre centres, et s'explique par des considérations orbitalaires, dites primaires entre la HOMO d'un système électronique et la LUMO d'un second. Les deux systèmes électroniques en interaction sont la liaison π et la liaison σ qui se scinde. Prenons l'exemple de la HOMO de la liaison π et de la LUMO de la liaison σ d'un composé *cis* disubstitué par R[20].

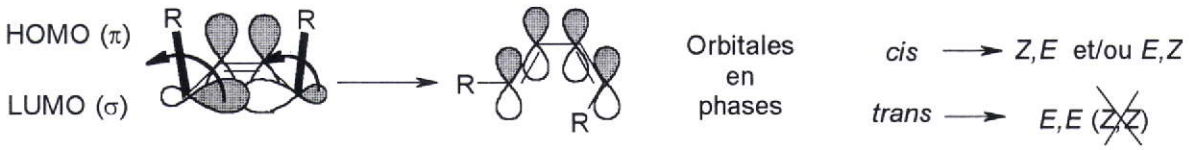


Schéma 47

Le système en interaction évolue vers l'état de moindre énergie, comportant les orbitales du système diénique en phase. Pour cela, il faut que les orbitales des carbones vinyliques "basculent" dans le même sens : les deux groupements R aussi, il s'agit d'une ouverture conrotatoire. Ainsi, un composé *cis* donnera un diène (*Z*,*E*), et un composé *trans* un diène (*E*,*E*). L'ouverture qui conduirait à un diène (*Z*,*Z*) impliquerait, au niveau de l'état de transition, des interactions stériques très défavorables entre les deux groupements R[5f].

B. Les règles de Houk

Prenons un cyclobutène monosubstitué en position allylique. Après ouverture on pourrait penser obtenir deux diènes, l'un (*Z*) et l'autre (*E*). Le (*Z*) serait obtenu si le groupement R tournait vers l'intérieur du cycle (*inward*), et le (*E*), quand il tournerait vers l'extérieur (*ouward*). On devrait s'attendre à avoir un mélange 50/50 de (*Z*) et de (*E*), ou à la rigueur plus de composé (*E*) pour des raisons stériques. Dans le cas du formylcyclobut-2-ène, on s'aperçoit que seul l'isomère (*Z*) est obtenu[21b]. Donc le groupement formyle a une préférence d'ouverture de type *inward*. Cette préférence relative (ici par rapport à H) s'appelle la torquosélectivité.

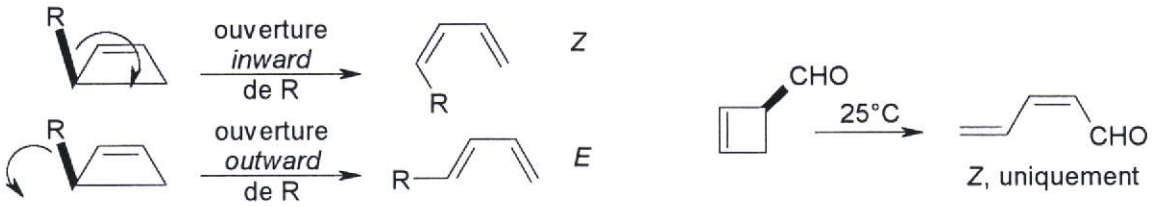
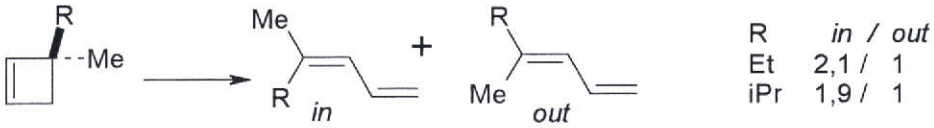


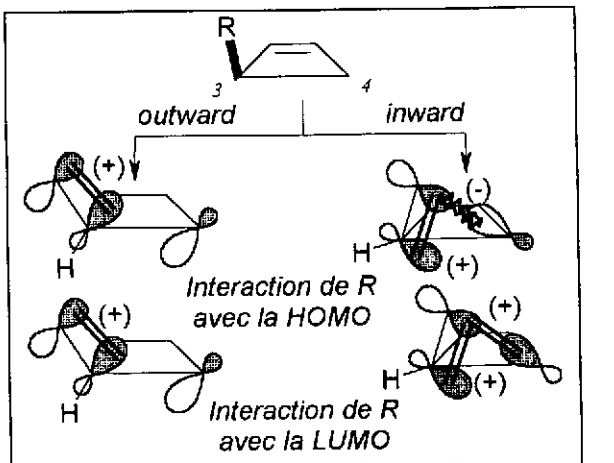
Schéma 48

La réaction étant péricyclique, elle est essentiellement sous contrôle orbitalaire. Les interactions stériques n'interviennent que dans un second temps. Curry et Stevens[21d] ont par exemple montré que dans l'ouverture de composé *gem*-disubstitué, le groupe le plus gros peut passer à l'intérieur.



Équation 25

Une interprétation théorique a été donnée par Houk[5,21]. Lors du basculement, les orbitales du groupement R entrent en interactions (favorable ou défavorable) avec les autres orbitales du système dans de l'état de transition correspondant à l'ouverture. D'après les calculs *ab initio*, la liaison σ qui se scinde à une longueur de 2,2 Å dans l'état de transition. C'est une valeur "normale", correspondant à un état de transition ni précoce, ni tardif. Cependant les orbitales frontières de l'état de transition peuvent être assimilées aux orbitales du système cyclique : σ_{34} et σ^*_{34}. Pour simplifier, le groupement R sera représenté par une orbitale p, afin de traduire au mieux les effets électroniques sans compliquer le raisonnement. Dans l'ouverture *outward*, l'orbitale p de R se recouvre uniquement avec l'OA p de C*3*. Dans l'ouverture *inward*, elle se recouvre simultanément avec l'OA p de C*3* et celle de C*4*. Comme la HOMO (ou la LUMO) du cyclobutène est liante (ou antiliante) entre C*3* et C*4*, son recouvrement avec p croit (décroît) quand on passe du mode *outward* au mode *inward*.



(+) : favorables. ; (-) : défavorables

Figure 6 : Schéma de toutes les interactions

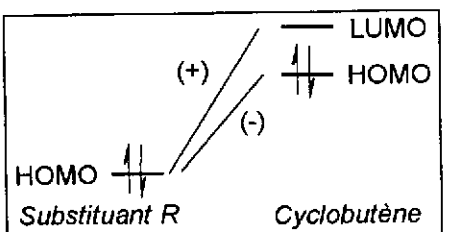


Figure 7 : R donneur

Faisons maintenant intervenir la nature du substituant R.

S'il s'agit d'un groupe donneur, il peut être assimilé à une orbitale moléculaire doublement occupée. Sa LUMO, très haute en énergie ne sera pas prise en compte (les OM doivent être proches en énergie pour avoir des interactions importantes). Son interaction avec la LUMO du cyclobutène est une interaction à deux électrons donc stabilisante. La stabilisation croissant avec le recouvrement. Cette interaction favorise le mode *outward*. L'interaction de R avec la HOMO du cyclobutène est à quatre électrons et déstabilisante. La déstabilisation augmentant avec le recouvrement, cette interaction défavorise le mode *inward*. Les deux effets vont dans le même sens : un substituant donneur sera donc de torquosélectivité *outward*.

Si R est un groupement attracteur, sa HOMO et sa LUMO seront basses en énergie (HOMO et LUMO). Nous pouvons prévoir que les interactions avec la HOMO du cyclobutène défavorise (favorise) le mode *inward* si elles sont à quatre électrons (à deux électrons). L'inverse est vrai pour les interaction avec la LUMO du cyclobutène. En résumé, dans la figure 8, les interactions **2)** et **3)** favorisent le mode *outward*, alors que l'interaction **1)** favorise le mode *outward*. Pour que

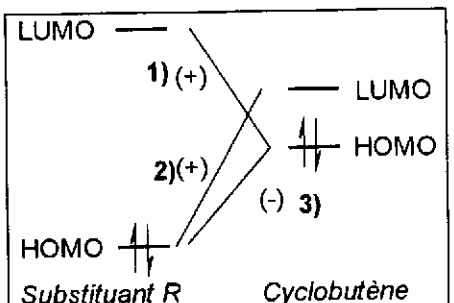


Figure 8 : R attracteur

cette dernière l'emporte (donnant une ouverture *inward*), il faut que les niveaux d'énergies de la HOMO du cyclobutène et de la LUMO de R soient les plus rapprochés possible, donc que R soit un attracteur fort. L'expérience confirme cette interprétation

Un calcul de l'énergie des états de transitions permet de calculer la préférence d'ouverture d'un groupement par rapport à un autre (souvent H). De plus, il devient possible de calculer l'énergie d'activation de la réaction donc la température d'ouverture. L'équipe de Houk a effectué un grand nombre de calculs *ab initio* en utilisant la base RHF/6-31G*[5]. Divers cyclobutènes simples ont été modélisés. Ainsi, le caractère *inward* ou *outward* de certains groupements organiques a été calculé. Le schéma suivant fournit la différence d'énergie nécessaire pour l'ouverture de certains groupements : $\Delta E = E_{in} - E_{out}$. Si ΔE est positif, le groupement R considéré aura une préférence d'ouverture *outward*, car il lui faudra plus d'énergie pour une ouverture *inward*. A fortiori, plus ΔE est important plus cette préférence sera marquée et la torquosélectivité pourra même être totale[51].

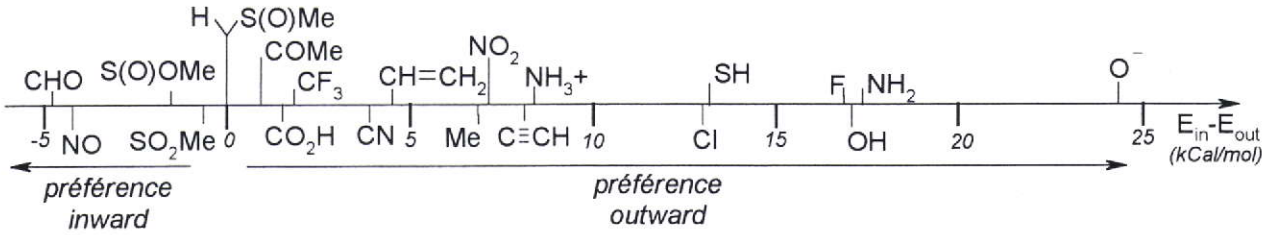
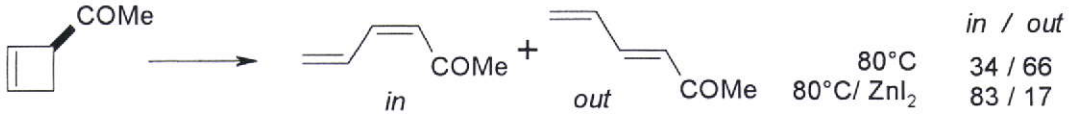


Figure 9

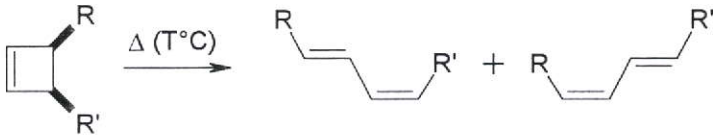
Ce schéma montre notamment que le pH influe sur la torquosélectivité (O^- / OH ; NH_2 / NH_3^+). Ces calculs ont ainsi permis d'envisager de modifier la torquosélectivité de certains groupements : les acides de Lewis chélatent les carbonyles et carboxyles, et augmentent le caractère électroattracteur du groupement[51].



Équation 26

C. Applications

Si pendant longtemps cette réaction a été un obstacle majeur à l'utilisation des cyclobutènes, elle est aujourd'hui la source de leurs principales utilisations. Un grand nombre de publications fait état de l'ouverture de cyclobutènes en diènes, en mesurant la torquosélectivité de certains groupements. Celle-ci n'étant que rarement totale, il arrive qu'aucune application n'en découle. A titre indicatif, nous noterons la stabilité thermique de cyclobutènes *cis*-disubstitués en positions allyliques par R et R'.



Équation 27

R	R'	$T_{ouv.}$ (°C)	R	R'	$T_{ouv.}$ (°C)	R	R'	$T_{ouv.}$ (°C)
Me	Me	175	CH_2OH	CH_2OH	110	Ph	Ph	27
H	H	150	H	Ph	98	H	CHO	25
H	Me	150	OMe	OMe	80	Et	CHO	<20
Cl	Cl	135	CO_2Me	CO_2Me	60			

Tableau 4

De manière générale, quand les préférences d'ouvertures des divers groupements vont dans deux sens différents, la température d'ouverture est assez basse[51].

Les cas les plus simples sont ceux des composés *gem*-disubstitués (pas d'isomérie *Z,E*), des composés avec plan de symétrie (un seul composé peut être obtenu), et des composés de symétrie C_2 (le diène *Z,Z* n'est jamais observé)[51].

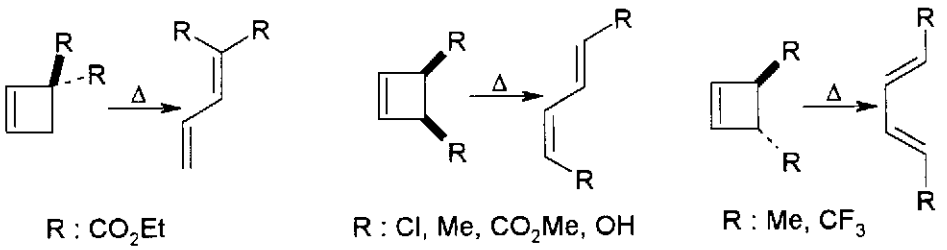


Schéma 49

Notons la transformation rapide de **2** en **85** réalisée dans notre équipe. De plus, une étape d'hydrolyse enzymatique, suivie d'une purification chimique permet d'accéder à un diène *Z,E*[4b,c].

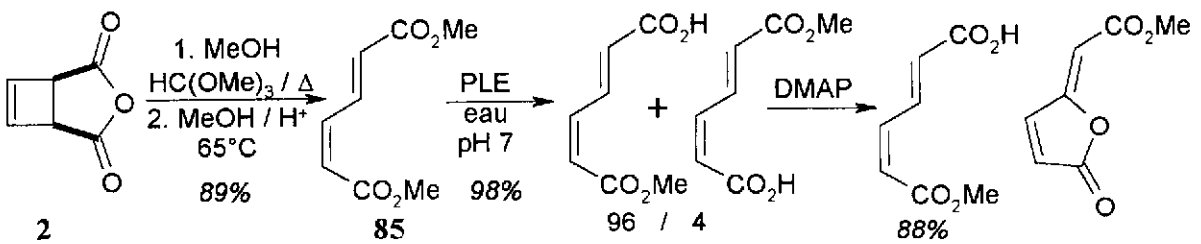


Schéma 50

Ce diène a depuis fait l'objet d'un assez grand nombre de transformations en faisant intervenir les différences de réactivités des fonctions acide et ester[3b,f].

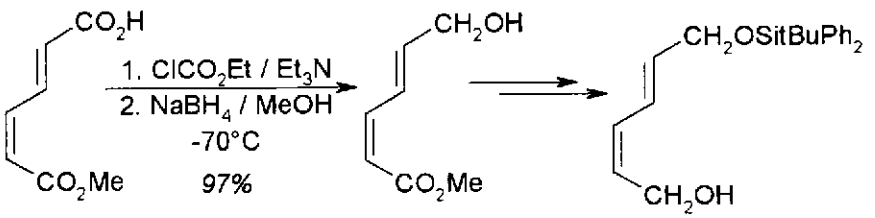


Schéma 51

Wallace[2] a axé une grande partie de ses travaux dans ce domaine, sur l'utilisation de la torquosélectivité *inward* remarquable du groupement formyle. Il a pu vérifier empiriquement les prévisions de Houk ainsi que la stabilité des intermédiaires de synthèse en milieu acide[2a-c].

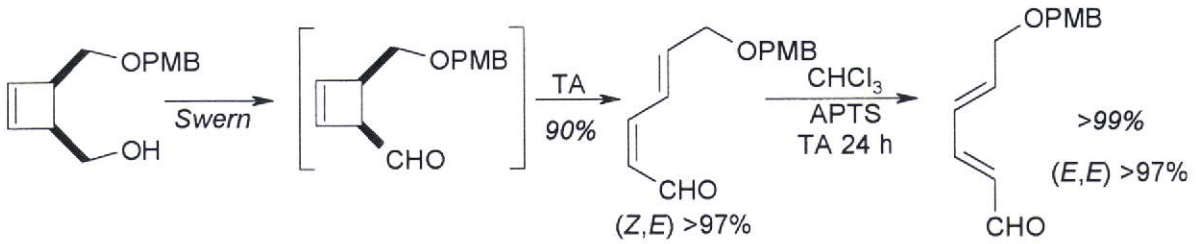


Schéma 52

Dans, un second volet, concernant une approche de la synthèse du LTB_4, il a étudié l'addition diastéréosélective d'organométalliques sur un aldéhyde formé à basse température[2c,f,g],.

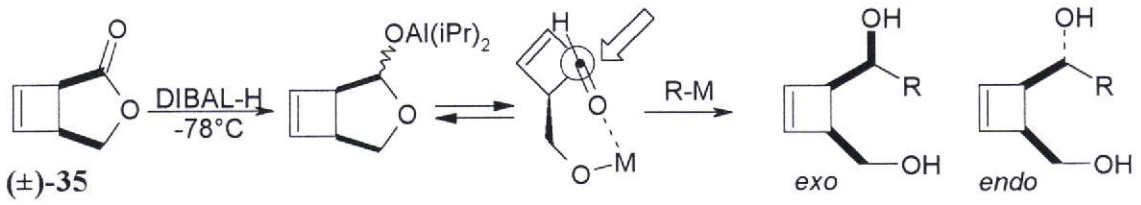


Schéma 53

Entrée	R	M	Rdt_g (%)	*exo / endo*
1	Me	Li	*65*	4 / 1
2	Me	MgBr	*74*	14 / 1
3	Me	$Ti(OiPr)_3$	*86*	> 99 / 1
4	nC_6H_{13}	MgBr	*66*	6 / 1

Tableau 5

Wallace explique la stéréosélectivité de la réaction par la possibilité qu'ont certains métaux à être chélatés par les deux oxygènes de la forme ouverte du lactolate : une face de l'aldéhyde est alors plus dégagée. L'attaque (*exo*) sur cette face est alors prépondérante et on obtient les diols de type *exo* après hydrolyse. Après une succession de protections et déprotection sélectives, l'alcool primaire ci dessous est oxydé par un protocole de type Swern et un diène est obtenu.

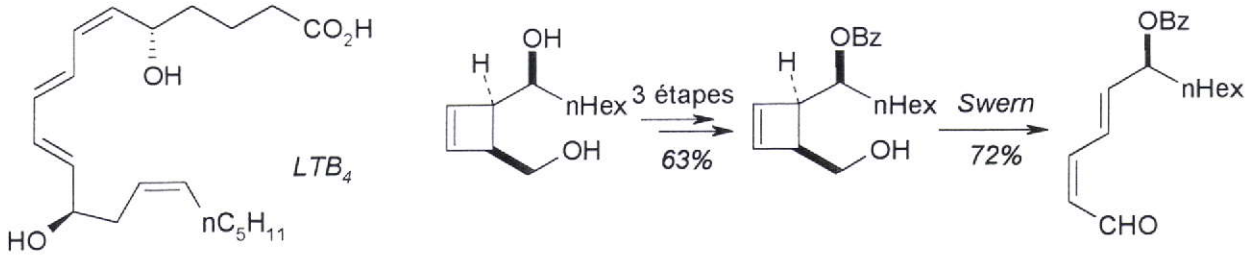


Schéma 54

Les aldéhydes ont notamment été utilisés dans des réactions de Wittig avec le méthylènetriphénylphosphorane[2f,g].

Dans notre équipe, nous avons plutôt utilisé la torquosélectivité *outward* des groupements azotés donneurs : bases nucléiques[4e], NHBoc. La méthanolyse du lactame protégé conduit à un diène portant un héréoatome en position vinylique[3d]. Cependant ce composé s'isomérise très

rapidement à cause de l'effet *push-pull* très fort exercé par les groupements -NHBoc (donneur) et -CO_2Me (accepteur). Ce diène est un bon diénophile vis-à-vis de l'anhydride maléique dans une réaction de Diels & Alder[4p].

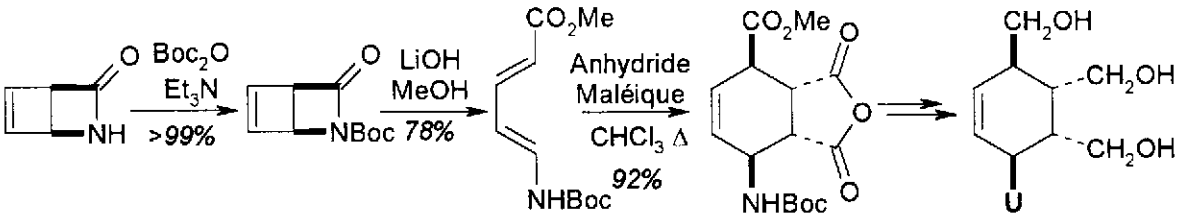


Schéma 55

Toujours dans cette optique de préparer des diènes pour les engager dans des réactions de Diels & Alder, Santelli a réalisé l'ouverture de benzocyclobutanes[22] et la réaction [4+2] intramoléculaire *one-pot*.

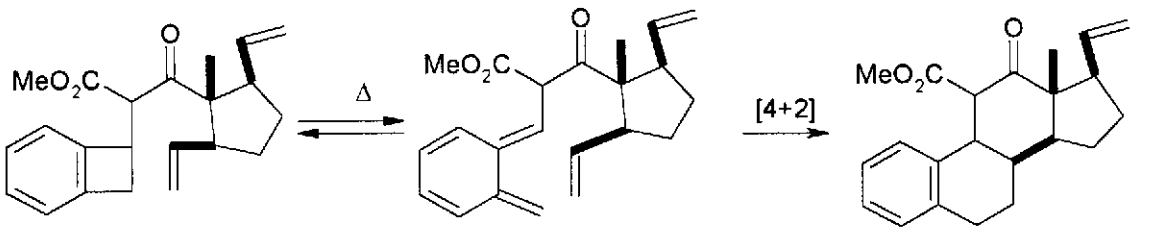


Schéma 56

L'ouverture thermique des intermédiaires cylobuténiques de Snapper conduit à des diènes cycliques[1a]. *Le caractère conrotatoire de l'ouverture n'est pas confirmé dans ce cas.*

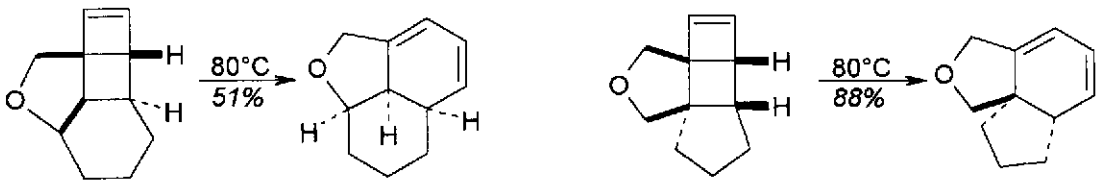
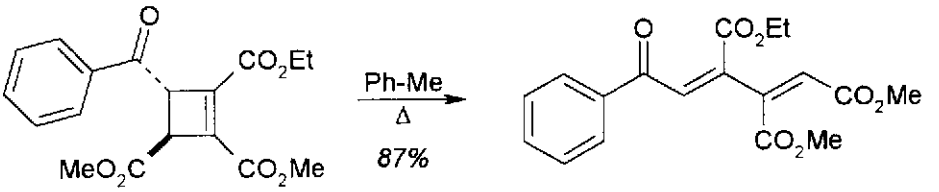


Schéma 57

Enfin, les cyclobutènes de Yavari fournissent des diènes très fonctionnalisés[12c,d].



Équation 28

II. Ouvertures du cycle par métathèse

A ce jour, grâce aux travaux de Grubbs et de Schrock, les réactions de métathèse sont en vogue[23]. Leurs applications vont du simple échange de groupements alkényles à la fermeture de cycle par métathèse (Ring Closing Metathesis : RCM), en passant par la dégradation contrôlée de polymères afin d'obtenir des polymères de plus faibles masses[24a].

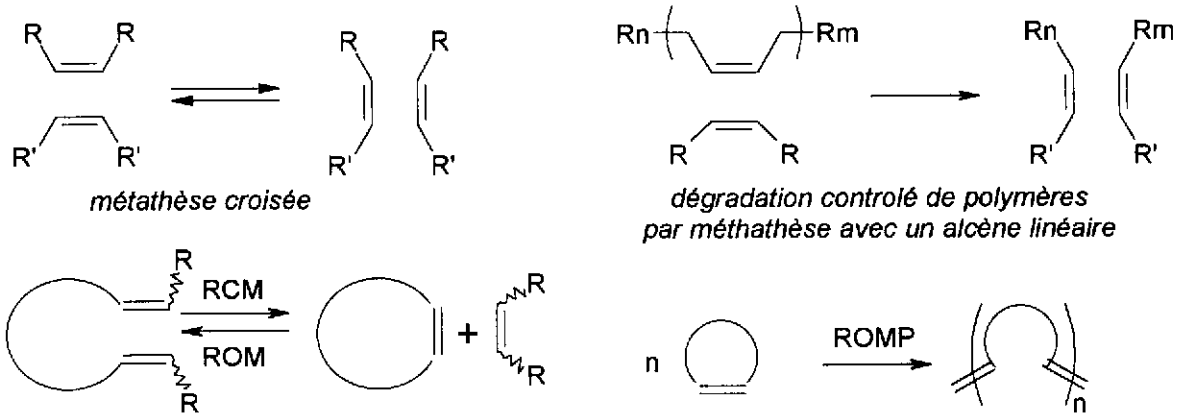


Schéma 58

La RCM a lieu en milieu dilué. Elle transforme un α-ω diène en cyclène. Il se forme un autre alcène généralement volatil. Cependant cette réaction n'est pas générale, il ne faut pas que le cycle soit trop tendu, ni que la longueur de chaîne atteigne une valeur critique (10-12 chaînons), ce qui conduirait dans ce cas à des "dimères".

La ROM est la réaction inverse de la RCM. Elle peut se produire quand un cyclène tendu est opposé à un alcène en présence d'un catalyseur de métathèse en milieu relativement dilué. En milieu concentré, et en absence d'alcène, le cyclène réagit avec lui même, donnant lieu à une polymérisation : la ROMP.

A. Ouverture de cyclobutènes par métathèse croisée avec un alcène

Suite à sa synthèse de cyclobutènes, Snapper a développé une méthodologie de synthèse de cyclooctadiènes substitués et fonctionnalisés en deux étapes. La première étape, l'ouverture du cycle par métathèse croisée (ROM) est rendue très favorable par la libération de la tension de cycle. Les autres réactions de métathèse croisée en deviennent minoritaires. Divers alcènes ont été opposés aux cyclobutènes, mais le plus souvent un manque de régiosélectivité et de stéréosélectivité *cis trans* est observé. Dans de rares cas, souvent les plus complexes, une très bonne sélectivité est observée.

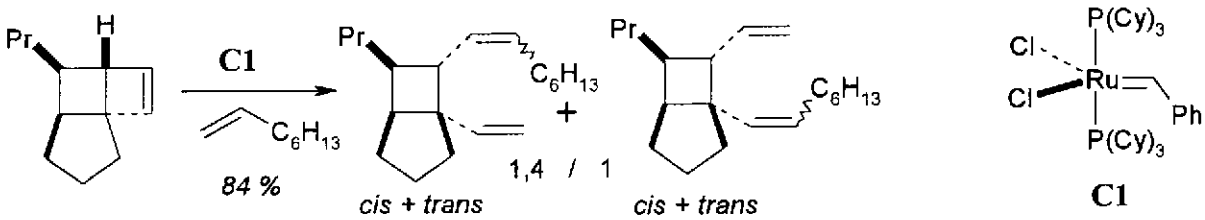


Schéma 59

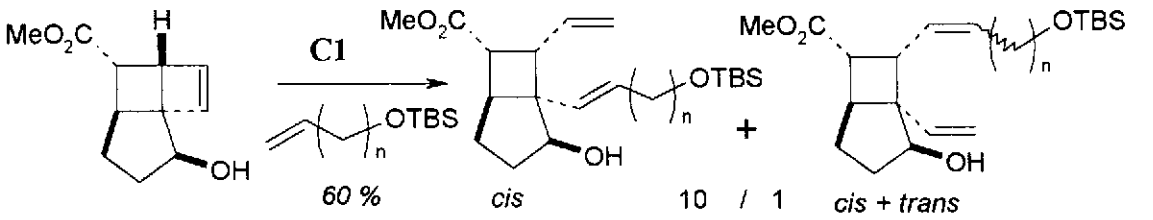


Schéma 60

Seul l'éthylène permet d'éviter ces problèmes de régio et stéréosélectivité.

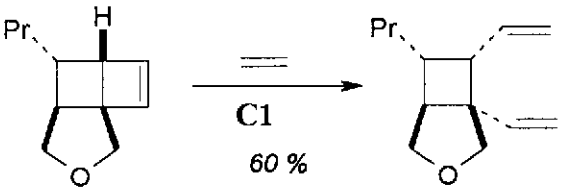


Schéma 61

La seconde étape est une transposition thermique sigmatropique [3+3], de type Cope, transformant le système divinylcyclobutane en cyclooctadiène :

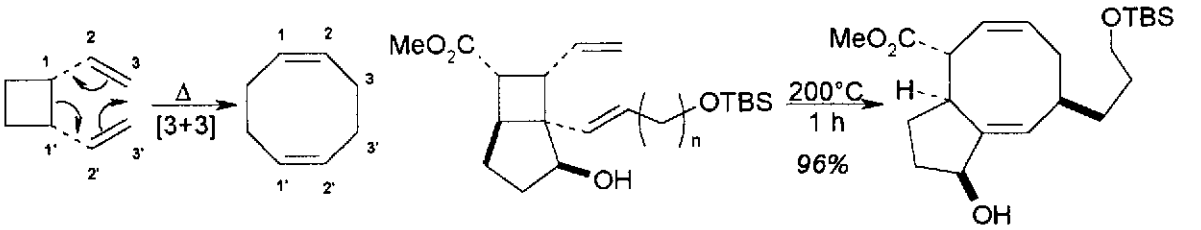
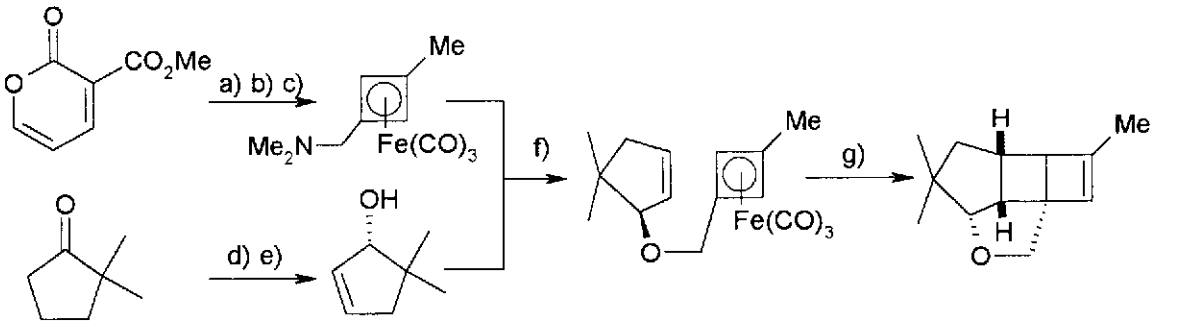


Schéma 62

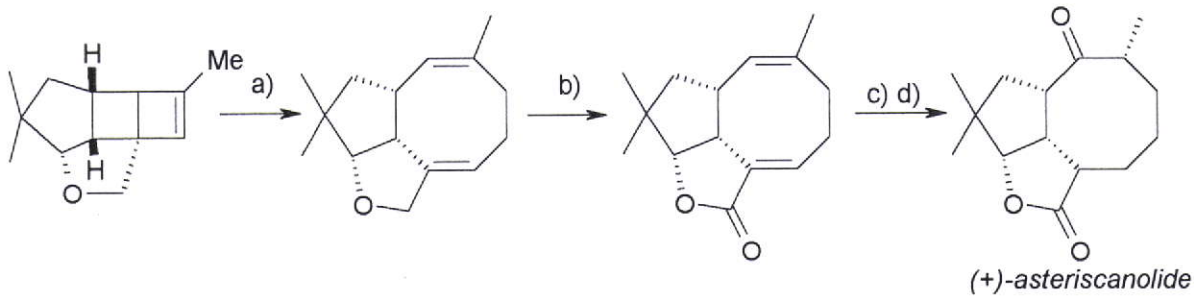
Ces travaux ont permis d'effectuer la synthèse totale de l'astériscanolide énantiomériquement enrichi. La configuration des cinq centres stéréogéniques du produit (ee=94%) est apportée par la seule asymétrie du diméthylpenténol.



a) hν, $Fe_2(CO)_9$ *64%* b) $LiAlH_4$ $BF_3{\cdot}Et_2O$ *93%* c) $(Me_2N)_2CH_2$ H_3PO_4 *67%* d) LDA TMSCl $Pd(OAc)_2$ benzoquinone 60% e) $BH_3{\cdot}Et_2O$ (*S*)-B-Me-CBS *56%* f) MeI NaH THF DMF *50%* g) NMO *63%*

Schéma 63

La réaction de ROM et la sigmatropique [3+3] se font *one-pot*. Une succession d'étapes permet d'atteindre la cible :



a) **C1** CH_2=CH_2 50-80°C *74%* b) PCC, pyr *79%* c) Red-Al CuBr *89%* d) $BH_3 \cdot Et_2O$ PCC *60%*

Schéma 64

Très dernièrement, Bassindale a ouvert le cyclobutène suivant. Après différenciation des deux alcènes avec le 9-BBN et modification chimique, il accède au (±)-sprorochnol A[11g].

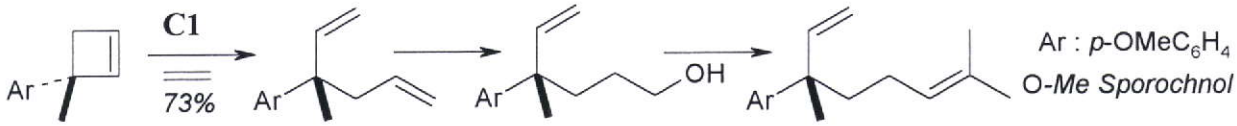


Schéma 65

B. Polymérisation par ouverture de cycle

La polymérisation par ouverture de cycle par méthathèse[24] est plus connue sous l'acronyme de ROMP (Ring Opening Metathesis Polymerisation).

a) Le mécanisme de la ROMP

Le mécanisme de la ROMP se décompose en quatre étapes :

1. Le cyclène (nucléophile) va coordiner le métal (électrophile) par interaction entre les électrons π et la lacune électronique.
2. Le complexe formé se réarrange pour donner un intermédiaire métallacyclobutane.
3. Par la suite, ce dernier évolue pour donner un nouveau carbène complexé par la nouvelle liaison éthylénique ainsi formée.
4. La dernière étape est un processus de décoordination rendant le carbène électrophile. On reforme alors une entité métallacarbénique, apte à réagir de nouveau, selon le même cycle réactionnel.

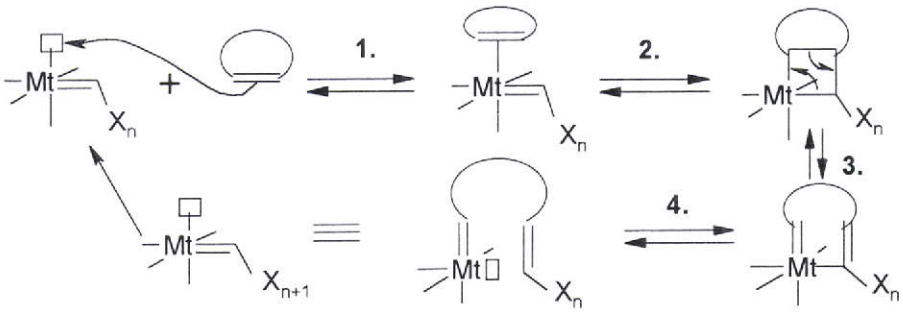


Schéma 66

La configuration *cis / trans* de la double liaison est déterminée par la configuration de l'intermédiaire métallacyclobutane.

b) Les catalyseurs

Historiquement, les premiers catalyseurs de ROMP étaient une association de chlorure d'un métal de transition[24b], d'un alkyl métal, activée par un composé oxygéné (par exemple : $WCl_6/EtAlCl_2/EtOH$ 1/4/1). A cause de la désactivation de ces systèmes catalytiques, dits classiques par des fonctions polaires[24c], les monomères cyclènes ne pouvaient être que purement hydrocarbonés. Par la suite, des systèmes catalytiques, dits bicomposants, compatibles avec certaines fonctions oxygénées (éthers), ont été développés.

Des catalyseurs tolérants vis-à-vis des fonctions polaires et protiques sont alors apparus : les catalyseurs de Grubbs et de Schrock. Ces derniers présentent l'avantage de conduire à des polymères de structure parfaitement définie, et autorisent une polymérisation contrôlée (DPI faible, Mn prévisible, polymérisation séquentielle : architecture moléculaire).

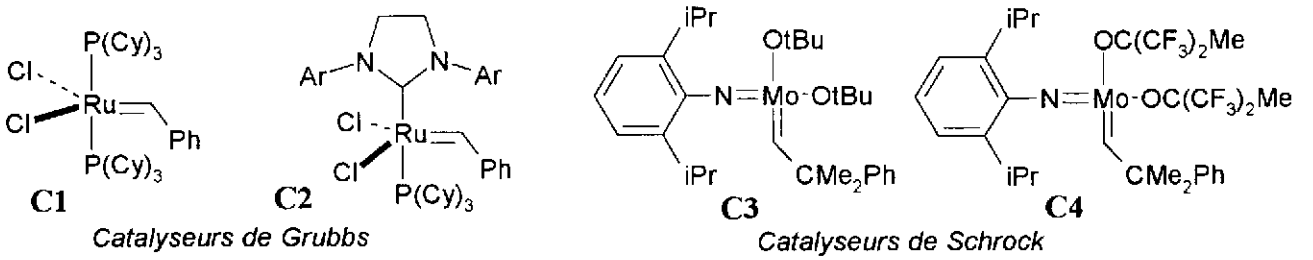


Figure 10

Le catalyseur de Grubbs **C1** est le plus courant et le moins coûteux. De plus, il est le plus tolérant vis-à-vis des conditions réactionnelles et autorise donc une large gamme d'utilisations. Les catalyseurs de Schrock sont plus réactifs (surtout le dérivé fluoré **C4**), mais sont bien plus onéreux et sensibles.

c) Les monomères

La polymérisabilité d'un monomère est reliée aux paramètres thermodynamiques de la réaction : $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$.

- Le terme ΔH est principalement contrôlé par le gain d'énergie dû à la perte de la tension de cycle. L'ordre de réactivité est donc lié à la tension de cycle.

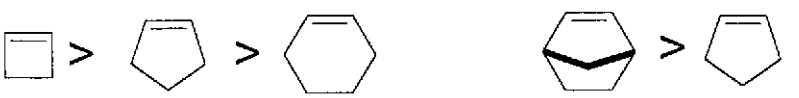


Figure 11

On voit ainsi que les meilleurs candidats sont les dérivés cyclobuténiques et les dérivés norbornéniques.

TΔS ne dépend pas du type de monomère, mais, de la réaction elle-même. Ce terme ne joue que rarement un rôle, mais peut devenir prépondérant par ajustement de la température si le terme ΔH est faible (pour le cyclopentène).

Dans les conditions standards, la variation d'enthalpie libre est négative jusqu'au cyclopentène mais devient positive pour le cyclohexène. La polymérisation du cyclopentène est une illustration intéressante. En dessous d'une température plafond, le terme ΔH reste prépondérant et donc la réaction de ROMP possible ($\Delta G<0$). Au dessus de cette température le terme TΔS devient majoritaire rendant ΔG positif. La réaction ne devient possible que dans le sens opposé à la ROMP. Ces différences de réactivité permettent d'envisager des polymérisations de composés polycycliques comportant plusieurs insaturations. Ainsi, le dimère du cyclopentadiène réagit par le système norbornénique pour conduire à un polymère linéaire.

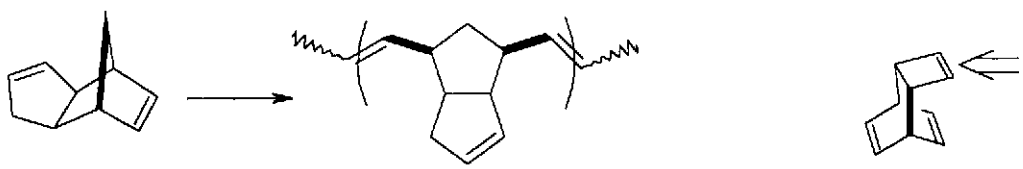


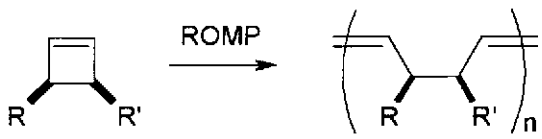
Schéma 67

De même, vu la tension de cycle importante du cyclobutène, il a été possible de contrôler l'ouverture spécifique de la structure cyclobutène dans le tricycle triénique ci dessus.

La littérature est très fournie en illustrations de ROMP de dérivés norbornéniques fonctionnalisés (halogénures, amine, éther, cétone, amide...) par des catalyseurs bicomposants. Il ressort de ces études que l'efficacité de ces catalyseurs est non seulement reliée à la nature du groupe fonctionnel mais aussi à sa position relative par rapport à la double liaison[24d,e]. Le degré de polymérisation dépend aussi du degré de substitution de la double liaison[24f]. Cependant, aucune règle absolue ne permet de prédire la réactivité de monomères potentiels.

1.) Les monomères cyclobuténiques

La ROMP de monomères cyclobuténiques a été beaucoup moins étudiée que celle des monomères norbornéniques en raison de leurs difficultés d'accès mais aussi de leur moindre réactivité. Elle donne accès aux polymères dont la structure générale est la suivante :



Équation 29

Les premiers résultats ont été obtenus avec le système catalytique classique ($WCl_6/SnMe_4$) mais ne permet que la polymérisation de monomères simples et peu fonctionnalisés[25a] :

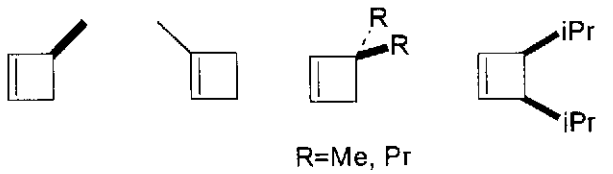
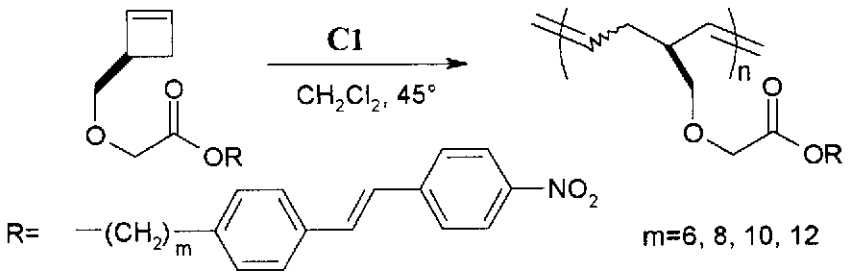


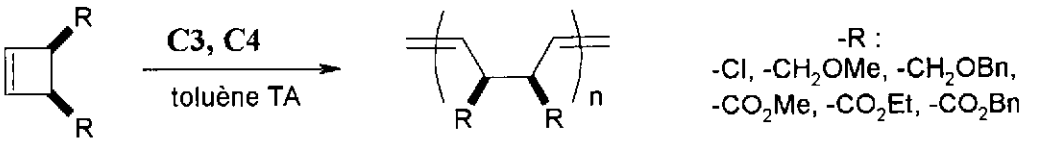
Figure 12

Le catalyseur de Grubbs **C1** a permis la ROMP de monomères monofonctionnels[25b,c].



Équation 30

Les catalyseurs de Schrock (**115**, **116**) ont induit la polymérisation de monomères difonctionnels[25d-f].



Équation 31

Néanmoins, la vitesse de polymérisation de composés cyclobuténiques est décrite comme lente comparée à celle du norbornène[25e]. Le caractère vivant de la ROMP de ces monomères a été mis en évidence dans le cas de la préparation d'un copolymère à blocs par le catalyseur de Schrock[25d]. Par contre, le polymère obtenu par ROMP de l'anhydride cyclobuténique **2** est instable et la polymérisation ne présente pas de caractère vivant.

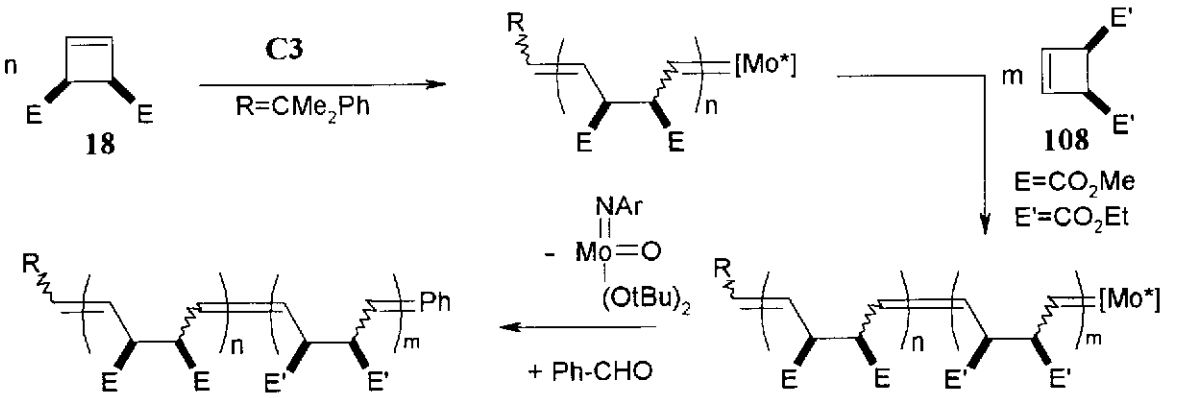
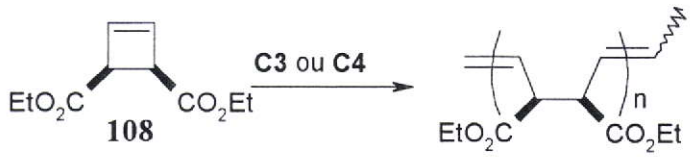


Schéma 68

La microstructure des polymères obtenus est étudiée par RMN, notamment pour déterminer le pourcentage de liaisons *cis* et *trans*. Cette stéréorégularité est variable et dépend du catalyseur de Schrock utilisé[25d]. On définit σ_c comme étant la fraction de liaisons *cis* par rapport à l'ensemble des doubles liaisons (*cis* + *trans*). Elle est mesurée par intégration des signaux en RMN ^{13}C.



C3	σ_c =0,45
C4	σ_c =0,93

Schéma 69

NB : Le Schéma 68 fait apparaitre un fait important : le mot "catalyseur" est un abus de language. En effet le complexe n'est en aucun cas le même en fin de réaction, puisque l'on désactive celui-ci en le complexant avec un oxygène. Le mot amorceur ou promoteur serait plus approprié, cependant le terme de catalyseur sera tout de même conservé dans la suite de cet exposé.

2.) La polymérisation de monomères optiquement actifs

Le mécanisme de polymérisation par les catalyseurs de Grubbs et de Schrock montre que la configuration de centres stéréogéniques, dans le monomère, est conservée dans le polymère. Par conséquent, en utilisant des monomères chiraux non racémiques, on obtiendra des polymères optiquement actifs. Cette remarque a été appliquée à un dérivé norbornénique optiquement actif[26]. Ce dernier est préparé par une réaction de Diels & Alder entre l'acrylate de (-)-pantolactone et le cyclopentadiène catalysée par un acide de Lewis bidentate. Après polymérisation par un système catalytique bicomposant, on obtient un polymère comportant encore la copule chirale. Celle-ci est éliminée par hydrolyse à la lithine. Le polymère récupéré reste optiquement actif.

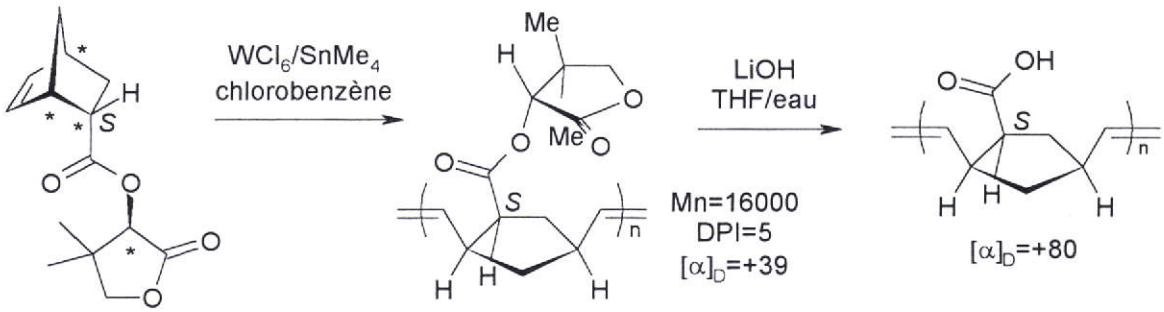


Schéma 70

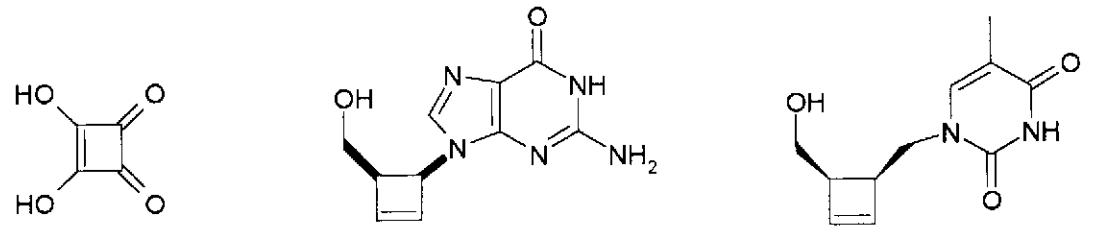
La microstructure (indice de polydispersité, type d'enchaînement) a été déterminée par SEC et RMN du ^{13}C. Cette dernière, très poussée, a permis de déterminer le type d'enchaînement : tête-tête (H-H : head to head), tête-queue, queue-tête et queue-queue (T-T : tail to tail).

Chapitre IV
Conservation du cyclobutène et synthèse asymétrique

La fonctionnalisation des bras latéraux conduit à des molécules cibles cyclobuténiques ou à l'obtention de composés optiquement actifs.

I. Molécules cibles cyclobuténiques

Etant donné qu'il n'existe pas de molécules naturelles possédant le système cyclobuténique (si ce n'est l'acide squarique qui pourrait être considéré comme tel), peu de synthèses totales de molécules cibles incorporant ce système bien particulier ont été décrites[3b,f ; 4f,k].



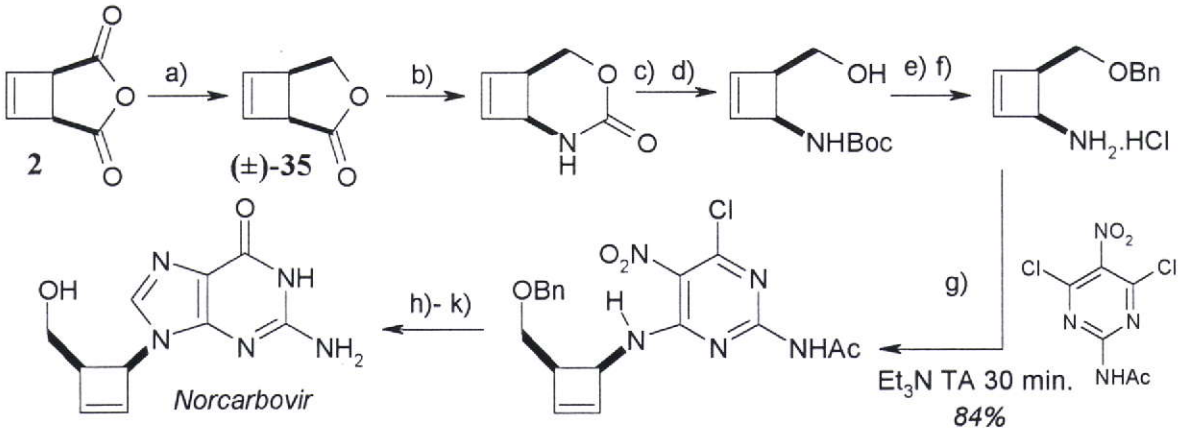
acide squarique *Norcarbovir* *(+)-Cyclobutèn-T*

Figure 13

Il est néanmoins apparu intéressant de préparer des analogues de nucléosides carbocyliques cyclobuténiques, dont la structure originale du cycle induirait certaines relations topologiques remarquables entre les OH et la base nucléique (relation *cis*, et nombre d'atomes). Les analogues de la famille du Norcarbovir[3b;4f,k] et du (+)-cyclobutèn-T[3f] sont les seules molécules cibles qui exploitent cette originalité.

La stratégie de synthèse du Norcarbovir[3b ; 4f,k] comprend deux étapes clés :

- la préparation d'un composé cyclobuténique possédant un hétéroatome en position allylique n'a pu être effectuée qu'en atténuant fortement, voire totalement, le caractère donneur de l'azote (carbamate, chlorhydrate).
- la construction de la base azotée débute par une substitution nucléophile dans des conditions particulièrement douces.

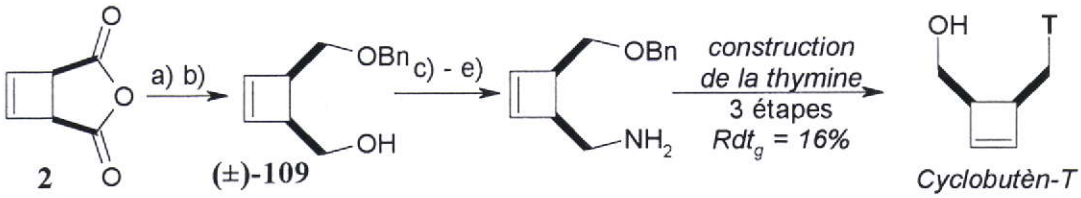


a) 1. $NaBH_4$ / -60°C 2. H_3O^+ *79 %* b) 1. NH_3 *93 %* 2. $PhI(OAc)_2$ / KOH *87 %*
c) BOC_2O *95 %* d) LiOH *100 %* e) BnBr *79 %* f) 3N HCl *89 %* h) $SnCl_2$ 60°C 10 min. *62 %*
i) $HC(OEt)_3$ HCl *80 %* j) CF_3CO_2H / H_2O *33 %* k) BCl_3 *67 %*

Schéma 71

La lecture du schéma de synthèse fait apparaître que des conditions thermiques douces sont nécessaires. D'autre part, c'est l'anhydride cyclobuténique, **2**, qui a été choisi comme composé de départ. Ce même composé[3f] a été utilisé pour démarrer les synthèses du cyclobutèn–T. Si la première synthèse n'est applicable qu'en série racémique, la seconde a été étendue en série optiquement active.

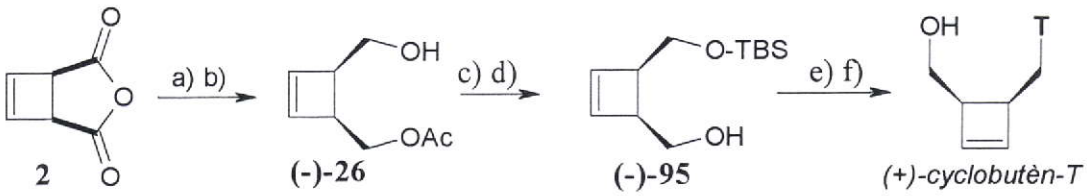
La première synthèse, uniquement applicable en série racémique, inclut une construction de la base azotée autour de la fonction amine.



a) $LiAlH_4$ *94 %* b) BnBr NaH *79 %* c) MsCl Et_3N *92 %* d) NaN_3 *77 %* e) $LiAlH_4$ *79 %*

Schéma 72

La seconde synthèse inclut une insertion directe de la base, qui a été réalisée grâce à une réaction de Mitsunobu sur **109** en série racémique. En série optiquement active, **109** a été remplacé par **(-)-95**. Ceci a impliqué le passage par le monoacétate **(-)-26** et deux étapes supplémentaires de protection et déprotection sélectives.



a) $LiAlH_4$ *94 %* b) Acétate de vinyle PFL -18°C *99 %* c) TBSCl Im. *95 %*
d) NH_3 MeOH *74 %* e) *N*-3-Bz-T PPh_3 DEAD *94 %* f) NaOH *85 %* g) TBAF *94 %*

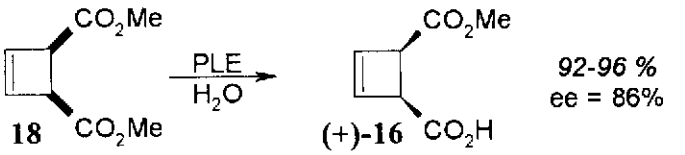
Schéma 73

II. Cyclobutènes optiquement actifs

Nous traiterons le cas des composés disubstitués en positions allyliques. Un certain nombre de synthèses asymétriques ont déjà été décrites. L'asymétrie était introduite avant ou pendant la synthèse du système insaturé. Les paragraphes qui suivent traiteront de la synthèse asymétrique après la formation du cycle, donc par modification chimique des bras latéraux. Peu d'études ont été menées en vue de l'obtention de composés chiraux non racémiques. La plupart d'entre elles fait appel à des réactions enzymatiques et, plus rarement, à des méthodes chimiques.

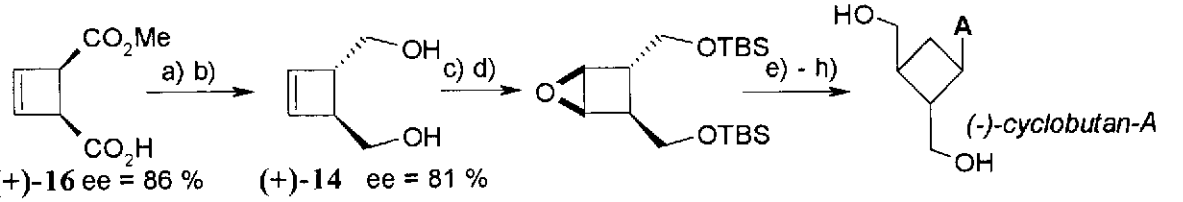
A. Méthodes enzymatiques

Etrangement, aucune méthode de dédoublement cinétique n'est décrite. Les études enzymatiques ont porté uniquement sur des composés *méso*. La première méthode citée est l'hydrolyse enzymatique énantiosélective de diester de méthyle, **18**, par la PLE. Le rendement est excellent mais l'excès énantiomérique plafonne à 86%[16a].



Équation 32

Cette molécule a été le point de départ de la synthèse d'analogues de nucléoside, tels que les cyclobutan-A et G[16a]. Un intermédiaire clé intéressant est le diol *trans* de symétrie C_2, **(+)-14** dont l'excès énantiomérique est de 81%[16]. Cette chute d'excès énantiomérique s'explique par un manque de chimiosélectivité au moment de la déprotonation par la LDA dans l'étape d'épimérisation.



a) 1. LDA (2 éq.) 2. H^+ *95%* b) $LiAlH_4$ *53%* c) TBS-Cl Im. *99%* d) mCpBA *98%*
e) A-H NaH DMSO f) PhOCSCl DMAP *83%* g) nBu_3SnH AIBN *73%* h) AcOH H_20 *100%*

Schéma 74

Une seconde étude a été menée par Harvey & Crout. L'hydrolyse de **28** par la PFL fournit **(+)-26** avec un très haut excès énantiomérique[27]. Très logiquement la sélectivité est inversée dans le sens de l'acylation, et on obtient l'autre énantiomère, **(-)-26**[27].

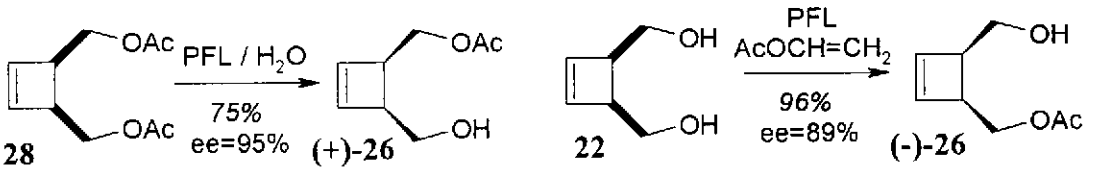
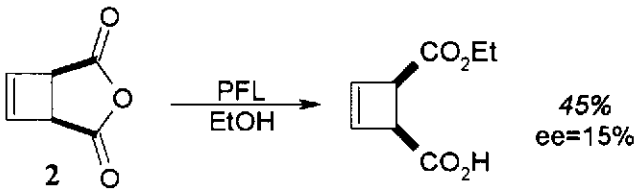


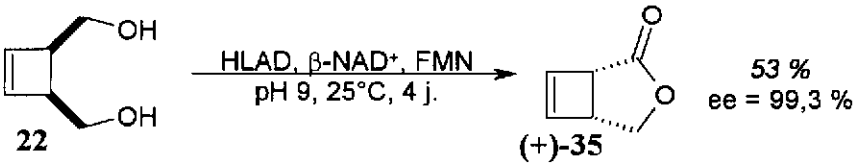
Schéma 75

Dans notre équipe nous avons étudié l'hydrolyse enzymatique[3b] de l'anhydride **2** par l'éthanol catalysée par la lipase de *Pseudomonas Fluorescens* (PFL).



Équation 33

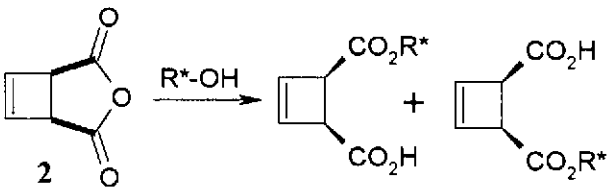
Outre les réactions d'acylation et d'hydrolyse enzymatique, les réactions d'oxydation enzymatique ont aussi été étudiées. Ainsi le diol **22** est oxydé en lactone en utilisant la Horse Liver Alcool Dehydrogenase (HLAD). Cette réaction nécessite la présence d'un co-facteur onéreux, le β-NAD^+. Afin de réduire le coût, ce co-facteur est utilisé de façon catalytique grâce à un système de régénération par la FMN[4h].



Équation 34

B. Réactions chimiques sur composés *méso*

Seule l'ouverture diastéréosélective de l'anhydride **2** *méso* par différents alcools énantiopurs ((-)-menthol, (-)-pantolactone, (+)-mandélate de benzyle) a été étudiée[4h].



Équation 35

Différents modes opératoires ont été testés : DMAP au reflux du dichlorométhane, *n*BuLi / -78°C, *n*BuLi / HMPA / -78°C. La mesure des excès diastéréomériques a été faite par intégration des signaux RMN ^{1}H. Le meilleur résultat de M.-E. Gourdel-Martin (ed = 93,7%) a été obtenu en utilisant la pantolactone à −78°C avec le couple *n*BuLi / HMPA. La transformation en lactone optiquement active a permis de déterminer la configuration absolue des centres stéréogéniques.

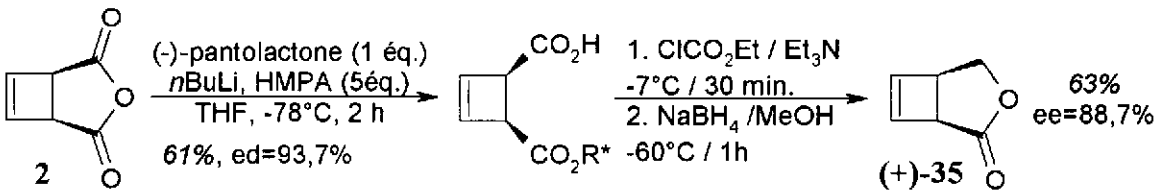


Schéma 76

Seconde Partie

Présent Travail

Analyse du présent travail

Introduction

L'analyse bibliographique (1ère partie) montre que la chimie des composés cyclobuténiques est très axée sur les modifications de la double liaison et, à moindre part, sur l'utilisation de la tension de cycle. De plus on peut remarquer que le pool chiral cyclobuténique est très restreint et que la structure originale du cyclobutène n'est que très peu exploitée. Née de ce constat, cette thèse a pour but d'étendre les connaissance dans ces domaines. Ces choix de valorisations de cyclobutènes s'inscrivent dans les développements modernes de la chimie. En résumé, cette thèse a pour but de développer les transformations suivantes :

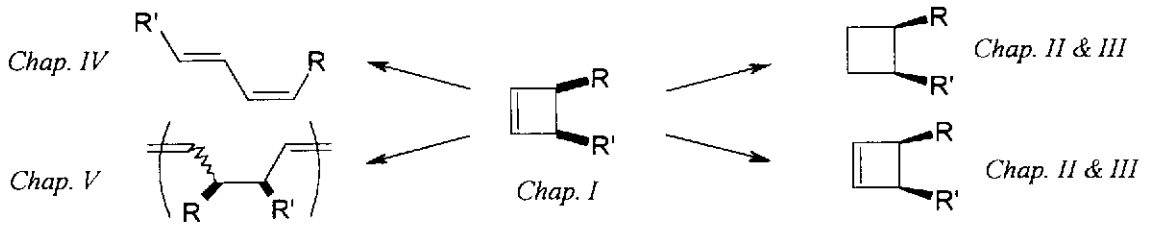


Schéma 77

Les deuxième et troisième chapitres vont de pair : synthèse et utilisation de ligands chiraux non racémiques, soit pour induction, soit pour catalyse asymétrique. Le second chapitre, le plus étoffé de cette thèse, amènera à la synthèse d'une bibliothèque de ligands. Le troisième testera les composés oxygénés dans quelques réactions relativement classiques de catalyse asymétrique.

Le quatrième est consacré à l'ouverture conrotatoire de cyclobutènes. On peut le découper en deux grands thèmes : synthèse de diènes et synthèse de triènes. La synthèse des diènes parachèvera des études antérieures, en alliant ouvertures thermiques et acylations régiosélectives enzymatiques. La synthèse de triènes restera inachevée, mais amènera les prémisses d'une méthodologie de synthèse en s'attachant également à la compréhension des phénomènes qui régissent les ouvertures de molécules polyfonctionnelles.

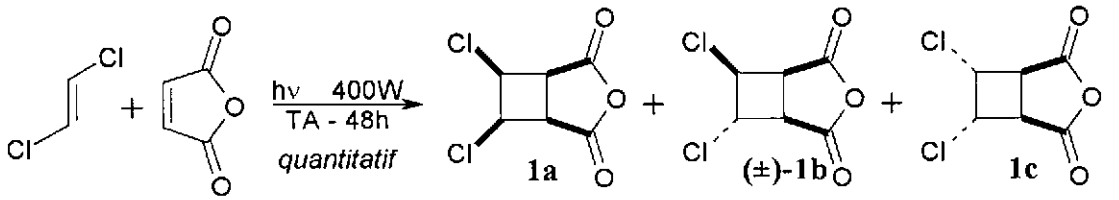
Enfin, le dernier chapitre, le cinquième, apportera une autre finalité aux molécules les plus simples. Leur aptitude à la polymérisation (ROMP) sera éprouvée, et l'importance des groupements allyliques pleinement démontrée.

Tout naturellement, le premier chapitre s'attachera à la synthèse de composés cyclobuténiques de départ. Dans le sillage de la méthode employée pour préparer l'anhydride cyclobuténique **2** qui servira de point de départ pour toutes les autres synthèses, nous étudierons une méthode alternative non dangereuse à la méthode de synthèse de cyclobutènes (sans acétylène).

Chapitre I
Vers une nouvelle méthode de synthèse de cyclobutènes

I. Préparation de l'anhydride cyclobuténique 2

Afin de préparer l'anhydride cyclobuténique **2**, nous avons utilisé la méthode non dangereuse mise au point au laboratoire[41]. Aucune amélioration n'a été apportée à l'étape photochimique. Le mélange des trois diastéréomères est obtenu avec une très haute pureté après concentration.

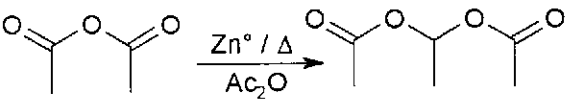


Équation 36

Concernant la seconde étape, l'élimination au zinc, quelques aménagements ont été apportés afin de garantir des rendements constants. Ils ont porté sur le choix de la verrerie (de réaction et de distillation) ainsi que sur le mode d'élimination du produit parasite

Afin d'éviter la formation de "cailloux" de zinc (jusqu'à 2 cm de diamètre) pouvant entraîner la rupture de l'arbre d'agitation ou du verre du réacteur, un réacteur de 2 L et son ancre de taille adaptée ont été choisis. Cette capacité maximum de 2 L conjuguée à la vitesse d'agitation (1000 tr/min) impose une masse maximum de composés dichlorés **1** engagée. De plus nous avons observé un diminution conséquente du temps de réaction (de 48 h à 7-12 h).

Un produit gênant pour la distillation se forme par réaction entre l'anhydride acétique et le zinc. Ce composé, un diacylal d'acétaldéhyde, est éliminé par pompage sous vide poussé pendant une période relativement longue, avant la "distillation" finale.



Équation 37

La distillation reste toujours l'étape critique même si aucun palier n'est à effectuer. Un vide très poussé peut être utilisé, mais le fait que **2** cristallise en dessous de 90°C impose un système sans réfrigération. Voici le schéma du système de "distillation" que nous avons retenu

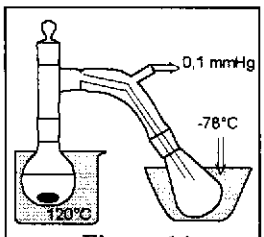
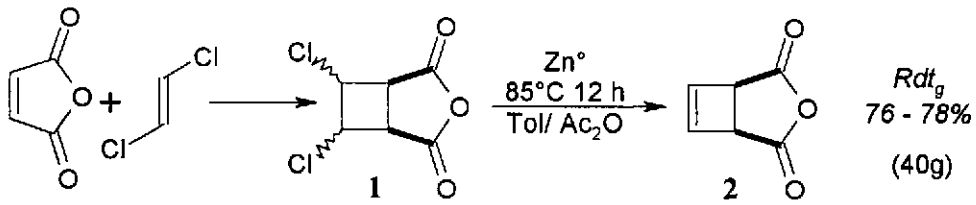


Figure 14

Cependant ces modifications influent sur le temps nécessaire à l'obtention d'une quantité importante de **2**. A cause du réacteur préconisé pour l'élimination au zinc, cette étape doit être effectuée deux fois en engageant à chaque fois la moitié de composés dichlorés **1** récoltés à l'étape précédente. Il faut alors compter 2 à 3 semaines pour préparer 40 g de composé de départ.

Dans ces conditions, le rendement global atteint sa meilleure valeur : *76 - 78%*.



Équation 38

II. Préparation d'un cyclobutène trisubstitué

L'anhydride **2** a permis d'obtenir de nombreux composés disubstitués, moyennant un certain nombre d'étapes. Cependant la synthèse de composés plus substitués en positions allyliques présente un intérêt. Si on se base sur les travaux de C. Lescop[3e,4f], l'étude de la préparation d'un analogue de nucléoside bicyclique, avec deux groupements hydroxyméthyle, nécessiterait la synthèse d'un précurseur cyclobuténique trisubstitué.

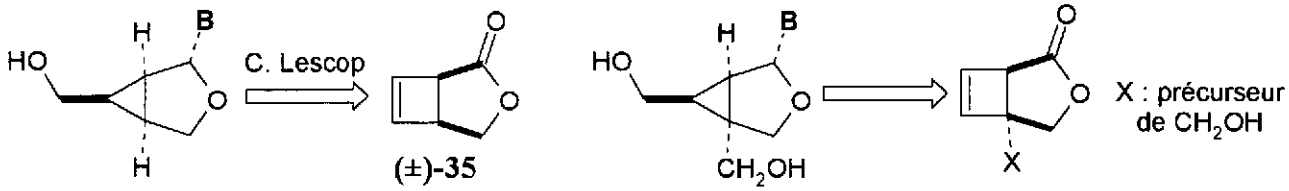


Schéma 78

Notre choix s'est porté sur les deux composés suivants :

Figure 15

Les méthodes de synthèse de ce type de cyclobutènes pourraient être les mêmes que celles permettant d'accéder à **2**, soit une utilisant l'acétylène, soit une mettant en jeu une élimination réductrice. Qu'il s'agisse de l'une ou l'autre méthode, l'analyse rétrosynthétique aboutit aux mêmes synthons. Nous nous attacherons à utiliser la méthode la moins dangereuse, sans acétylène.

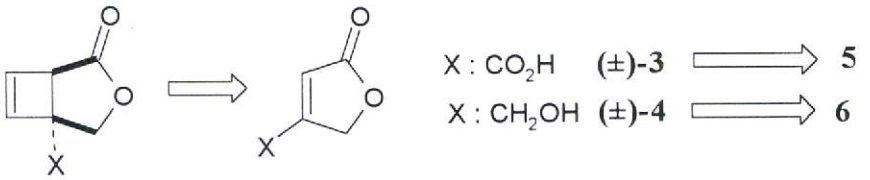


Schéma 79

Il semble alors judicieux de préparer l'acide **5**, lequel pourrait être alors réduit en alcool **6**.

*L'acide aconique **5** est commercial mais son coût élevé nous a conduit à le synthétiser.*

A. Préparation de l'acide aconique 5

Plusieurs méthodes sont décrites pour préparer **5**[28]. La plus rapide et la moins onéreuse semble être celle de Hoffmann[28a] : *60%* de rendement en une étape. Elle met en jeu une bromolactonisation suivie d'une élimination thermique d'HBr.

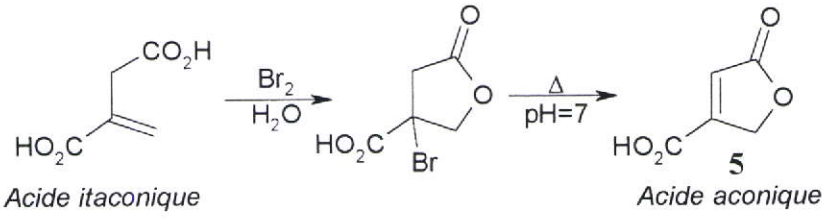
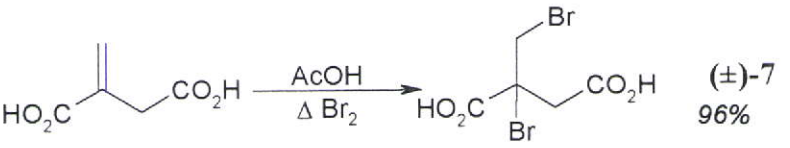


Schéma 80

La description du mode opératoire est très sommaire (absence de volumes, concentrations, temps, températures). Après de nombreux essais infructueux, nous avons décidé d'isoler un intermédiaire.

Des essais d'halolactonisation (X=Br, I) très nombreux se sont tous soldés par des échecs quel que soit le solvant utilisé. Remarquant que la couleur rouge vive du brome disparaissait en présence d'un solvant protique à chaud (H_2O, AcOH), nous avons décidé d'isoler le dérivé bromé intermédiaire. Aucun composé défini n'a pu être extrait de la phase aqueuse. Après évaporation de l'acide acétique et cristallisation, le composé résultant de l'addition de dibrome sur l'acide itaconique[29] a été isolé : **(±)-7**.



Équation 39

Nos essais concernant la lactonisation se sont tous révélés infructueux, mais l'analyse des spectres de RMN (D_2O) a montré la présence d'acide aconique **5**. L'étape de cyclisation élimination *one-pot* a donc été envisagée. Un grand nombre de bases et de solvants ont été testés : deux couples se sont révélés intéressants : K_2CO_3/ EtOH anhydre, K_2CO_3/ H_2O. Pour des facilités de récupération du produit, l'éthanol a d'abord été choisi. Une grande palette d'acides (reprotonation du carboxylate

de potassium) a été testée (H_2SO_4, HCl, AcOH, amberlyst®, CF_3CO_2H). L'amberlyst® et l'acide trifluoroacétique dans l'éther se sont avérés très efficaces. Sur une échelle de 500 mg, de très bons rendements ont été atteints (*91%*). Cependant en augmentant l'échelle, le rendement décroît très rapidement : sur 1 g, le rendement chute à *60%*, et sur 4 g aucun produit pur n'est récupéré. Nous attribuons cette chute de rendement à l'étape de concentration (le milieu réactionnel s'assombrit). Durant ce temps (qui augmente avec l'échelle) le produit peut très bien se dégrader soit par déplacement de la double liaison, soit par estérification ou addition d'éthanol sur la double liaison (de nombreux signaux caractéristiques de groupements éthyloxy apparaissent en RMN ^1H). L'éthanol a donc été banni et l'eau choisie, en gardant K_2CO_3 comme base. Aucun problème d'échelle n'a été rencontré, mais la manière d'ajouter la base s'est révélée primordiale : K_2CO_3 solide doit être ajouté en deux temps :

- Dans un premier temps 1,1 éq. de K_2CO_3 est ajouté (peu importe le temps d'addition)
- Dans un second temps 0,4 éq est ajouté par très petites portions, le plus lentement possible de manière à garder un pH peu basique. Il s'agit de l'étape déterminante. Trop brusque ou trop rapide, l'ajout amène une coloration rose accompagnée d'une chute du rendement.

En prenant ces précautions, en réalisant une extraction en continu à l'éther (4j.), on obtient l'acide aconique **5** avec un rendement de *87%*, soit *83%* de rendement global sur les 2 étapes.

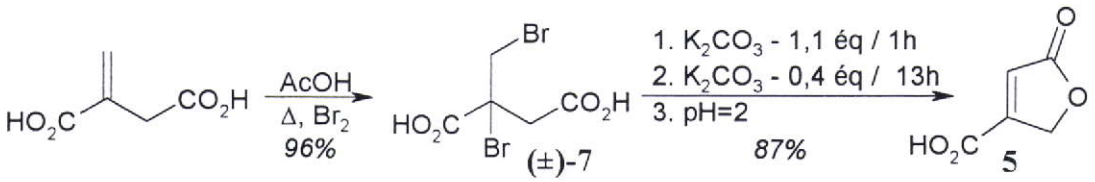


Schéma 81

Nous avons ainsi amélioré le passage de l'acide itaconique (très bon marché : 250 g ~ 15 €) conduisant à l'acide aconique **5** (très cher : 1g ~ 75 €) en 2 étapes (*83%* contre *60%*).

B. Préparation de dérivés d'acide aconique

Afin de mieux étudier l'influence des groupements fonctionnels sur l'étape de photochimie et d'élimination réductrice d'halogène, quelques dérivés de **5** ont été préparés : alcool **6** ou ester **8**.

a) L'alcool aconique 6

Hoffmann utilise BH_3 complexé par le THF pour réduire sélectivement **5** en **6** avec un rendement de *65%*[28a]. Nous avons obtenu un rendement de *60%*. Nous pensions améliorer ce rendement en changeant de méthode. Celle de Soai[3b] est notamment très utilisée pour activer l'acide sous forme d'anhydride mixte. A notre surprise, nous avons isolé un ester de méthyle saturé, le paraconate de méthyle, **(±)-9** avec un rendement de *87%*, non optimisé.

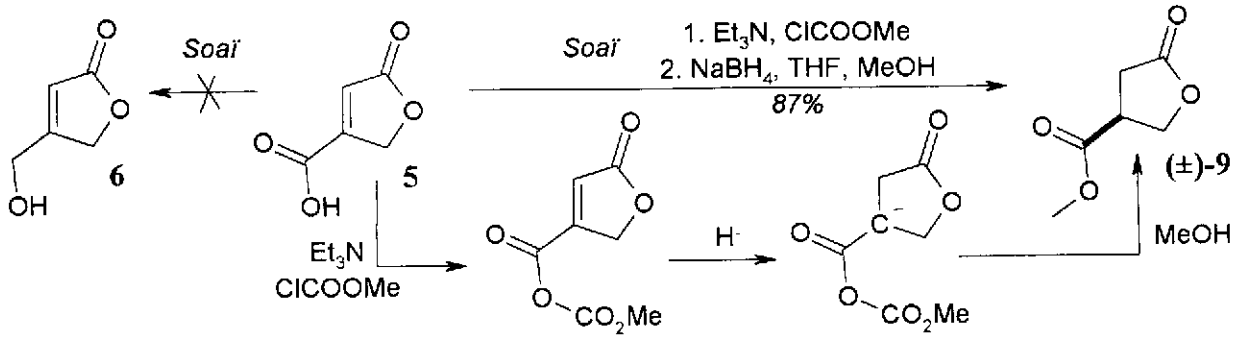


Schéma 82

Le fait que l'hydrure s'additionne en 1,4 (de l'acide) semble pouvoir être confirmé par la réaction de $NaBH_4$ sur le chlorure d'acide **10**. On obtient un mélange de composés acide et alcool.

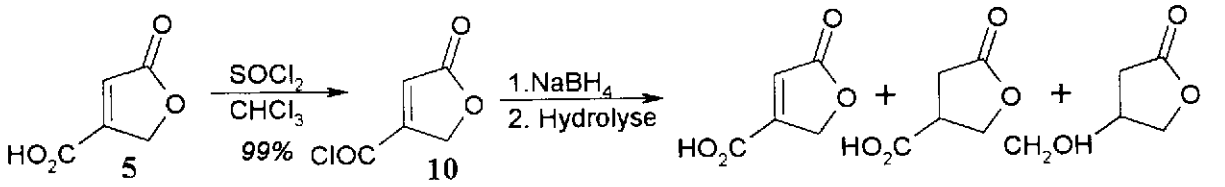


Schéma 83

Une ultime tentative a été menée avec le couple $NaBH_4$ / I_2, pour générer de façon très localisée au niveau de la fonction acide, l'espèce réductrice[30]. Les résultats ont été décevants.

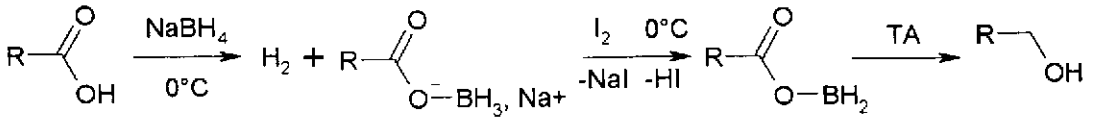
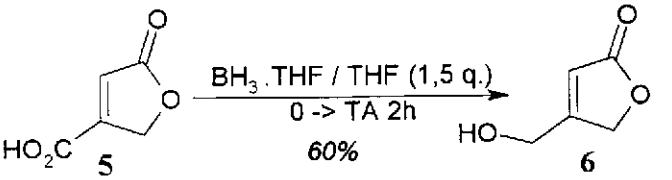


Schéma 84

Finalement, la seule méthode de réduction efficace a été l'utilisation de BH_3 dans le THF.



Équation 40

b) L'aconate de méthyle

La préparation de l'aconate de méthyle **8** n'a posé aucun problème, que ce soit par méthanolyse de **10** ou par estérification directe de **5** au diazométhane.

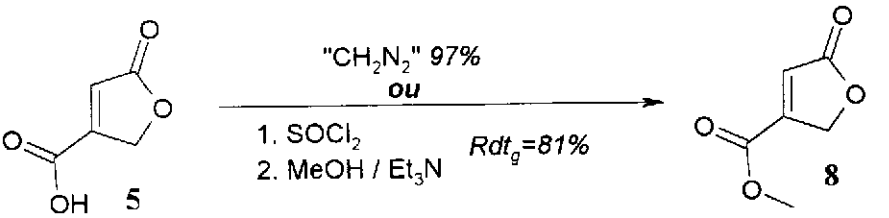
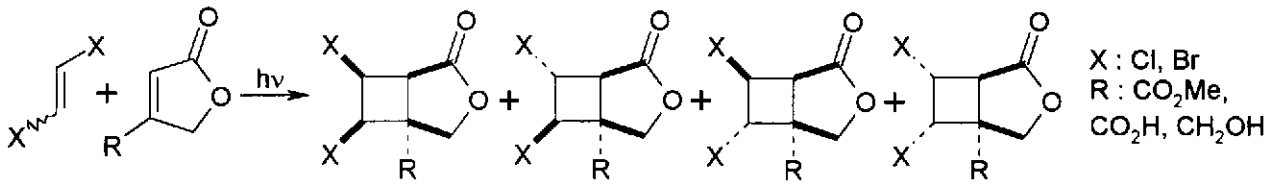


Schéma 85

C. Couplage photochimique [2+2]

Nous avons réalisé une série d'essais de couplage photochimique dans les mêmes conditions que celles réalisés sur l'anhydride maléique.

Le photo-accepteur a été le dichloroéthylène; ou le dibromoéthylène. Le composé à coupler, l'acide aconique **5**, l'alcool **6** ou l'ester **8**. Notre connaissance de la réaction, nous a permis d'attendre quatre diastéréomères. Nous avons admis que le résultat était positif quand le composé de départ disparaissait et laissait apparaître un grand nombre de massifs en RMN ^{1}H dans des zones de déplacements chimiques attendus.



Équation 41

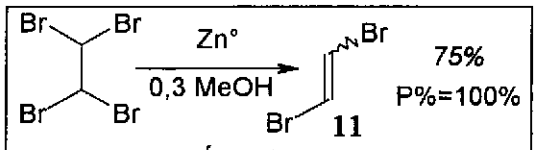
a) Avec le dichloroéthylène

Seuls **5** et **8** ont donné lieu à une réaction : disparition des composés de départ (Équation 41 : X : Cl ; R : CO_2Me, CO_2H). Les mélanges bruts ont été engagés dans l'étape suivante, tels quels après concentration.

b) Avec le dibromoéthylène

1.) Synthèse et analyse du dibromoéthylène

Le dibromoéthylène commercial, quoique relativement onéreux, présente certaines impuretés en quantités non négligeables (EtOH 3%, tétrabromoéthane 5%). Ces impuretés nous renseignent sur son mode de préparation : élimination réductrice de brome sur le tétrabromoéthane[31]. Nous avons opté pour le zinc comme réducteur. La réaction est très exothermique, voire violente, mais ne se déroule qu'en présence d'un solvant (Et_2O, CH_2Cl_2, THF, MeOH). Malheureusement, le composé désiré forme un azéotrope avec n'importe lequel de ces solvants. Nous avons alors opté pour le méthanol. Son élimination est effectuée par des lavages à l'eau. La réaction optimisée a été menée sur une mole de tétrabromoéthane, et après distillation, fournit le dibromoéthane pur (CPG) avec un rendement de *75%*.



Équation 42

On observe en CPG que le composé **11** est formé de deux isomères, *cis* et *trans*. Le rapport est de 38 (pour le moins retenu) pour 62 (le plus retenu).

Le composé **trans-11**, *stériquement plus stable, est-il majoritaire?*

Pour des composés de même masse et de structures très proches, le plus volatil est le moins polaire (moment dipolaire le plus faible) et sera le moins retenu en CPG sur une colonne peu polaire. Par conséquent, le composé minoritaire doit être le moins polaire. Or le moins polaire des composés est le *trans* (moment dipolaire nul). L'analyse par RMN ^{1}H et ^{13}C apporte le même renseignement, en utilisant des calculs de prédictions de déplacements chimiques pour les deux isomères (*cf.* Figure 17).

Il est bien connu que la détermination de la configuration d'une double liaison peut être prouvée par la mesure de la constante de couplage entre les deux protons vinyliques ^{3}J. Dans notre cas les deux protons sont chimiquement équivalents à cause de la symétrie. 99% d'entre eux sont aussi magnétiquement équivalents car liés à des ^{12}C. 1% de ces protons sont couplés avec un ^{13}C. Ce couplage lève la dégénérescence et rend visible le couplage entre les deux H vinyliques. Il faut donc étudier les 2% d'isotopomères, par le biais des raies satellites en RMN ^{1}H. Ainsi, en réalisant le spectre dans $CDCl_3$, on mesure pour chaque isotopomère, $^{1}J_{13C\text{-}1H}$, $^{2}J_{13C\text{-}1H}$ et surtout $^{3}J_{1H\text{-}1H}$. L'intégration nous fournit alors la proportion des isotopomères : 68% de composé *cis* et 32% de composé *trans* (comme pour la CPG). Une seule hypothèse tout à fait plausible a été faite : le déplacement chimique des protons reste le même qu'ils soient liés à un ^{12}C ou un ^{13}C.

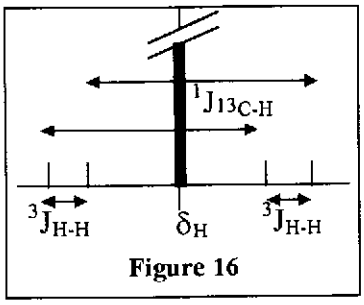
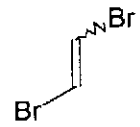


Figure 16

La figure suivante résume tous les faisceaux de renseignements concordants qui nous ont conduits à cette conclusion :



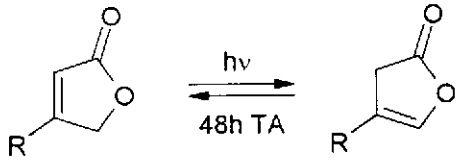
68% *cis*
32% *trans*

	***trans*-11**	***cis*-11**
CPG	t_r= 4,2 min	t_r= 4,8 min
RMN ^{13}C	δ_{calc}= 109,1 ppm δ_{obs}= 107,7 ppm	δ_{calc}= 115,4 ppm δ_{obs}= 114,0 ppm
RMN ^{1}H	$^{3}J_{H\text{-}H}$= 12,8 Hz	$^{3}J_{H\text{-}H}$= 5,1 Hz

Figure 17

2.) Analyse de la réaction de photochimie

Au début de notre étude, cette réaction de couplage avec le dibromoéthylène **11** a montré des résultats encourageants avec **5** ou **8** (Équation 41 ; X : Br ; R : CO_2Me, CO_2H). Malheureusement, en désirant renouveler ces essais, les résultats se sont avérés variables. En augmentant le temps d'irradiation, un déplacement de la double liaison a été observé.



5 R : CO_2H 1 / 1,3
8 R : CO_2Me 1 / 1 ,2

Équation 43

A ce stade, les essais d'élimination aux résultats prometteurs nous ont engagés à poursuivre et à mieux comprendre ce phénomène.

Les puretés de **5** ou de **8** ne sont pas à mettre en doute. Des essais menés avec des produits plusieurs fois recristallisés n'ont pas conduit à des résultats reproductibles. La lampe UV utilisé ayant toujours été la même, seul l'acétate d'éthyle peut être mis en cause. Ce solvant peut présenter certaines impuretés. En distillant ce dernier, la réaction a toujours donné des résultats négatifs. Nous avons donc pensé qu'une impureté favorisait la réaction. La concentration d'un litre d'acétate d'éthyle a donné 260 mg de résidu analysé par RMN : un mélange de phtalates. Ce type de molécules est connu pour ses propriétés de photosensibilisateur. En utilisant de l'acétate d'éthyle distillé et en rajoutant de la benzophénone, nous avons toujours observé la disparition des réactifs, **82** et **85**, avec la formation supposée des composés cyclobutaniques dibromés. Dans les mêmes conditions, l'alcool **83** n'a jamais réagi. La présence d'un second groupement électroattracteur semble être nécessaire : ce dernier change les niveaux d'énergie de la double liaison.

D. Eliminations réductrices

L'élimination réductrice des deux chlores s'est avéré extrêmement difficile : Zn°, Zn°/Cu°, $Ni(PPh_3)_4$ / Zn°[32], Mg°, dans divers solvants, THF, MeOH, AcOH, Ac_2O, toluène. Le plus souvent aucune évolution n'est observée, sinon un spectre de RMN ^1H plus compliqué est obtenu. Seuls les produits de couplage obtenus à partir de **5** ont conduit à un peu de composé souhaité, dans le toluène avec du zinc activé à 100°C. Sur les deux étapes, le rendement est de *13%*, après recristallisation.

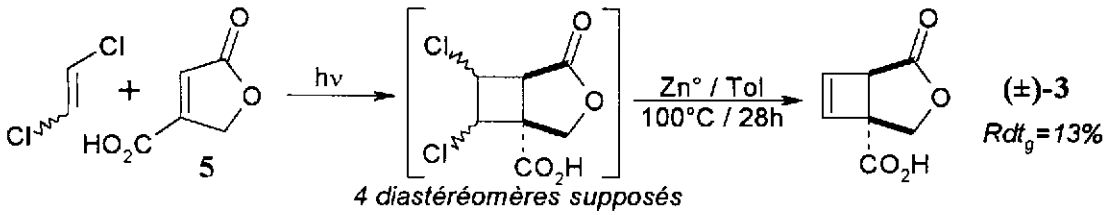


Schéma 86

L'élimination réductrice des deux bromes est beaucoup plus aisée : zinc activé (2 éq.) dans le THF, au reflux pendant 15-30 min. Le rendement en produit brut est relativement bon (*70-80%*). Ce dernier est pollué par le photosensibilisateur ajouté dans la première étape et par d'autres composés de nature inconnue. Pour des raisons liées à la purification, l'ester a donné les meilleurs résultats.

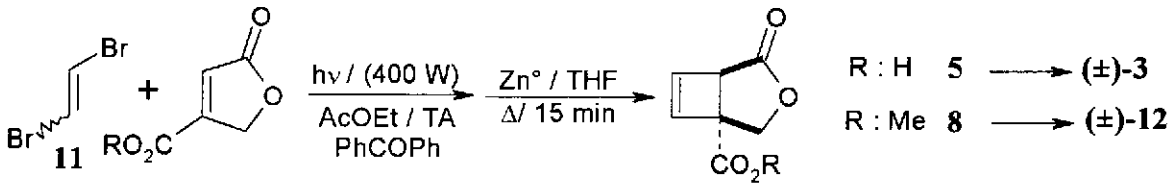


Schéma 87

Composé de départ	Etape de photochimie	Etape d'élimination	*Rdt$_g$ (%)*
R : H **5** → (±)-**3**	**11** (2 éq.) 15 h	Zn° (2 éq.) / THF	*28%*
R : Me **8** → (±)-**12**	Ph_2CO (5%)		*61%*

Tableau 6

Les rendements globaux ne sont pas très satisfaisants. Malheureusement, tous nos efforts pour les améliorer se sont montrés vains.

Nous avons réalisé le passage de **(±)-12** à **(±)-3** en effectuant la saponification des deux fonctions ester au moyen de lithine suivie de lactonisation en milieu acide. Les rendements ne dépassent pas *65%* en produit isolé.

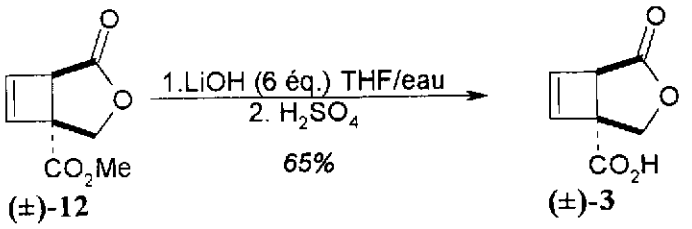


Schéma 88

E. Conclusion

Nous avons mis au point une synthèse d'un cyclobutène trisubstitué en 6 étapes avec un rendement global de *35%*.

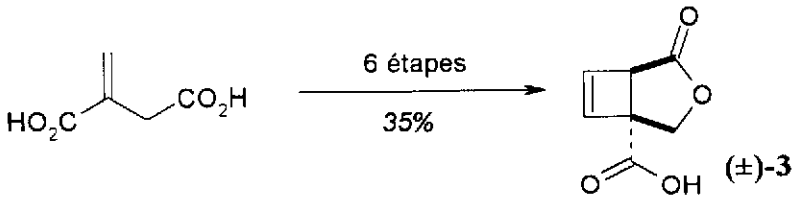
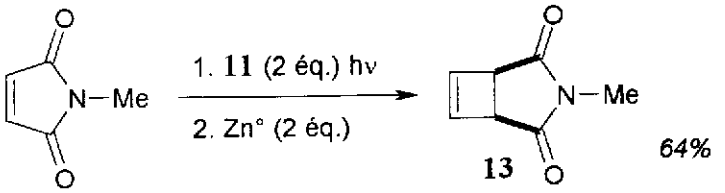


Schéma 89

Nous avons tenu notre cahier des charges qui était d'utiliser des composés peu onéreux et sans employer l'acétylène. Trois étapes ont été nécessaires pour préparer le précurseur pour l'étape photochimique. Cette étude semble montrer qu'un composé insaturé conjugué peut conduire à un cyclobutène.

Afin de vérifier si les deux étapes (le couplage photochimique avec le dibromoéthylène **11** et l'élimination réductrice) peuvent être réalisées sur un composé insaturé fortement conjugué, nous avons testé la *N*-méthylmaléimide. Le composé **13** est obtenu avec un rendement de *64%* ce qui semble montrer que ces deux étapes peuvent conduire relativement facilement et sans danger à un cyclobutène.



Équation 44

Chapitre II
Synthèse de ligands chiraux dérivant de l'anhydride cyclobuténique

Depuis le drame de la thalidomide, la synthèse asymétrique a connu un essor spectaculaire. Un principe actif ne peut aujourd'hui être commercialisé qu'après avoir effectué la synthèse des deux antipodes et testé chacun d'entre eux. De plus les normes ISO imposent des méthodes fiables et précises de mesure des excès énantiomériques.

La synthèse asymétrique fait l'objet d'un grand nombre de parutions traduisant le grand nombre de méthodes. Nous ne présenterons aucun résumé concernant la préparation de composés optiquement actifs. Seul quelques rappels sur les réactions enzymatiques appliquées à des composés méso seront effectués. En revanche, nous présenterons une analyse concernant la détermination des excès énantiomériques.

I. Méthodes de mesure des excès énantiomériques

On est parfois moins attentif à la mesure précise des excès énantiomériques qu'à la qualité des synthèses, alors qu'il s'agit pourtant d'un problème essentiel.

La mise au point d'une méthode de mesure d'excès énantiomérique implique l'utilisation du composé à étudier sous forme racémique. Concernant les méthodes chromatographiques ou spectrales, la méthode n'est considérée comme valable que si les deux signaux correspondants aux deux énantiomères sont suffisamment séparés (facteur de résolution : R>1,5).

A. Mesure du pouvoir rotatoire

Emil Fischer (lauréat du prix Nobel de chimie 1902) a découvert la différenciation des molécules chirales non racémiques par leur activité sur la lumière polarisée. Chaque molécule chimiquement et énantiomériquement pure est caractérisée par un pouvoir rotatoire spécifique à une longueur d'onde, à une température et dans un solvant à une concentration donnée. Toute ces précisions ne sont pas vaines car elles donnent la limite de cette méthode. Concernant la

température, la longueur d'onde et la concentration, on peut penser les maîtriser indépendamment de la façon utilisée pour préparer le composé à étudier. Concernant la pureté, la garantie n'est pas absolue. Une impureté non optiquement active aura un effet de diluant chimique et induira une erreur minorant l'excès énantiomérique réel. Optiquement active, elle faussera encore plus le calcul et donc l'excès (par majoration ou minoration). Enfin, une limite encore plus grande est qu'il faut connaître le pouvoir rotatoire spécifique de la molécule synthétisée. Malgré ces réserves, cette technique est encore utilisée dans des travaux récents[33].

B. Résonance magnétique nucléaire

La résonance magnétique nucléaire peut permettre de calculer des rapports diastéréomériques et non des rapports énantiomériques. Il faut donc créer des entités diastéréomères n'ayant pas tout à fait les mêmes signaux en RMN. Plusieurs possibilités sont offertes par cette technique, notamment sur le choix du noyau ou sur la formation des entités diastéréomères.

Les noyaux les plus étudiés sont le proton ^{1}H (pour son abondance isotopique et son rapport gyromagnétique favorable), le fluor ^{19}F (pour la simplicité de lecture des spectres, l'étendue de sa gamme spectrale) et le carbone ^{13}C (dans certains cas bien précis). Si les deux diastéréomères ont des signaux trop semblables, l'utilisation de solvants deutériés autres que $CDCl_3$ tels que le benzène d_6 ou encore mieux le DMF d_7, peuvent permettre un meilleur éclatement des signaux (effet ASIS : Aromatic Solvant Induced Shift).

On trouve des cas où, afin de simplifier le spectre, des découplages sont effectués, soit par irradiation sélective et enregistrement de la fid sur le canal ^{1}H, soit par découplage des protons et enregistrement sur les canaux ^{13}C ou ^{19}F. Or, dans l'absolu, si aucune précaution supplémentaire n'est prise, la mesure des excès diastéréomériques, et donc par corrélation le calcul des excès énantiomériques sont faux : les exaltations n.O.e doivent être prises en compte. Ces dernières peuvent ne pas être exactement identiques pour les deux diastéréomères. Pour la mesure sur des hétéroatomes, il est préférable d'utiliser des séquences impulsionnelles *gate inverse*. Ce type de séquence permet un découplage (simplification de lecture) sans transfert n.O.e. (RMN quantitative).

a) Formations de complexes diastéréomères

La formation de complexes diastéréomères est l'une des méthodes les plus utilisées pour la détermination des excès énantiomériques d'alcools, d'amines, d'acides, de cétones, d'aldéhydes ou bien encore de sulfoxydes. Un réactif chiral forme des complexes diastéréomères avec les deux énantiomères. Dans de nombreux cas, ces deux complexes ont des spectres quelque peu différents. Le noyau étudié est quasi uniquement le proton. Pour les molécules dont le centre stéréogène est proche d'une fonction acide carboxylique, la (*S*)-(-)-α-méthylbenzylamine (2 éq.) est souvent utilisée. Pour celles qui possèdent une fonction polaire, les réactifs employés sont dans une grande majorité des dérivés de complexes optiquement actifs de sels de lanthanide ($Eu(hfc)_3$, $Pr(tfc)_3$,

$Yb(hfc)_3$)). Notons que les dérivés de l'europium décalent les signaux vers les champs faibles alors que ceux du praséodyme décalent les signaux vers les champs forts.

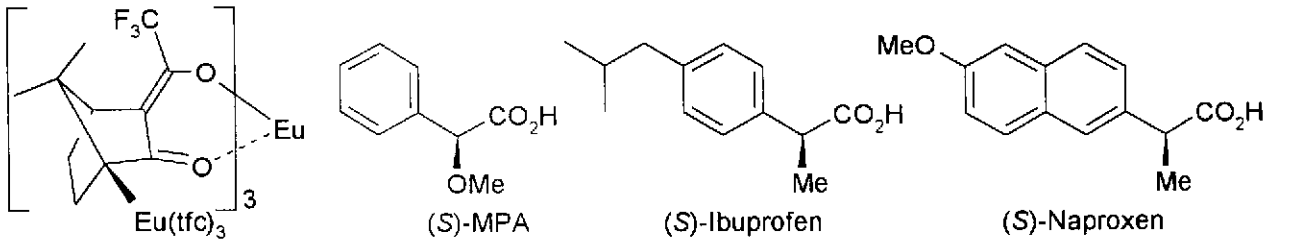


Figure 18

Pour les sulfoxydes, l'emploi d'acides optiquement actifs est préconisé[34]. Le (*S*)-MPA relativement onéreux peut être avantageusement remplacé par des composés commerciaux (anti-inflammatoires) tels que le Naproxen® ou l'ibuprofen®.

Ces méthodes ont l'avantage d'être très rapides et de n'engager que très peu de produit (entre 1 à 5 mg), mais présentent un certain nombre d'inconvénients :

- la précision de la méthode ne peut dépasser 2 à 3% dans les meilleurs cas.
- La présence sur le spectre de signaux des autres noyaux de la molécule ou du réactif peut induire une impossibilité de lecture ou une imprécision plus grande.

C. Synthèses de diastéréomères stables

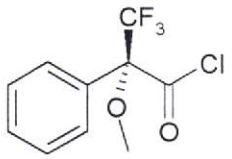
La synthèse de dérivés diastéréomères stables (MB') est aussi souvent utilisée mais induit une étape supplémentaire qui peut diminuer la précision :

$$\begin{matrix}(R)\text{-M}\\(S)\text{-M}\end{matrix} + (R)\text{B} \longrightarrow (R,R)\text{-MB}' + (S,R)\text{-MB}'$$

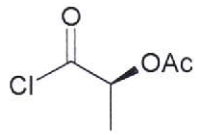
Équation 45

La méthode ne peut être validée que si la conversion de la molécule à analyser (M) est totale : on évitera ainsi toute discrimination cinétique. Rien ne prouve que la vitesse de (*R*)-B sur (*R*)-(M) soit la même que celle de (*R*)-B sur (*S*)-(M). Si la réaction n'est pas totale, le rapport des deux diastéréomères ne sera pas identique au rapport des deux énantiomères. Ces diastéréomères sont ensuite analysés par RMN ^{1}H, ^{19}F, très rarement ^{13}C.

Le réactif énantiomériquement pur est souvent très coûteux. Le chlorure de l'acide de Moscher, a l'avantage de créer des diastéréomères analysable en RMN ^{1}H, ^{19}F ou ^{13}C. Notons que d'autres "réactifs pour la RMN" ont été développés. C'est le cas de dérivés de l'acide lactique très bon marché[35].



(*S*)-(+) chlorure de l'acide de Moscher



(-)-31

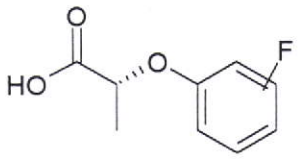


Figure 19

Il est bon de préciser que ces mêmes diastéréomères peuvent être étudiés par chromatographie pourvue d'une colonne à phase achirale. Cela était d'ailleurs le but premier de l'utilisation de **(-)-31**. Les méthodes chromatographiques ne sont pas suffisantes pour donner la configuration absolue du diastéréomère majoritaire (en absence de corrélation chimique ou d'étude par diffractions de rayons X). Il se développe des méthodes de déterminations de configurations basées sur l'ordre de déplacements chimiques des signaux correspondant aux deux diastéréomères[36]. Ces méthodes sont validées par des mesures empiriques effectuées sur un très grand nombre de composés.

D. Chromatographie en phase chirale

a) La chromatographie liquide

La chromatographie liquide présente beaucoup d'avantages. Elle est très précise (± 0,5%) mais est dépendante du matériel présent, notamment du type de détecteur. Le plus couramment utilisé est un détecteur UV. Les détecteurs réfractométriques ne sont pas toujours très sensibles. Le composé à étudier doit donc absorber à une longueur d'onde (UV) où n'absorbent pas les solvants d'élution. La présence de groupements, insaturés ou conjugués, est alors un élément favorable. Cette méthode a l'avantage de s'appliquer à un très grand nombre de molécules.

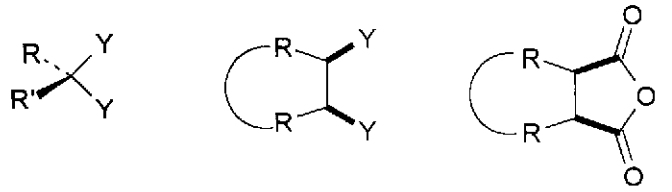
b) La chromatographie gazeuse

La chromatographie gazeuse est la méthode la plus précise (± 0,1%). La mise au point de la méthode est relativement rapide. Le grand choix de colonnes à phase stationnaire chirale aujourd'hui offert, en fait une méthode de choix pour déterminer l'excès énantiomérique directement par simple intégration. De plus la sensibilité des détecteurs (FID) utilisés dans ce cas n'implique pas la présence de groupements particuliers sur la molécule. La seule limitation est la tenue en température de la molécule : elle doit être stable pendant le temps d'analyse aux températures utilisées (injecteur et four). Elle s'applique donc plutôt aux petites molécules.

II. Asymétrisation enzymatique de composés *méso* prochiraux

Les réactions enzymatiques sur des composés *méso* (prochiraux) se différencient des réactions de dédoublement cinétique enzymatique. Le rendement en un produit énantiomériquement enrichi n'est pas limité à *50%*. Le composé *méso* doit comporter deux fonctions chimiques réactives : l'une étant pro*S* et l'autre pro*R*. La réaction sur tel ou tel groupement énantiotopique conduira aux composés *S* ou *R*. Il existe globalement trois grands types principaux de réactions enzymatiques

appliquées à des composés *méso* : l'hydrolyse de diesters d'alkyle, l'hydrolyse de diacétates et l'acylation de diols. Voici quelques types de composés *méso* ayant été étudiés comme substrats enzymatiques[37d].



Y : CO_2Me, CO_2Et, CH_2OAc, CH_2OH

R, R' : alkyles, aryle avec éventuellements des fonctions oxygénées : $OSiR_3$, OtBu, OBn...

Figure 20

A. Origine de l'énantiosélectivité enzymatique

Une enzyme (masculin ou féminin[37b]) est une protéine formée d'acides aminés naturels. Il s'agit donc d'une macromolécule chirale. Le site réactionnel de l'enzyme (poche) est par conséquent une cavité tridimentionnelle d'architecture définie. L'intérieur de cette poche peut être subdivisé en plusieurs parties (site réactif, site hydrophile, site hydrophobe...). Il n'est alors pas étonnant qu'une molécule (substrat) s'insère de manière spécifique en fonction de la polarité, des volumes stériques des différentes parties de la molécule. Le substrat se fixerait (de manière non covalente) grâce à trois points d'attache dans l'enzyme. Ces spécificités d'interactions stériques et dipolaires font que de façon majoritaire une des deux fonctions (énantiotopiques) s'insère plus spécifiquement dans ce site réactionnel. La réaction sur cette fonction est par conséquent plus rapide que sur la seconde qui s'insère moins facilement. Ces rapports de constantes de vitesse se traduisent macroscopiquement par l'obtention des deux énantiomères dans un certain rapport (ee).

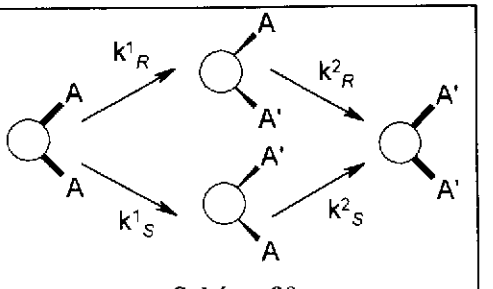
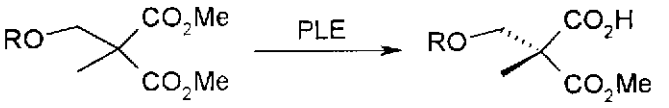


Schéma 90

Certaines enzymes ont été analysées par diffraction de rayon X[38]. La poche peut être connue avec exactitude. La comparaison de résultats sur différents substrats a permis de créer des modèles simplifiés. En s'appuyant sur ces études, les excès énantiomériques de certains type de substrats peuvent être améliorés en jouant sur la taille de certains groupements protecteurs[38a,f].



R	Rdt (%)	ee (%)
Me	*86*	26
*t*Bu	*90*	95

Équation 46

B. Mécanisme général[39a]

Une grande partie des estérases (PLE) et les lipases sont des "sérines hydrolases". Le groupement hydroxyle d'un résidu sérine agit comme nucléophile sur un carbone électrophile (ester d'alkyle, de vinyle,

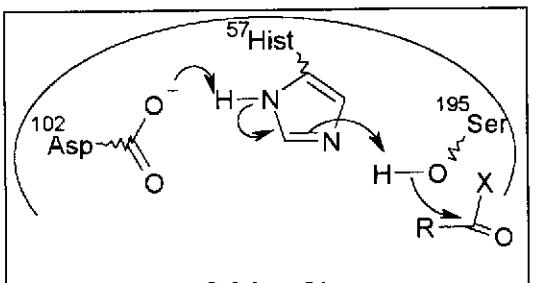


Schéma 91

anhydride). Deux autres résidus interviennent dans une réaction en cascade. La fonction carboxylate (pH 7) d'un résidu acide aspartique réagit sur l'hydrogène acide du noyau pyrazole d'un résidu histidine. Ce dernier, à son tour active la nucléophilie du résidu hydroxylé sérine. La réaction étant réversible, l'attaque nucléophile d'un hydroxyle (R-OH, H-OH) régénère l'enzyme (catalytique).

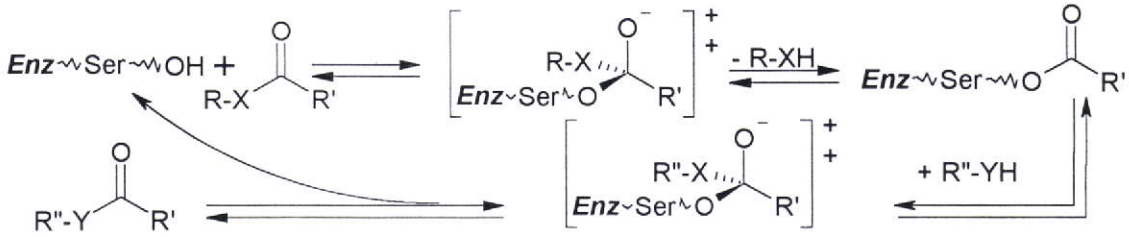


Schéma 92

Ce mécanisme très général s'applique à l'alcoolyse (Y : O) d'anhydrides (R-X : R'"CO-O), à l'hydrolyse (Y : O ; R" : H) d'esters d'alkyle (R-X : OMe, OEt) d'acétates (X : O ; R' : Me), mais aussi à l'acylation (ex. acétate de vinyle : R' : Me ; R-X : CH_2=CH-O) de diols (Y : O). Nous voyons dans ce schéma que les réactions sont sous équilibre. Une façon de déplacer favorablement cet équilibre est de travailler avec des esters d'énol. L'énol libéré (- R-XH), évolue spontanément vers une forme cétonique ou aldéhydique qui ne peut plus jouer le rôle de nucléophile dans la réaction réversible.

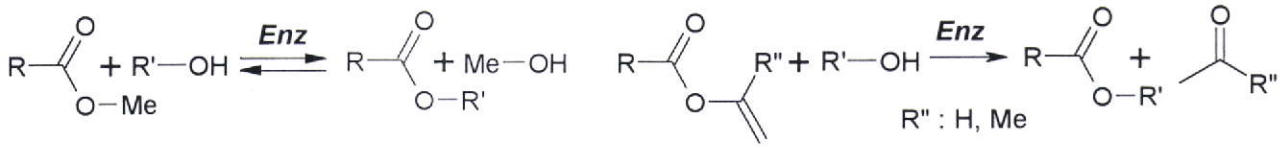


Schéma 93

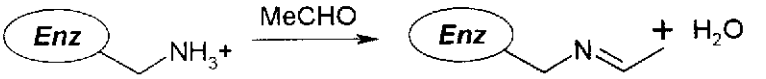
C. Paramètres importants

Le paramètre le plus important concernant les réactions d'hydrolyse est l'enzyme : provenance et pureté. Il est difficile de jouer sur d'autres paramètres expérimentaux en ce qui concerne les réactions en milieu aqueux (hydrolyse). En ce qui concerne les réactions d'acylations de diols et d'hydrolyse d'anhydrides, le milieu réactionnel étant organique, certains paramètres peuvent influencer avoir une influence sur les résultats (rendement, excès énantiomérique).

a) Influence du milieu réactionnel

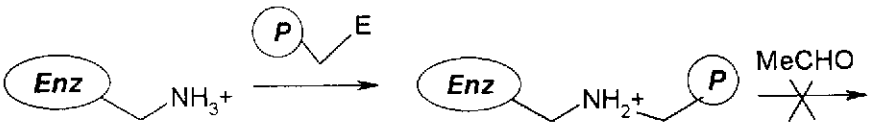
Le milieu réactionnel peut "dénaturer" l'enzyme.

L'utilisation d'acétate de vinyle[39b] comme agent acylant, libère de l'acétaldéhyde, apte à réagir avec les amines des résidus lysine pour former des bases de Schiff. La disparition de la charge positive modifie la structure quaternaire de l'enzyme. Son activité peut ainsi en être affectée. Deux solutions ont été apportées. L'acétate de vinyle peut être remplacé par l'acétate d'isopropényle. L'acétone libéré est moins électrophile et moins réactive. Fadel a aussi suggéré l'ajout d'une quantité minime de NEt_3. Un milieu légèrement basique peut défavoriser la formation des imines.



Équation 47

Enfin, une dernière possibilité est la fixation de l'enzyme sur (dans) un support inerte : polymère, célite[39c].



Équation 48

L'emploi de solvants inertes (TBME) peut avoir un effet bénéfique sur la réaction car le milieu réactionnel est moins apte à réagir avec l'enzyme.

b) Température

Plusieurs équipes (dont la nôtre) ont montré que la réaction menée à basse température[39d] (particulièrement avec la PFL) donne de meilleurs résultats.

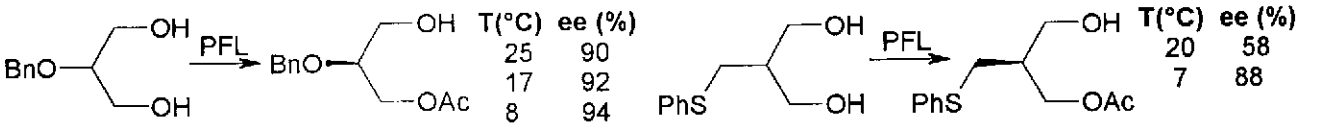


Schéma 94

III. Présent travail

A. Projet initial et analyse des choix possibles

A l'origine, le projet était la synthèse du diol trans *primaire cyclobuténique de symétrie C_2, **14**, avec un haut excès énantiomérique. Cette molécule est destinée à être utilisée comme ligand chiral en induction et catalyse asymétrique.*

Nous aborderons les différentes voies étudiées et la façon dont les échecs rencontrés ont fait évoluer le projet vers la synthèse d'une bibliothèque de ligands cyclobutaniques et cyclobuténiques.

Le composé de départ a été l'anhydride cyclobuténique, **2**. Ceci impose deux étapes-clés quelle que soit la voie de synthèse retenue : épimérisation et préparation d'un énantiomère. Les deux voies de synthèses résultent de l'ordre de ces deux étapes clés. Le schéma rétrosynthétique suivant résume les deux possibilités :

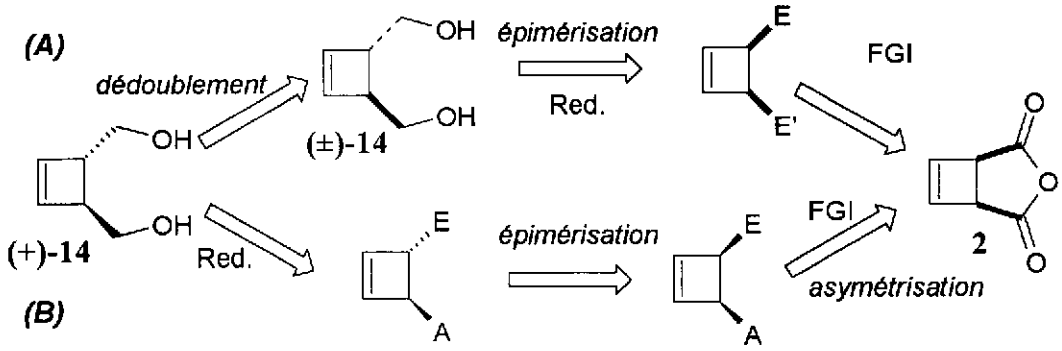


Schéma 95

La voie de synthèse *(A)*, qui place l'étape d'épimérisation en premier, implique une étape de dédoublement d'un mélange racémique. La voie ***(B)***, amenant l'épimérisation à un stade plus avancé de la synthèse permet un choix plus large concernant la préparation du composé optiquement actif.

Les deux voies ont été étudiées.

B. Epimérisation - dédoublement

a) Préparation du diol *trans* racémique, (±)-14

Afin de préparer le diol *trans* racémique, **(±)-14**, nous avons opté pour la méthode de Jung & Sledeski[16a]. Aucune précision expérimentale n'est fournie. Le mélange d'hémiesters, **(±)-16/(±)-17**, a été préparé par une réaction tandem sur **2** : méthanolyse/épimérisation, par action du méthylate de sodium dans le méthanol.

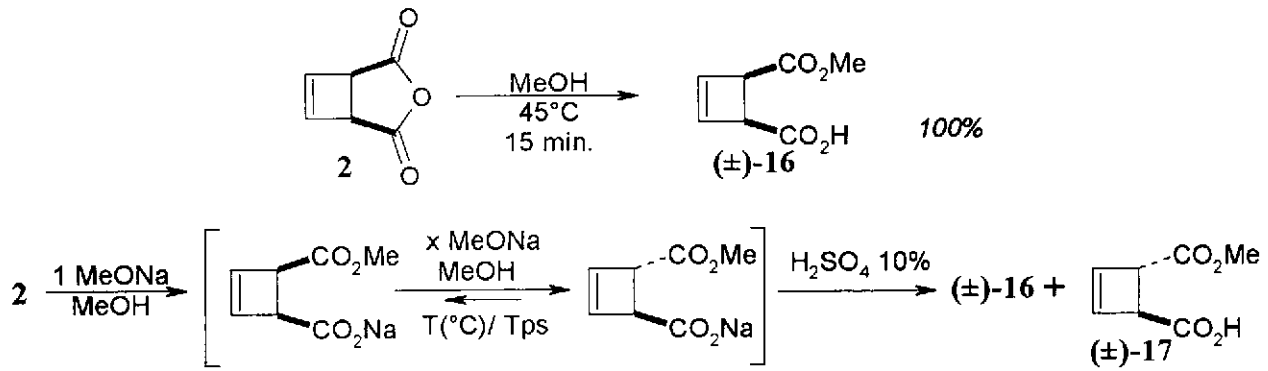


Schéma 96

L'équilibre thermodynamique étant long à atteindre, nous avons fait varier le temps de réaction, le nombre d'équivalents de méthylate de sodium, et la température.

Entrée	MeONa (éq.)	T (°C)	t (j.)	**16 / 17**	*Rdt (16 + 17)*
1	1	TA	2	1 / 1,6	*94 %*
2	3	TA	2	1/ 2	*93 %*
3	3	TA	10	1 / 6,5	*96 %*

Entrée	MeONa (éq.)	T (°C)	t (j.)	**16 / 17**	*Rdt (16 + 17)*
4	3	40	2	dégradations	*0 %*
5	10	TA	5	1 / 6*	*92 %**

* : apparition d'impuretés non séparable dans le mélange réactionnel brut (7-12%)

Tableau 7

Le meilleur résultat est obtenu à TA, après 10 jours avec 3 équivalents de méthylate de sodium. Afin d'améliorer ces résultats (temps de réaction, rapport *cis/trans*), une autre approche a été envisagée. Le diester de méthyle *méso* **18** est plus rapide à épimériser grâce au nombre d'hydrogènes épimérisables et au caractère plus acide des protons en α des esters.

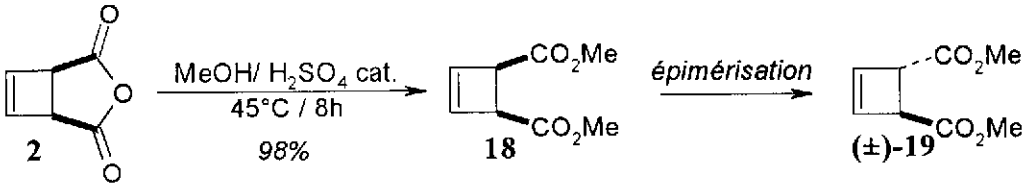


Schéma 97

Différentes conditions d'épimérisations (bases) ont été employées.

Entrée	Méthode	**18 / 19**	*Rdt (18 + 19)*
1	MeONa / MeOH	1 / 2,1	*86 %*
2	DBU (2 éq.) / CH_2Cl_2 / TA / 7 j.	1 / 2,1	*95 %*
3	DBN (1 éq.) / CH_2Cl_2 / TA / 5 j.	1 / 2,1	*71 %*
4	DABCO (3 éq.) / CH_2Cl_2 / TA / 5 j.	1 / 0	*95 %*
5	LDA (1 éq.) / THF/ -78°C/ 30 min	1 / 1,3	*82 %*

Tableau 8

Les bases permettant d'atteindre l'équilibre thermodynamique fournissent le même rapport **18 / 19**. Cependant avec des bases plus fortes, telles que le méthylate de sodium et le LDA, le rendement est moins élevé car apparaissent des produits plus polaires éliminés par chromatographie. Le DABCO n'est pas assez basique pour arracher ce proton.

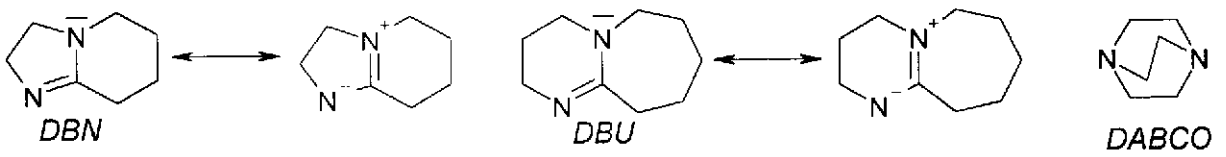


Schéma 98

En augmentant l'importance stérique du groupement alkyle des esters, nous pensions obtenir un meilleur résultat. Comme les diesters de tertiobutyle ne sont pas accessibles[59b], les diesters d'isopropyles ont été préparés. En employant les conditions d'épimérisation avec le DBU, le rapport **20 / 21** atteint 1 / 4,5 avec un rendement du même ordre de grandeur (92%)

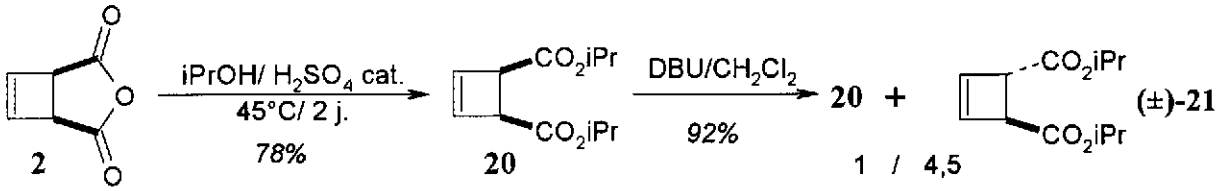


Schéma 99

Cependant ces trois voies ne peuvent être comparées qu'après réduction et purification par chromatographie sur gel de silice : il existe dans le diol *cis* **22** une liaison hydrogène le rendant moins polaire que son homologue *trans* **14**.

Cette liaison hydrogène, quand elle existe, permettra de purifier un mélange cis trans.

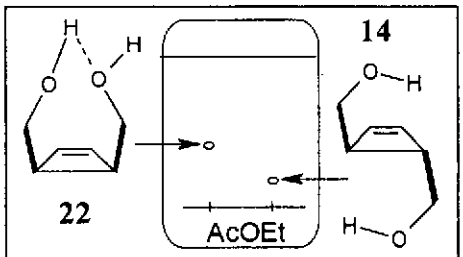
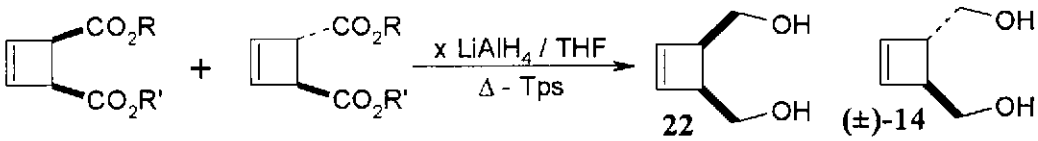


Figure 21



Équation 49

Entrée	R, R'	*cis / trans*	$LiAlH_4$ (éq.)	t (h)	Rdt (**22**)	Rdt (**14**)
1	R=H ; R'=Me	**16 / 17** 1 / 6,5	3	24	*12 %*	*79%*
2	R=R'=Me	**18 / 19** 1 / 2,1	2	1/2	*29 %*	*57 %*
3	R=R'=iPr	**20 / 21** 1 / 4,5	2	1/2	*16 %*	*74 %*

Tableau 9

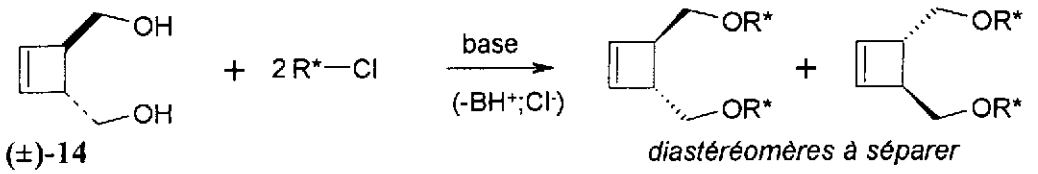
Nous voyons ainsi, que la voie en deux étapes est la plus avantageuse.

Entrée	Méthode	Rdt_g (**14**)
1	1) MeONa / MeOH ; 2) $LiAlH_4$	*76 %*
2	1) MeOH/ H^+ cat ; 2) DBU/ CH_2Cl_2 ; 3) $LiAlH_4$	*53 %*
3	1) iPrOH/ H^+ cat ; 2) DBU/ CH_2Cl_2 ; 3) $LiAlH_4$	*53 %*

Tableau 10

b) Tentatives de dédoublement chimique

Le dédoublement cinétique par acylation enzymatique de **(±)-14** n'a pas été tenté à cause de la trop grande complexité de l'étude. Nous nous sommes tournés vers un dédoublement chimique.



Équation 50

L'utilisation de dérivés du menthol est souvent préconisée. Notre choix s'est porté sur un chlorocarbonate et des chlorures d'acides. Nous avons aussi utilisé des dérivés de l'acide lactique (*cf.* 2nde Partie Chapitre II II.C.b)1.)).

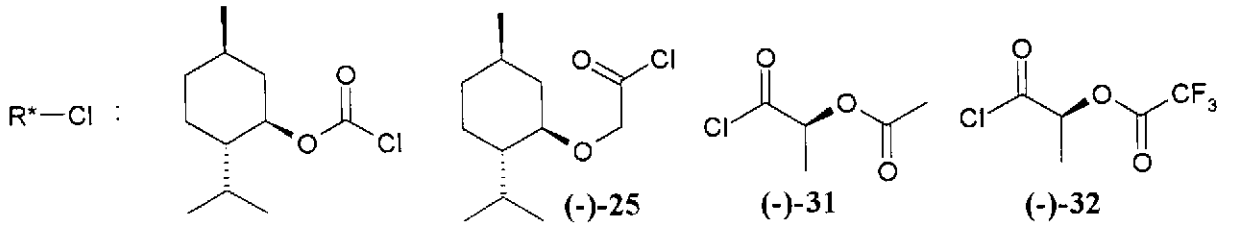


Figure 22

Le chlorocarbonate de (-)-menthyle est commercial[40]. **(-)-25**, est préparé en deux étapes[41].

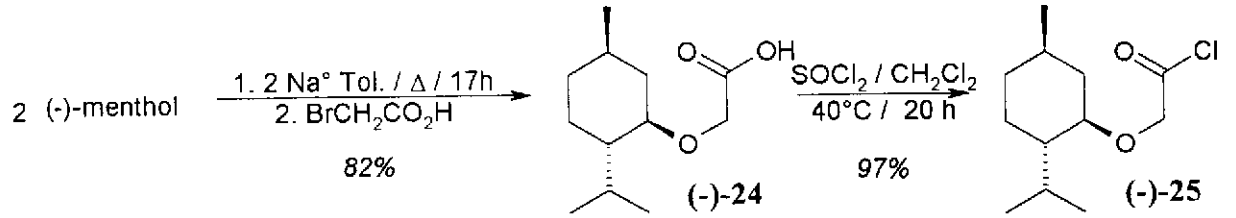


Schéma 100

Ces dérivés énantiomériquement purs sont ensuite mis à réagir avec le diol racémique selon des protocoles classiques d'estérification ou de synthèse de carbonates : on obtient des diastéréomères. Avec les chlorures d'acides (**25**, **31**, **32**) le mélange de diastéréomères est obtenu sans techniques lourdes de purification (*88-96%*). Avec le chloroformiate de menthyle, le rendement en mélange de diastéréomères est de *69%* après purification sur gel de silice. On observe un excès diastéréomérique non nul (r.d.=62/38). Par contre dans le cas des chlorures d'acide, ce rapport est de 50/50. Ce fait ne laisse pas entrevoir d'enrichissement assez notable qui serait source de dédoublement cinétique. Ces diastéréomères n'ont pas montré de différences de comportement que ce soit sur gel de silice (même Rf) ou par cristallisation. Il n'ont pu être séparés.

Au vue de ces résultats décevants, cette voie a été abandonnée.

C. Asymétrisation - épimérisation

Cette voie a déjà fait l'objet d'une étude par Jung & Sledeski[16a]. Cependant à cause de l'excès énantiomérique trop modeste, nous n'avons pas utilisé la même réaction pour préparer l'hémiester **16**. Des méthodes employant la quinine et la quinidine ont donné des résultats décevants. Les excès énantiomériques ont été déterminés par RMN ^{1}H après ajout de 2 équivalents d'(-)-α-méthylbenzylamine.

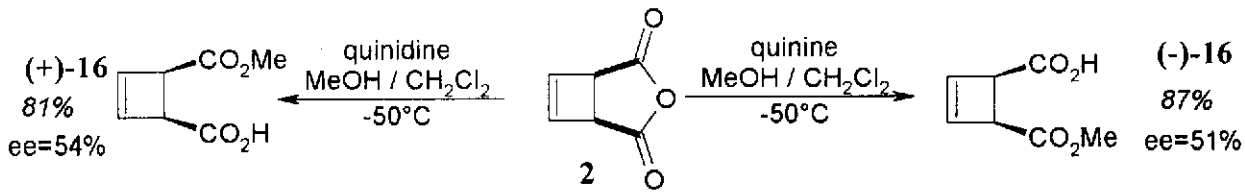


Schéma 101

Notre choix s'est alors porté sur l'acylation enzymatique du diol cis méso, 22, acylation déjà décrite par Harvey & Crout[27].

a) Préparation du monoacétate racémique

Le diol *méso* **22** est préparé par réduction de l'anhydride **2** avec un excellent rendement. La monoacétylation a été réalisée avec un équivalent d'anhydride acétique et un équivalent de pyridine. On obtient un mélange de diol de départ, **22**, de monoacétate désiré, (±)-**26**, et de diacétate, **28**. Le rendement en produit isolé après chromatographie sur gel de silice n'est que de *36%*.

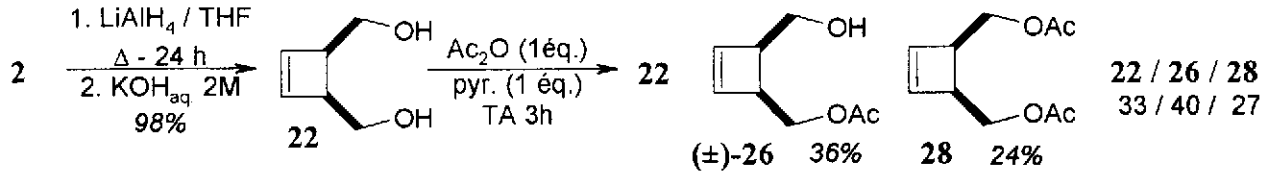


Schéma 102

b) Préparation du monoacétate énantiomériquement enrichi

Les résultats décevants de nos premiers essais d'acylation enzymatique selon la méthode d'Harvey & Crout[27] nous ont tout d'abord amenés à mettre en cause la technique de détermination des excès énantiomériques.

1.) Etude de la mesure des excès énantiomériques

L'ajout de 0,5 éq d'Eu(hfc)$_3$ (ou d'Eu(tfc)$_3$) permet effectivement de dédoubler certains signaux. Il s'agit des signaux du méthyle et d'un hydrogène allylique. Cependant pour ces deux signaux deux problèmes différents apparaissent. Les signaux des méthyles (OCOMe) sont effectivement séparés, mais se superposent à certains signaux du ligand chiral (1,5 éq.). Pour le second, aucun autre signal parasite n'apparaît, mais l'élargissement des pics rend l'intégration imprécise.

Pour ces raisons, nous avons décidé de changer de méthode. Nous avons fait de nombreux essais sur le mélange racémique.

Concernant les techniques RMN, nous avons étudié l'emploi de réactifs, non pas ceux de Moscher, mais des dérivés de l'acide lactique. Nous avons utilisé le lactate de lithium encore meilleur marché pour préparer (+)-**30**.

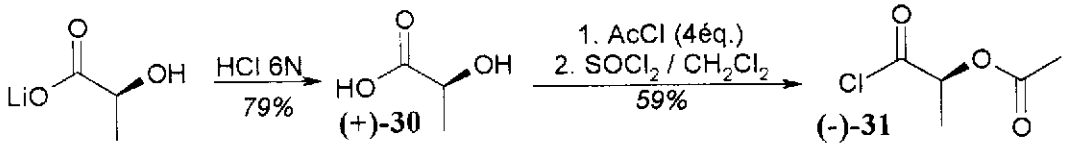
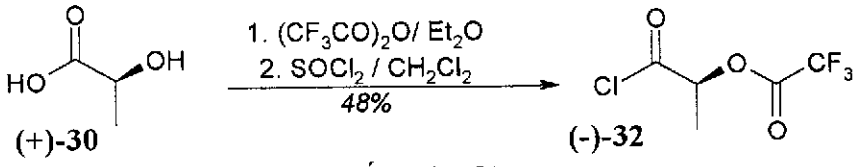


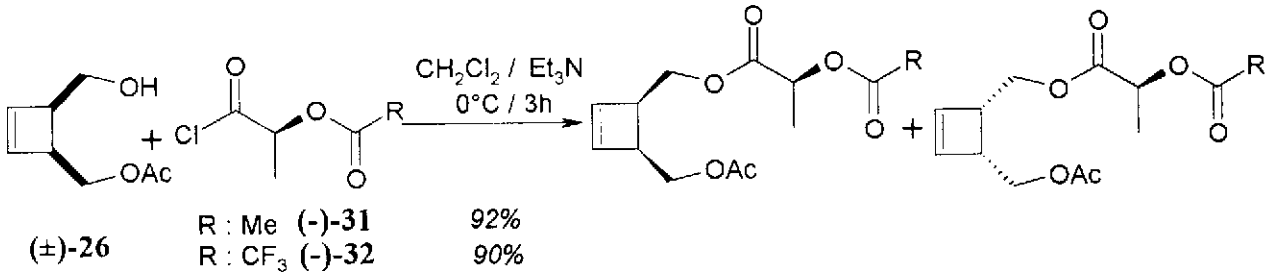
Schéma 103

Sur le même principe, nous avons préparé l'analogue trifluoroacétylé, **(-)-32**. Nous avons isolé le chlorure d'acide optiquement actif après distillation.



Équation 51

L'estérification est réalisée de manière classique entre un chlorure d'acide et un alcool. Les rendements très satisfaisants (*90-92%*) excluent toute discrimination cinétique.



Équation 52

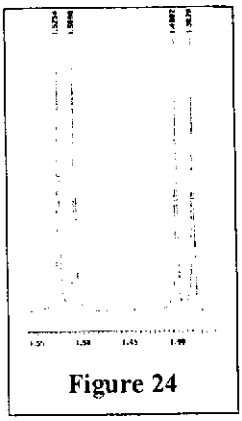


Figure 24

L'analyse des produits de couplage avec **(-)-31** par RMN dans $CDCl_3$ ne permet pas d'établir de rapport des deux diastéréomères (donc des deux énantiomères). L'enregistrement effectué dans C_6D_6 a laissé apparaître un dédoublement significatif des deux types de méthyle (*cf.* figure de gauche : 1,38 et 1,40 ppm ; 1,51 et 1,53 ppm), Effectuée sur le racémique, l'intégration a donné un rapport de 49,4 / 51,6 pour l'un des méthyles et de 48,9 : 51,1 pour l'autre, donc tout à fait acceptable.

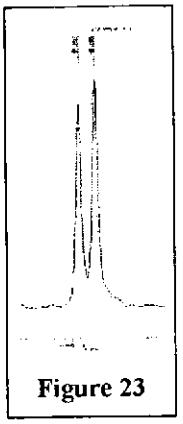


Figure 23

Qu'il soit enregistré dans $CDCl_3$ ou C_6D_6 sur le canal ^{19}F, le spectre du mélange d'ester obtenu par couplage de **(±)-26** avec **(-)-32** (R : CF_3) a montré un dédoublement des signaux (*cf.* figure de droite). La résolution n'est pas assez satisfaisante (R=1,45). Cependant, à l'aide d'un logiciel de déconvolution, la mesure de l'excès diastéréomérique semble tout à fait réalisable.

Les méthodes chromatographiques HPLC en phase chirale ont été étudiées. C. Hubert a étudié la possibilité de mesure directe de l'excès énantiomérique sur le dérivé silylé[3f]. En effet le monoacétate **(±)-26** n'a jamais donné de résultat (non détecté) à cause du type de détecteur alors présent au laboratoire (UV). Pour notre part, nous avons réalisé la transformation en dérivé benzoylé (±)-77, puis son analyse.

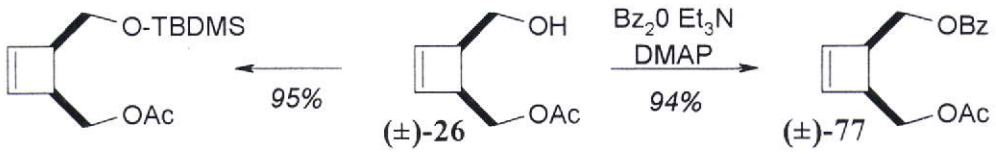
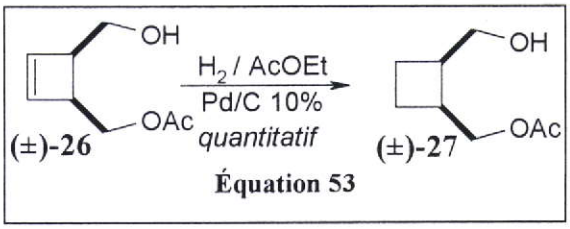


Schéma 104

Quel que soit le dérivé étudié, les colonnes utilisées n'ont conduit à aucune séparation .

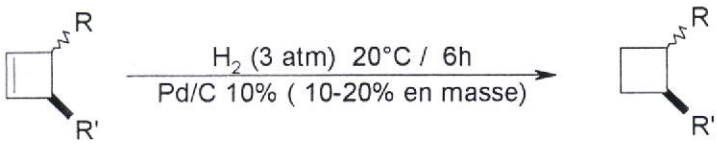
Enfin l'utilisation de la CPG a été envisagée, tout d'abord sur le **(±)-26**. Celui-ci n'a pas semblé être le bon candidat. Si un pic a été détecté (isotherme à 110°C t_R=76 min.), il était très large, pouvant résulter de la superposition des deux énantiomères, mais aussi des deux diènes résultant de l'ouverture électrocyclique (*cf.* 2nde Partie Chapitre IV). La température de l'injecteur n'a pu être descendue en dessous de 170°C (absence de signal).

Le composé a alors été hydrogéné en cyclobutane correspondant. Celui-ci a été analysé par CPG, et a donné un dédoublement très satisfaisant des deux antipodes (R=1,7, pour un temps d'analyse inférieur à l'heure). Vu la sensibilité du détecteur, une quantité minime de produit peut être engagée.



Équation 53

Nous avons ainsi mis au point une méthode de détermination des excès énantiomériques de **27** (et par là même, indirectement, de **26**), très fiable et très précise. L'étape supplémentaire n'est pas sujette à caution, très simple à mettre en œuvre, elle donne d'excellents rendements. Un protocole standard en est né permettant de passer d'une structure cyclobuténique à la structure cyclobutanique homologue.



Équation 54

C'est à ce stade du projet que la synthèse de cyclobutanes optiquement actifs a été intégrée au projet. Par la suite, sauf précisions contraires, tous les excès énantiomériques seront mesurés par CPG, soit sur le composé cyclobutanique correspondant, soit sur le cyclobutène si celui-ci le permet.

2.) Etude enzymatique

Suite à l'étude menée par Harvey et Crout, nous avons choisi d'utiliser la lipase de *Pseudomonas Fluorescens*, enzyme purifiée commercialisée par Aldrich.

(i) Hydrolyse enzymatique

Le diacétate **28** est préparé par diacylation du diol **22**, en employant le couple anhydride acétique pyridine. Son hydrogénation selon la méthode standard conduit à **29**.

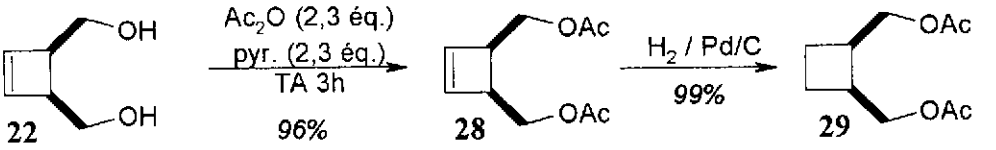
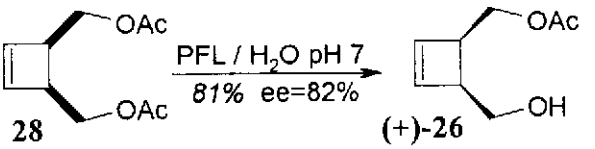
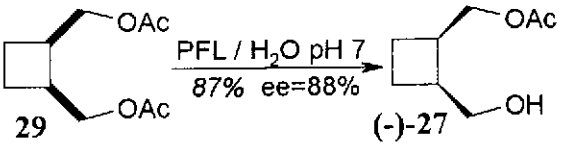


Schéma 105

Les hydrolyses ont été menées selon une technique éprouvée au laboratoire : une burette automatique controlée par un pH-stat. Une solution de NaOH 1M est additionnée à une solution de diacétate (ou diester de méthyle) en milieu tamponné pH 7. Une fois l'enzyme ajoutée, celle-ci hydrolyse des fonctions acétate, libérant une fonction alcool et un acide acétique. C'est cet équivalent d'acide acétique qui est neutralisé par la soude. La solution tampon sert à éviter que le pH ne devienne trop basique ou acide, milieu où l'enzyme n'est plus actif. Le volume et la concentration de la solution tampon sont choisis de manière à ce que celle-ci ne joue plus sont rôle modérateur après l'ajout d'un équivalent de soude. Le pH monte, l'enzyme n'est plus active, la réaction s'arrête d'elle même. Les résultats suivants ont été obtenus après avoir isolé les composés.



Équation 55



Équation 56

(ii) Acylation enzymatique

L'acylation enzymatique de **22** est décrite avec un rendement de 96 % et un excès énantiomérique de 88 % (entrée 1). En utilisant les conditions décrites nous avons obtenu les résultats de l'entrée 2. En faisant varier le temps de réaction, nous avons obtenu de meilleurs rendements mais des excès énantiomériques inférieurs (entrée 3). Notons la formation de diacétate **28**. Le rapport **22/26/28** est déterminé par intégration des signaux en RMN ^{1}H.

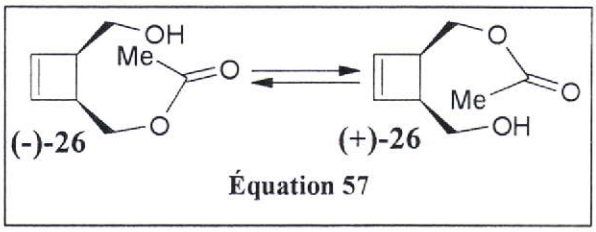
entrée	Conditions	temps	**22 / 26 / 28**	Rdt (**26**)	ee (%)
1[27]	AcOvin / PFL / TA	2 h	n.c.	*96 %*	88*
2	AcOvin / PFL / TA	2 h	23 / 72 / 5	*65 %*	86* (82**)
3	AcOvin / PFL / TA	3 h	4 / 85 / 11	*76 %*	76*
4[3f]	AcOvin / PFL / Et_3N / TA	2 h	n.c.	*66 %*	95**
5[3f]	AcOvin / PFL / Et_3N / TA	3 h	n.c.	*91 %*	71**

* : ee déterminé par CPG ; ** : ee déterminé par RMN ^{1}H avec $Eu(hfc)_3$

Tableau 11

C. Hubert a réussi à améliorer les excès en ajoutant une quantité très faible d'Et_3N (entrée 4). Cependant, une fois encore, en désirant augmenter le taux de conversion, l'excès chute (entrée 5). Elle remarque l'apparition de diacétate.

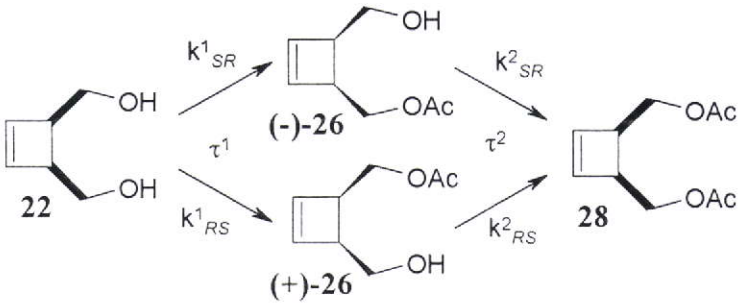
Par ailleurs, nous avons remarqué une racémisation de **(-)-26**. Celle-ci se produit en milieu concentré (apparition de **22** et **28**, l'ee passe de 86% à 71% après 17 j. à TA). Cette transestérification intramoléculaire est plus lente en solution dans l'éther mais plus rapide dans l'acétate d'éthyle, surtout si ce solvant n'est pas fraîchement distillé sur K_2CO_3 (AcOH cat.).



Équation 57

Nous avons aussi réalisé une série d'expériences en faisant varier la quantité d'enzyme, en remplaçant l'acétate de vinyle par l'acétate d'isopropényle, ou en réalisant les expériences avec un cosolvant inerte (TBME). Les résultats expérimentaux sont restés bien décevants (conversions et rendement faibles).

Nous avons été intrigués par le fait, rarement mentionné, que l'excès énantiomérique de **(-)-26** dépendait fortement du taux de conversion (τ). Nous avons mis à réagir dans les conditions réactionnelles d'acylation enzymatique, **(±)-26**, et stoppé la réaction après un taux de conversion de 30%. Le monoacétate **26** restant a été analysé par CPG. Il s'est avéré que le mélange était enrichi en faveur du monoacétate **(+)-26**. Cela signifie que le composé **(-)-26**, est un bon substrat pour subir une acylation sur son hydroxyle libre. De façon plus claire, la formation de diacétate par dédoublement cinétique enzymatique entraîne une perte de monoacétate **(-)-26** dans le milieu, donc un enrichissement en **(+)-26**. Ce fait très surprenant se conjugue avec la haute concentration en **(-)-26** lors de la monoacylation enzymatique. La chute d'excès énantiomérique de **(-)-26** en fonction du taux de conversion (τ) est donc expliquée.



- en partant de **22** et avec τ^1<30% :
k^1_{SR} / k^1_{RS} = **(-)-26** / **(+)-26** =15,67

- en partant de **(±)-26** et avec τ^2<10% :
k^2_{SR} / k^2_{RS} =**(+)-26** / **(-)-26** =35

$$\frac{k^1_{SR} + k^1_{RS}}{k^2_{SR} + k^2_{RS}} >> 1$$

Schéma 106

Afin d'éviter la formation de **28**, deux méthodes peuvent être employées. Limiter le taux de conversion conduit à un rendement faible. Il est aussi possible de ralentir la réaction secondaire en baissant la température car la réaction de seconde acylation a été observée comme beaucoup moins rapide que celle de première acylation. La PFL a montré une remarquable aptitude à catalyser les réactions même à –25°C sans une augmentation démesurée du temps de réaction. Comme attendu, la formation de **28** n'est plus observée. Dans ces conditions, les excès énantiomériques atteignent 98,7%. Ce rapport énantiomérique (99,1 / 0,9) est bien supérieur au rapport k^1_{SR}/k^1_{RS} déterminé à un faible taux de conversion. Par conséquent, non seulement l'abaissement de la température évite un dédoublement cinétique défavorable, mais il augmente la sélectivité de la PFL.

L'excès énantiomérique et le rendement augmentent de telle façon que l'on obtient le monoacétate pur à 99% après filtration et concentration sous PR.

entrée	T(°C)	Temps	**22 / 26 / 28**	Rdt (%)	Ee**
1	4	3h	5 / 94 / 1	*79*	92
2	0	9h	1,6 / 97,7 / 0,7	*97*	97,9
3	-15	19h	0,6 / 99,1 / 0,3	*97*	98,5
4	-25	20h30	0,5 / 99,3 / 0,1	*97 (99*)*	97,7

* : rendement brut ; ** : déterminé par CPG.

Tableau 12 : Effet de la température sur l'acylation de 22

En série cyclobutanique, l'effet est moins spectaculaire, mais conduit à des résultats excellents grâce à un suivi cinétique précis par CPG.

Entrée	T(°C)	Temps	**23 / 27 / 29***	Rdt (%)	Ee** (%)
1	20	6h30	2,0 / 97 / 1,0	*91*	97
2	-2	13h45	0,1 / 99,9 / 0	*>99*	>99,9

* : arrêt de la réaction dès l'apparition de **14** par CPG : ** : déterminés par CPG

Tableau 13 : Effet de la température sur l'acylation de 23

Dans cette série nous avons réussi à recycler l'enzyme jusqu'à 5 fois sans perte de pureté optique. Seuls le temps de réaction et le rendement en sont affectés. Ceci est plus qu'intéressant compte tenu du prix élevé du catalyseur enzymatique.

entrée	PFL	Temps	Rdt (%)	ee (%)
1	neuve	8 h	*>99*	>99,9
2	recyclée 3 fois	18 h	*97*	>99,9
3	recyclée 5 fois	32 h	*92%*	>99,9
4	recyclée 6 fois	64 h	*73%*	99,4%

Tableau 14

En conclusion[4m], il faut opérer à –25°C avec de l'acétate de vinyle distillé sur K_2CO_3. Dans ces conditions les résultats sont excellents.

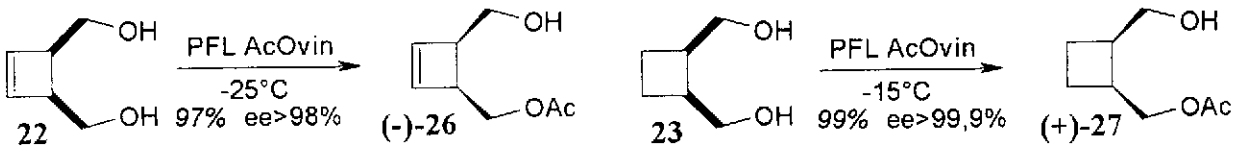


Schéma 107

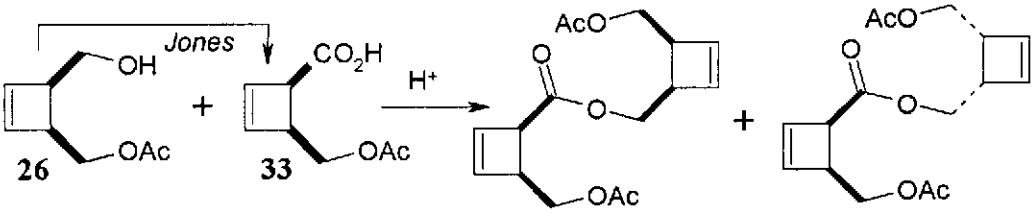
NB : les étapes suivantes ont été menées avec les composés racémiques au début de notre étude, puis avec ce que l'on a appelé des "pseudoracémiques", résultants d'une acylation

enzymatique non optimale avec la PFL recyclée de nombreuses fois. Une fois la séquence réactionnelle mise au point, les composés à haut excès énantiomériques ont été utilisés.

c) Oxydation en acide

L'oxydation de la fonction alcool de **26** en acide carboxylique **33** est décrite comme non performante. En effet, en utilisant un protocole de Jones classique, soit une addition du réactif sur l'alcool jusqu'à persistance de la couleur orangée, les rendements faibles (*61-72%*) se conjuguent avec des puretés non satisfaisantes (P%=84-95%). De plus, si le réactif de Jones est ajouté trop lentement, une très légère racémisation se produit (prouvée par mesure de l'excès énantiomérique de la lactone **35** : **(+)-26** : ee=88% → **(-)-35** : ee=81%). Celle-ci ne peut être due qu'a une transestérification (cat. H_2SO_4) au sein du milieu réactionnel avant oxydation. D'autre réactifs ont été utilisés (PCC, PDC) mais les résultats sont demeurés bien décevants en terme de rendement (*45-55%*).

Un examen plus approfondi des spectres RMN ^{1}H du brut, a montré que les impuretés étaient assez semblables d'un point de vue spectroscopique à l'acide **33** et à l'alcool **26** (esters résultant du couplage en milieu acide entre l'acide désiré et l'alcool de départ). Ces molécules ont été isolées avec une pureté suffisante grâce à des lavages basiques (*8%*, P%=92%).



Équation 58

En opérant avec le mélange racémique **(±)-26**, deux ensembles de signaux très semblables sont obtenus (deux diastéréomères). L'utilisation du composé à haut excès énantiomérique **(-)-16** ne fournit plus qu'un seul diastéréomère. Le réactif de Jones est ajouté lentement à la solution d'alcool **26**, au fur et à mesure, l'acide formé **33** cohabite avec l'alcool **26**. Un moyen d'éviter ces réactions parasites serait d'opérer avec un excès d'oxydant, notamment en utilisant un protocole d'addition inverse, soit en ajoutant la solution d'alcool à une solution de réactif de Jones en excès. Dans ces conditions bien particulières, **(+)-33** est obtenu pur après extraction, avec un rendement satisfaisant.

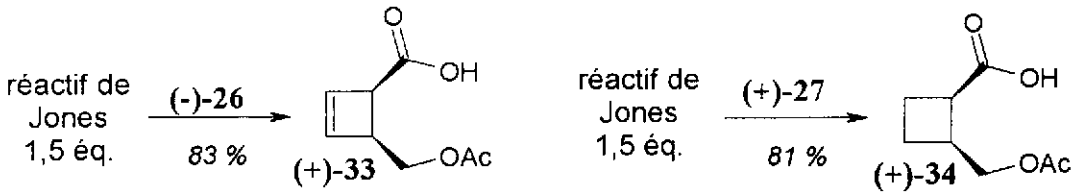


Figure 25

En série cyclobutanique et dans les mêmes conditions, **(+)-27** conduit à **(+)-34**.

d) Lactonisation

Dans un premier temps, le passage aux lactones **35** et **36** a servi à vérifier l'excès énantiomérique des acides intermédiaires **33** et **34**. De plus, la lactone cyclobuténique **35** est un synthon important de synthèses totales qui ne sont décrites qu'en série racémique. Après saponification (LiOH), puis acidification, (+)-**33** et (+)-**34** conduisent aux lactones optiquement actives, soit respectivement à (-)-**35** et à (-)-**36**.

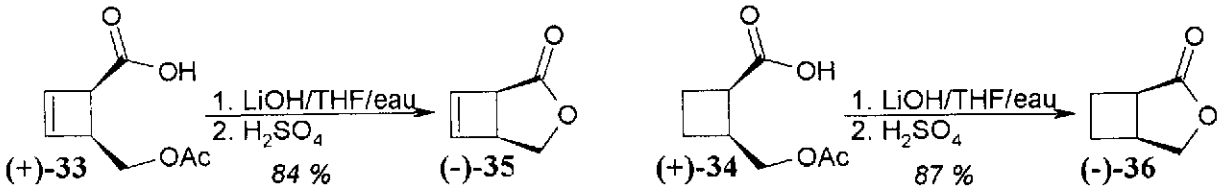


Schéma 108

35 et **36** sont directement analysés par CPG. Les hauts excès énantiomériques ((-)-**35** : ee=98,3% ; (-)-**36** : ee>99,9%) montrent qu'il n'y a pas eu de transestérification (racémisation) lors de l'oxydation de Jones.

e) Passage aux esters

1.) Ester de méthyle

Une première tentative d'estérification a été menée de manière très classique par le couple MeOH / H_2SO_4 cat. La formation des esters de méthyle **37** ou **38** est accompagnée de 10-15 % de lactones **35** ou **36**. La méthode au diazométhane a alors fourni les esters de méthyle avec des rendements quantitatifs.

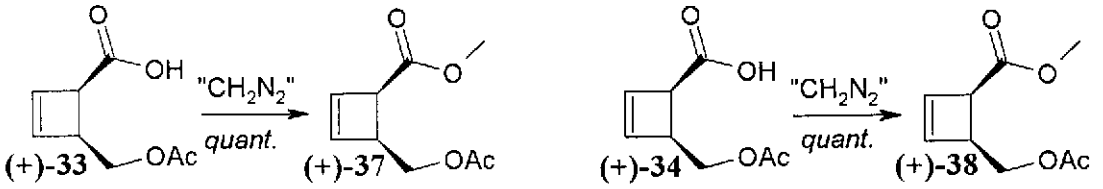
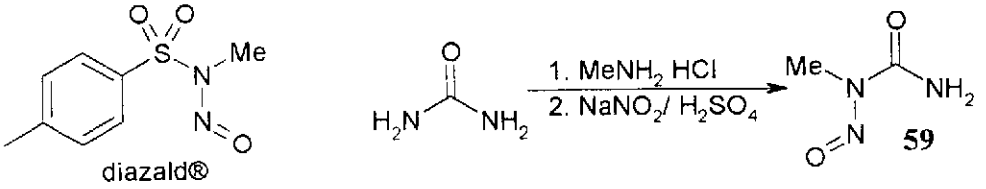


Schéma 109

Au vue de la réussite des manipulations d'estérification au diazométhane, le diazald®, précurseur de diazométhane, étant de prix élevé, nous avons été amenés à synthétiser un composé très accessible et peu onéreux en peu d'étapes à l'échelle multigramme. Ce composé est la *N*-nitroso-*N*-méthylurée, NMU, **59**.



Un soin tout particulier doit être apporté à ces réactions, car il est bien connu que les ***composé N-nitrosés*** *sont* ***cancérigènes****.*

2.) Esters plus volumineux

Des esters avec des groupements alkyles plus encombrants ont aussi été préparés, cela à cause de l'importance du groupement alkyle dans le rapport *cis trans* après l'étape d'épimérisation (*cf.* 2nde Partie Chapitre II III.B.a)).

Par réaction avec la *O*-tertiobutylisourée **60**, un acide peut fournir un ester de tertiobutyle. Ce réactif est préparé en une étape à partir de t-butanol, de DIC, catalysé par $(CuCl)_2$ (fraîchement préparé).

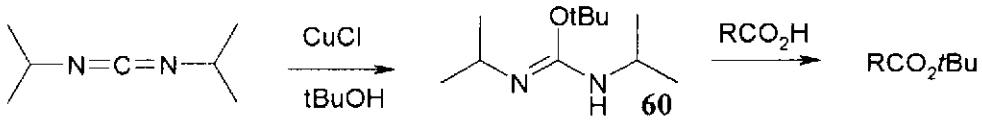
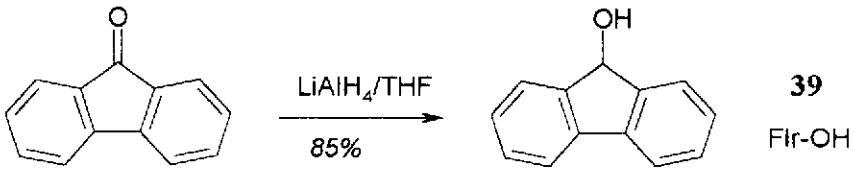


Schéma 110

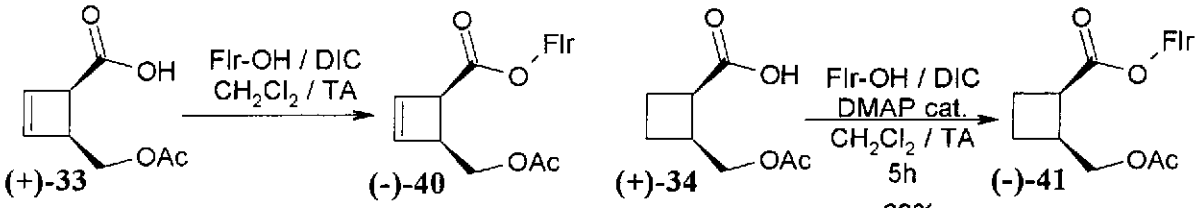
L'action de l'isourée sur les acides **33** ou **34** dans le dichlorométhane conduit bien à la formation des esters désirés. Cependant lors de la chromatographie sur gel de silice, les esters de tertiobutyle (qui ne se révèlent pas) se dégradent en partie et on récupère peu de composé pur (*43-61%*).

Nous avons alors opté pour un autre groupement alkyle, de préférence très encombrant, qui conduit à des produits qui sont bien révélés et dont l'alcool correspondant est bon marché. Notre choix s'est porté sur le groupement 9-fluorényle. L'alcool de départ **39** n'est pas toujours commercial mais est aisé à préparer par réduction de la fluorénone.



Équation 59

Le couplage entre les acides et le fluorénol a été réalisé à l'aide de DIC.



avec DMAP	4h	**24** + **26** (5%)	*87%*
sans DMAP	17h	**26** seul	*83%*

Équation 60 **Équation 61**

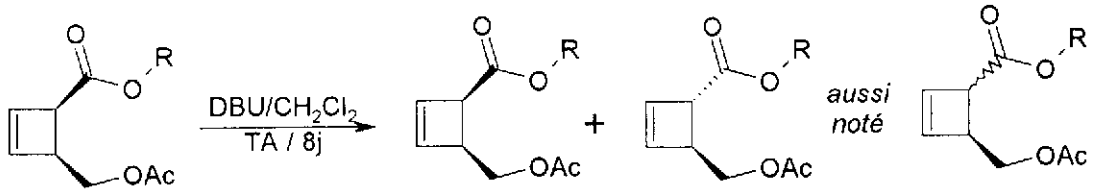
Notons que la DMAP accélère effectivement les réactions mais qu'elle induit la formation de quelques traces d'épimère *trans* (5%) quand elle est utilisée avec le composé cyclobuténique.

f) Epimérisation

L'épimérisation est une étape importante puisque que l'on sait que l'on obtiendra un mélange de composé *cis* et *trans*. Ces derniers ne seront certainement pas séparables avant une quelconque réduction. En série cyclobuténique, l'étude a été déjà menée (*cf.* 2nde Partie Chapitre II III.B.a)). L'épimérisation de cyclobutanes n'a jamais été tentée.

(i) Série cyclobuténique

Nous avons appliqué le mode opératoire avec le DBU dans le dichlorométhane sur les esters de méthyle et de fluorényle.



Équation 62

Les résultats obtenus pour les deux termes, méthyle et fluorényle sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

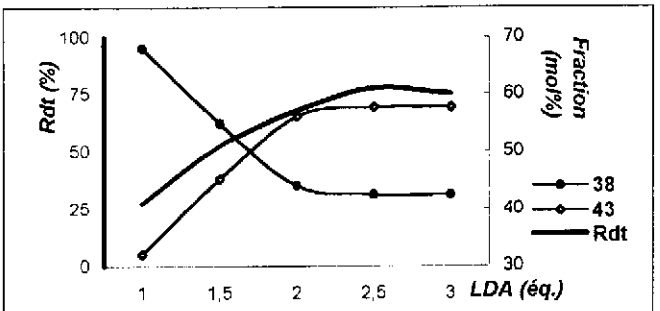
entrée	R	*cis / trans*	Rdt (%)	%*trans* × Rdt
1	Me	**37 / 42** : 1 / 4,5	*94*	77
2	Fluorényl (Flr)	**40 / 44** : 1 / 7,5	*96*	85

Tableau 15

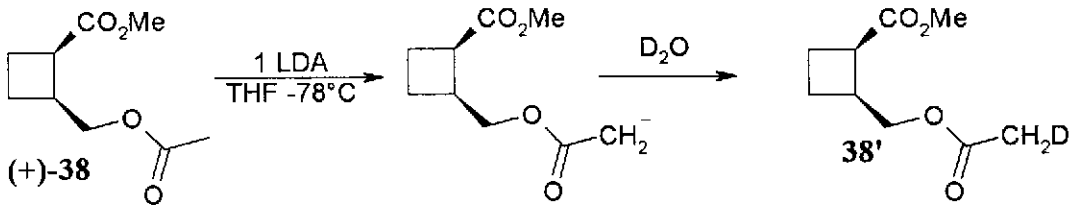
Comme attendu, **(+)-40** donne les meilleurs résultats en matière d'épimérisation. Nous craignions de former des composés résultant de la déprotonation du groupement acétate suivie de cyclisation mais cela ne s'est pas produit.

(ii) Série cyclobutanique

Le proton en α de l'ester (de méthyle ou de fluorényle) n'est pas assez acide pour réagir avec le DBU. Il a fallu utiliser une base plus forte, le LDA. De plus, il faut utiliser un minimum de 2 équivalents de LDA (2,5 éq). La quantité de LDA a été optimisée sur **(+)-38** en la reprotonant par HCl/MeOH (préparé par AcCl dans MeOH). L'utilisation d'un équivalent de LDA suivie de reprotonation n'induit pas d'épimérisation. Nous avons montré que seul le proton de l'acétate était arraché par deutérolyse après un ajout de 1 éq. de LDA. Ce proton est le plus acide et le plus dégagé stériquement.



Graphe 1 : Optimisation de la quantité de LDA



Équation 63

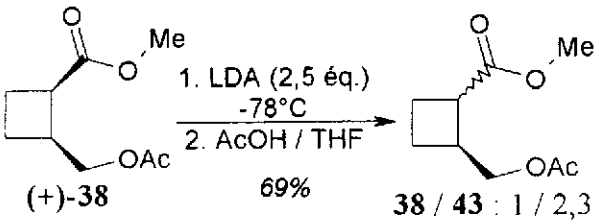
L'étude de l'agent de reprotonation a ensuite été menée sur **(+)-38** avec 2,5 éq. de LDA dans tous les cas.

entrée	Agent reprotonant	**38** / **43**	Rdt (%)
1	HCl / MeOH	1 / 2,2	*61*
2	AcOH / THF	1 / 2,3	*69*
3	HCO_2H aq.	1 / 2,1	*62*
4	NH_4Cl sol.	1 / 1,9	*49*

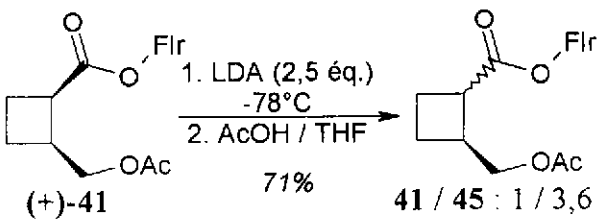
Tableau 16

Le rapport *cis trans* ne varie guère. Ceci influe sur le rendement. Dans l'ensemble, ceux-ci sont sensiblement moins bons qu'en série cyclobuténique ; d'autre produits apparaissent mais leurs natures n'ont pu être déterminées.

Ainsi en traitant (+)-**38** par 2,5 éq. de LDA à –78°C et en ajoutant après 45 min. AcOH, on obtient un mélange d'ester **38** / **43** dans un rapport 1 / 2,3, avec un rendement optimisé de *69%*. En appliquant ce protocole à (+)-**41**, on obtient le mélange d'ester **41** / **45** dans un rapport 1 / 3,6 (*71%*).



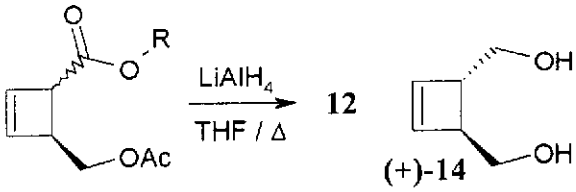
Équation 64



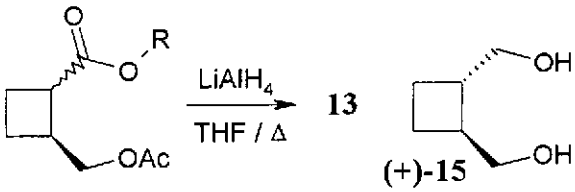
Équation 65

g) Réduction en diols symétriques primaires

La réduction des mélanges (*cis* / *trans*) d'esters de méthyle et de fluorényle des deux séries cyclobutaniques et cyclobuténiques a ensuite été effectuée.



Équation 66



Équation 67

entrée	R	*cis / trans*	Rdt (**14**)
1	Me	**37** / **42** : 1 / 4,5	*74 %*
2	Flr	**40** / **44** : 1 / 7,5	*82 %*

Tableau 17

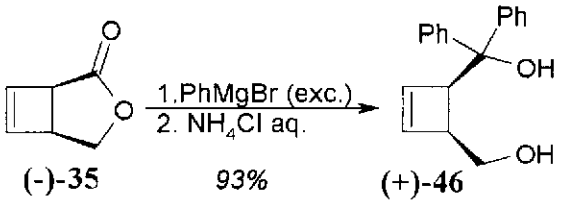
entrée	R	*cis / trans*	Rdt (**15**)
1	Me	**21** / **23** : 1 / 2,3	*51 %*
2	Flr	**25** / **27** : 1 / 3,6	*69 %*

Tableau 18

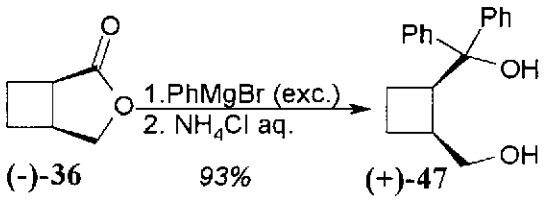
Les excès énantiomériques ont été contrôlés à ce stade par CPG en phase chirale sur **15** (ee>99,9%). **14** est analysé indirectement après hydrogénation selon la méthode standard (ee=98,2%).

h) Réduction en diols dissymétriques *cis*

Afin d'obtenir des diols *cis* dissymétriques, nous avons réduit les lactones par addition de bromure de phénylmagnésium. Les produits sont isolés par recristallisation. Des monocristaux de **(+)-47** ont été analysés par diffractions de rayons X. La maille étant non centrosymétrique, il a été possible de confirmer la configuration absolue des carbones asymétriques.



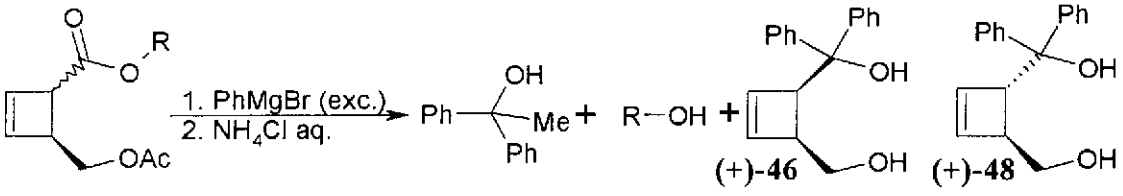
Équation 68



Équation 69

i) Réduction en diols dissymétriques *trans*

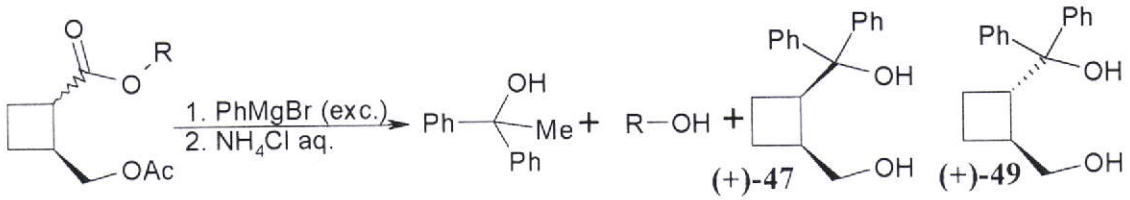
L'obtention des diols *trans* dissymétriques est moins aisée. Elle se fait par réduction d'un mélange d'hémiesters *cis trans*. On obtient les deux diols *cis* et *trans* dissymétriques mais aussi du diphénylméthylcarbinol (résultant de la réduction du bras acétate) et l'alcool R-OH (méthanol, mais surtout fluorénol).



Équation 70

entrée	R	*cis / trans*	Rdt (**48**)
1	Me	**37** / **42** : 1 / 4,5	*67 %*
2	Flr	**40** / **44** : 1 / 7,5	*78 %*

Tableau 19 : Série cyclobuténique



Équation 71

entrée	R	*cis / trans*	Rdt (**49**)
1	Me	**38** / **43** : 1 / 2,3	*53 %*
2	Flr	**41** / **45** : 1 / 3,6	*67 %*

Tableau 20 : Série cyclobutanique

Quelle que soit la série (cyclobutanique ou cyclobuténique), les diols *trans* sont les plus polaires. Les diols *cis* n'ont pu être récupérés purs car ils sont contaminés par le diphénylméthylcarbinol, voire aussi le fluorénol, présents en grande quantité.

j) Influence du groupement alkyle des esters

Le groupement alkyle a été choisi de façon à augmenter le rapport *cis / trans*. Il convient de mesurer son influence en calculant le rendement global des trois étapes : estérification - épimérisation – réduction.

Pour la série cyclobuténique, voici les résultats des deux passages suivants en trois étapes:

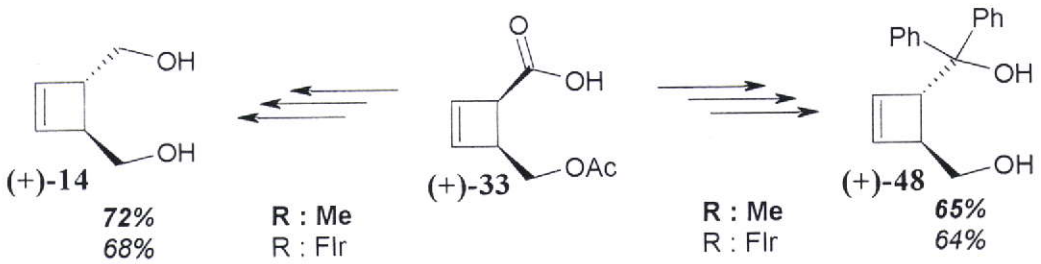


Schéma 111

Voici les résultats obtenus pour la série cyclobutanique :

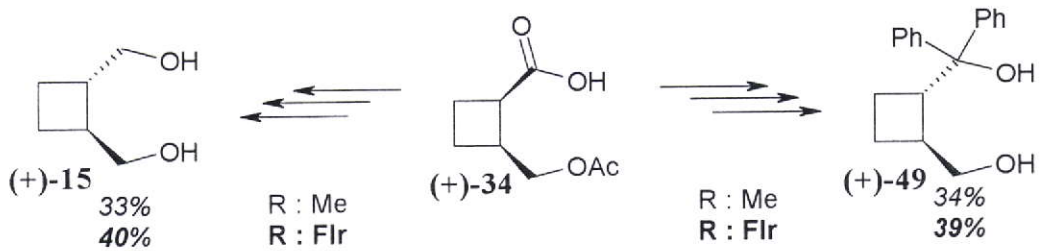


Schéma 112

Il est ainsi aisé de remarquer qu'en série cyclobuténique, il est préférable de passer par les esters de méthyle alors que le passage par les esters de fluorényle est souhaitable en série cyclobutanique. De manière générale, selon cette voie, les rendements sont moins bons en série saturée qu'en série insaturée et cela à cause de l'étape d'épimérisation.

k) Accès à des analogues de TADDOL

Dans notre projet, nous avons intégré la synthèse de structures analogues du TADDOL. Ces composés auraient la structure suivante :

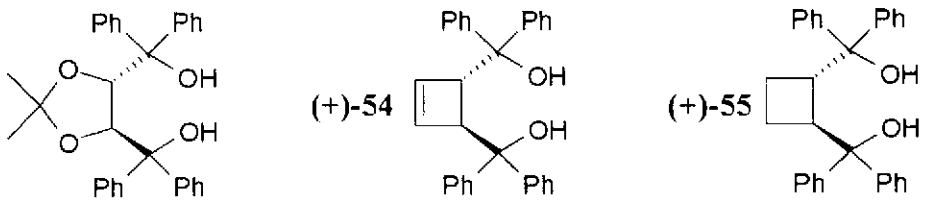


Figure 26

La première voie étudiée se basait sur la symétrie C_2. Les diols **54** et **55** pourraient provenir des diols **14** et **15** grâce à la séquence réactionnelle suivante : oxydation, estérification par le diazométhane, puis réduction. L'oxydation des diols **14** et **15** à conduit aux acides correspondants mais avec des rendements modestes (*53* et *56%*).

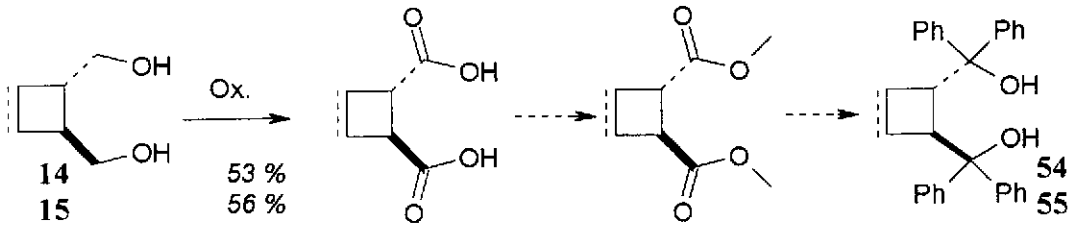


Schéma 113

Les améliorations apportés par des extractions en continu ou en changeant d'oxydant restant modestes, cette voie a été abandonnée.

Nous avons gardé la même séquence réactionnelle, mais nous l'avons appliquée aux diols *trans* dissymétriques **48** et **49**. Optimisée, cette séquence a donné les produits souhaités avec des rendements satifaisants en série cyclobuténique comme en série cyclobutanique.

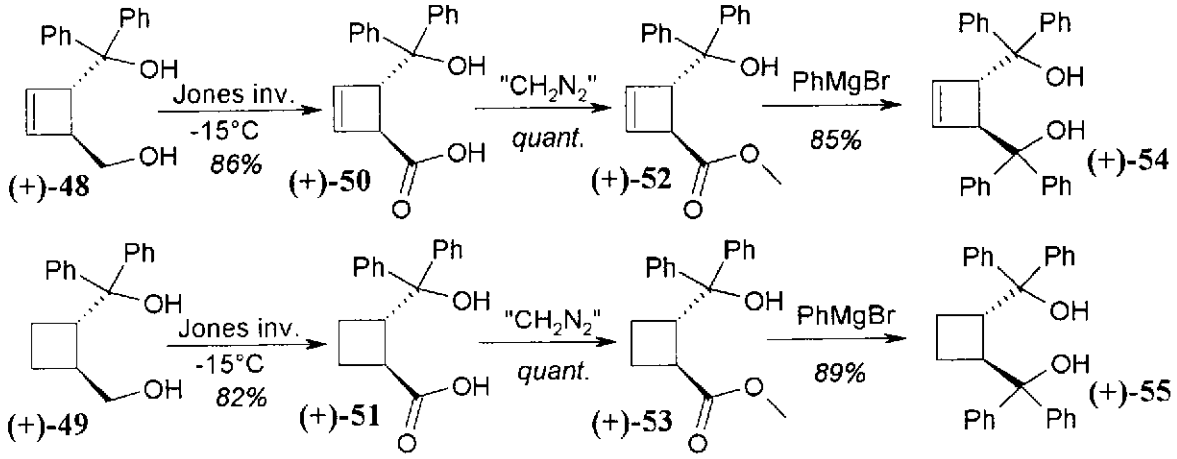


Schéma 114

Les optimisations ont surtout porté sur l'étape d'oxydation. Des rendements plus faibles sont obtenus en travaillant à plus haute température (0°C) ou bien avec un réactif non fraîchement préparé.

l) Amélioration de la synthèse des diols cyclobutaniques

Récemment, Nicolaou[42] a publié une méthode intéressante permettant de passer du monoacétate cyclobutanique **(-)-27** à un composé *trans*. L'oxydation de Swern conduit à un l'aldéhyde cyclobutanique **56**. L'épimérisation est ensuite menée avec de la triéthylamine (solvant). Un mélange satisfaisant d'épimères *cis* / *trans* est ainsi obtenu : **56** / **57** : 1 / 15,5.

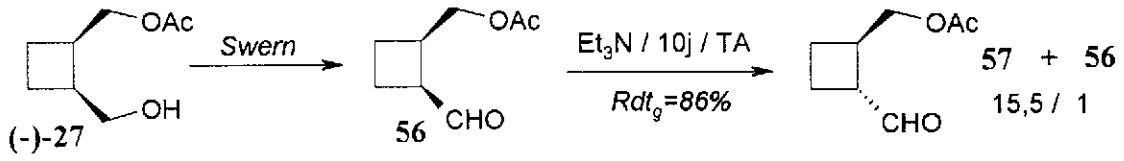


Schéma 115

Nous avons appliqué cette méthodologie à **(+)-27**. Les rendements et le rapport *cis/trans* sont très reproductibles. Nous sommes revenus à la voie de synthèse initiale grâce à une oxydation de Jones (addition normale) suivie d'une estérification au diazométhane.

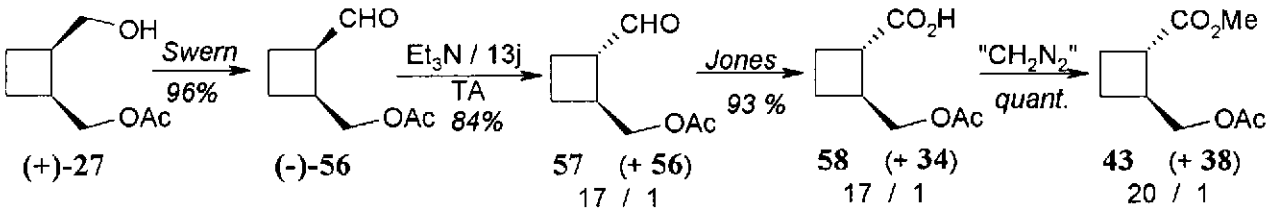


Schéma 116

La réduction de **56** par $LiAlH_4$ conduit à **(-)-15**. La réaction de **23** avec PhMgBr conduit à **(+)-49**. Dans ce dernier cas, l'absence de fluorénol, et la très faible proportion de **47**, rendent la purification très aisée.

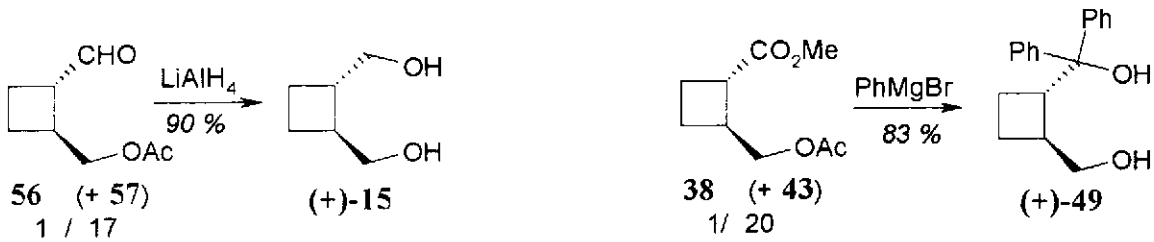


Schéma 117

Ces nouvelles méthodes de préparation de **(-)-15** et **(+)-49** sont plus efficaces et moins contraignantes. Nous voyons ainsi que les rendements globaux sont améliorés. Malheureusement, cette méthode ne peut être étendue en série cyclobutènique car l'aldéhyde **(±)-91** n'est pas assez stable à TA (*cf.* 2nde Partie Chapitre IV).

D. Autres méthodes de synthèse des diols cyclobutaniques 15 et 55

a) Déracémisation du diacide *trans* cyclobutanique (±)-61

Le diacide **(±)-61**, ainsi que le dinitrile et le dichlorure d'acide correspondant, sont commercialisés de manière irrégulière par Aldrich et Janssen Chimica.

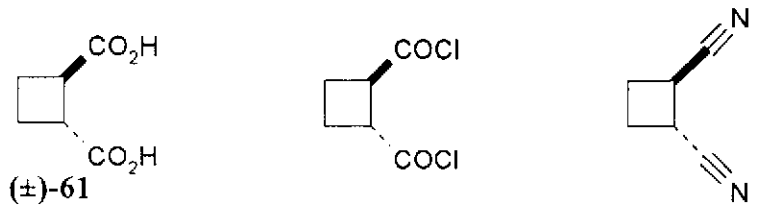


Figure 27

Des méthodes de déracémisation de ce diacide ont été décrites, mais aucune ne semble fournir **61** énantiomériquement pur. De plus, aucune méthode de mesure de l'excès énantiomérique de **61** n'a été publiée. Seules des comparaisons de pouvoirs rotatoires renseignent sur la pureté optique du diacide. La dernière méthode de déracémisation décrite[43] utilise une suite d'enrichissements par formation de sels diastéréomères de ce diacide avec la quinine ou la cinchonidine. Voici comment les auteurs résument leurs travaux, sans indiquer d'excès énantiomérique, ni de rendement.

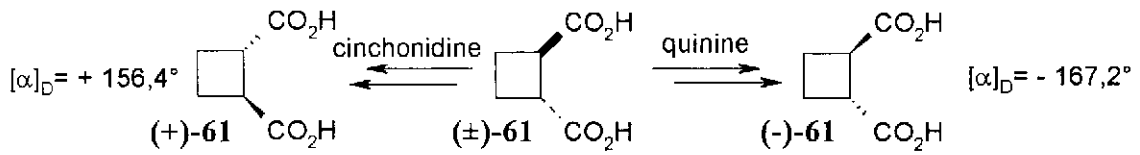
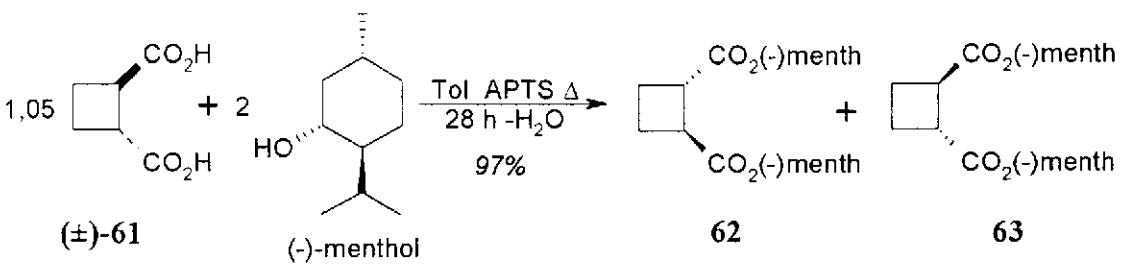


Schéma 118

Nous avons opté pour une tentative de dédoublement par formation et séparation de deux diastéréomères : les diesters de menthyle, **62** et **63**. L'estérification est effectuée par simple catalyse acide (APTS), en déplaçant l'équilibre de la réaction par élimination de l'eau à l'aide d'un appareil de Dean Stark.



Équation 72

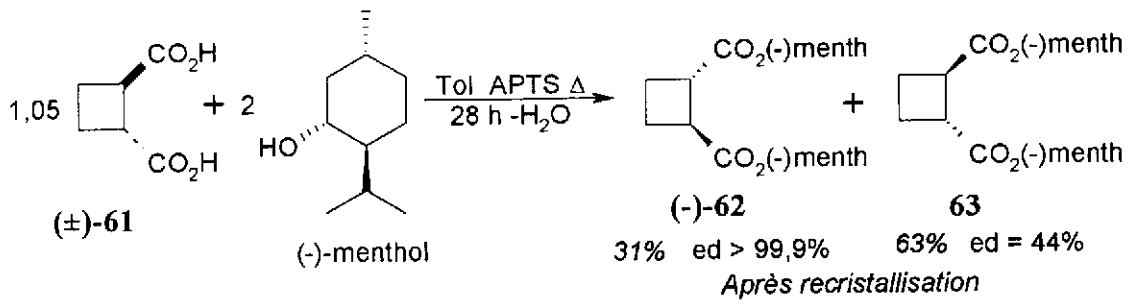
*La justification des structures de **62** et **63** sera apportée plus loin.*

Dans un premier temps, on obtient le mélange des deux diastéréomères **62** et **63** avec un rendement de *97%*. Ce dernier est calculé à partir de la quantité de menthol utilisée.

La mesure directe de l'excès diastéréomérique n'a pu être effectuée par CPG ou HPLC. Seule la RMN est apte à donner ce renseignement. La très forte complexité des signaux en RMN ^{1}H ne donne réellement qu'un ordre de grandeur en utilisant la déconvolution sur les signaux des H au pied de l'O du menthyle. Un autre moyen consiste à effectuer un enregistrement ^{13}C en utilisant la technique du *gate inverse*, et d'intégrer les signaux correspondants aux carboxyles (**63** : 173,3 ppm ; **62** : 173,4 ppm ; R=2,1). Cette dernière méthode nous a permis de donner une valeur assez précise de l'excès diastéréomérique.

Les deux diastéréomères, **62** et **63** n'ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. Par conséquent, des tentatives de cristallisation de l'huile ont été menées. Seuls les solvants polaires protiques ont donné des résultats positifs. Après une cristallisation dans le méthanol, l'excès diastéréomérique est de 91%. Une première recristallisation permet d'atteindre 99,6% et une seconde >99,9%. Pour une meilleure précison, ces deux derniers excès n'ont pas été mesurés par RMN. La réduction d'un diastéréomère (**62** ou **63**), par $LiAlH_4$, fournit un énantiomère du diol **15**. L'excès énantiomérique de ce composé est mesurable par CPG en phase chirale (*cf.* 2nde Partie Chapitre II). L'excès diastéréomérique de **62** (ou **63**) est obtenu par corrélation à partir de l'excès énantiomérique du diol **15** (*cf.* Schéma 119).

On isole ainsi un diastéréomère, **(-)-62**, avec un rendement de 31%. La concentration des eaux mères fournit **63**, avec un rendement de *63%* (ed = 44%, RMN ^{13}C en *gate inverse*).



Équation 73

Nous avons comparé le signe du pouvoir rotatoire de **15**, résultant de la réduction de **(-)-62**, à ceux de la littérature. Ainsi nous pouvons en déduire la configuration absolue au niveau des carbones du cyclobutane.

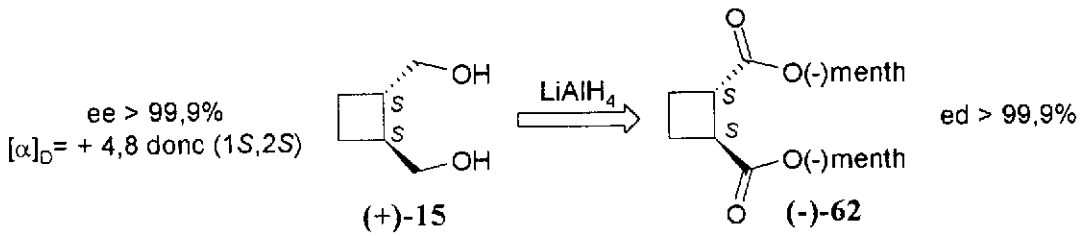


Schéma 119

La stéréochimie de (-)-62 est donc (1S,2S) pour les centres stéréogéniques du cyclobutane.

Une grande partie de la matière engagée est perdue dans les eaux-mères. Nous l'avons en partie recyclée. La concentration des premières eaux-mères fournit le diester de (-)-menthyle, **63**, (ed = 44%) qui est saponifié et purifié par de simples lavages et extractions à différents pH. On obtient le diacide **(-)-61** (ee = 44%, CPG en phase chirale). Ce diacide est ensuite estérifié avec le (+)-menthol pour conduire au mélange de diesters de (+)-menthyle , **62** / **63** , dans un rapport 72 / 28. Ce mélange cristallise facilement du fait de la plus forte teneur en composé cristallisable **62**, et, après deux recristallisations, fournit **(+)-62** avec un rendement de *59%* (ed > 99,9%).

Après hydrolyse des diesters de menthyle, **(-)-62** d'une part, et **(+)-62** d'autre part, on obtient les deux antipodes de **61**, soit respectivement **(+)-61** et **(-)-61**. La méthode est résumée dans le schéma suivant :

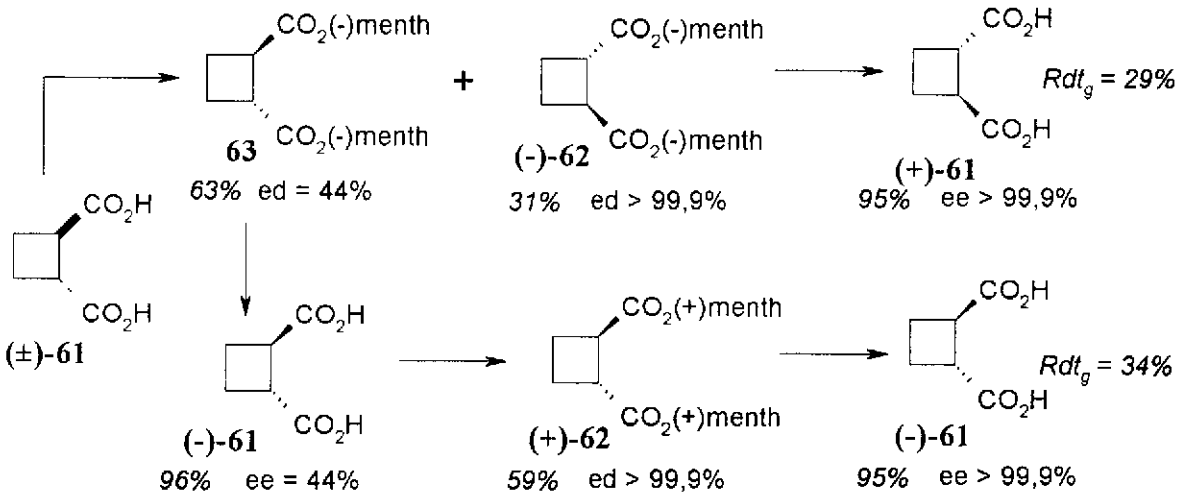


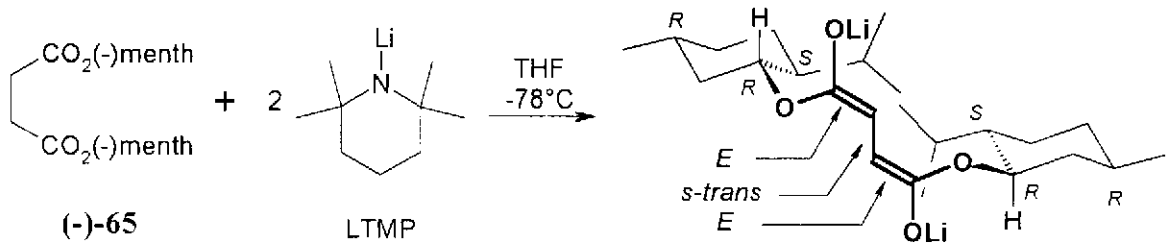
Schéma 120

b) Dialkylation du succinate de menthyle

1.) Analyse bibliographique et projet

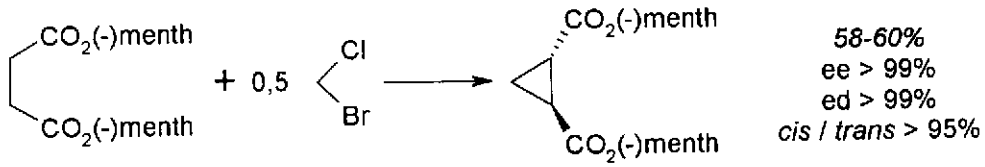
Lors de la recherche bibliographique concernant **62** dans la base de données du *Chemical Abstract*, nous nous sommes rendu compte que ce composé avait déjà été cité mais non décrit. Ces résultats entrent dans le cadre de travaux de Yamamoto & Coll. qui décrivent une méthode de dialkylation du succinate de menthyle[44a]. Cette dernière peut être hautement diastéréo- et énantiosélective. Les auteurs expliquent ces sélectivités par la conformation que prend le diénolate de lithium de **(-)-65**.

Le succinate de menthyle, **(-)-65**, est déprotoné au moyen d'une base bien particulière, le dérivé lithié de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (LTMP). Cette base conduit spécifiquement à des énolates *trans*. Le diénolate conjugué est donc de configuration (*E,E*). De plus, la liaison simple adopte à basse température une configuration *s-trans*, plus favorisée stériquement et électroniquement en l'absence de HMPA. Un autre avantage vient s'ajouter à basse température : les groupements (-)-menthyles se positionnent derrière une des faces de ce diénolate et la masquent. En résumé, le diénolate du succinate de (-)-menthyle adopte la conformation donnée dans le schéma suivant :



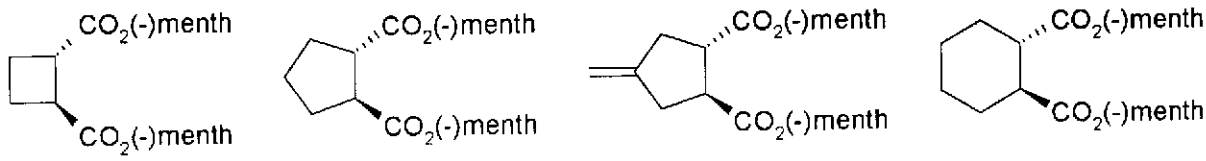
Équation 74

Ce diénolate peut ensuite être dialkylé par un α,ω-dihalogénoalcane et fournir un cyclane. Le meilleur résultat des auteurs a été obtenu en utilisant 0,5 équivalent de chlorobromométhane à -78°C. Le cyclopropane obtenu est *trans* à plus de 95%, avec un excès diastéréomérique ((*S*,*S*,(-)menthyle) / (*R*,*R*, (-)menthyle) de plus de 99%[44b)].



Équation 75

D'autres cyclanes ont été préparés selon ce procédé :



(-)-62

72%
cis / trans : 91 / 9
ed : non mesurable

63%
cis / trans > 95 / 5
ed = 92%

67%
cis / trans > 95 / 5
ed = 83%

51%
cis / trans > 95 / 5
ed = 79%

Figure 28

Malheureusement, aucun renseignement n'a pu être donné concernant l'excès diastéréomérique de **(-)-63**, faute d'une méthode pour le mesurer.

Il a été montré plus haut que l'excès diastéréomérique pouvait être mesuré, soit par RMN ^{13}C soit indirectement par CPG. De plus, nous avons mis au point une méthode d'augmentation de l'excès diastéréomérique par recristallisation.

2.) Reprise et analyse approfondie des travaux de Yamamoto

Nous avons tout d'abord préparé le succinate de menthyle, **(-)-63**. 20 g de chacun des deux antipodes du succinate de menthyle **63** peuvent être obtenus purs (P%=99,7%).

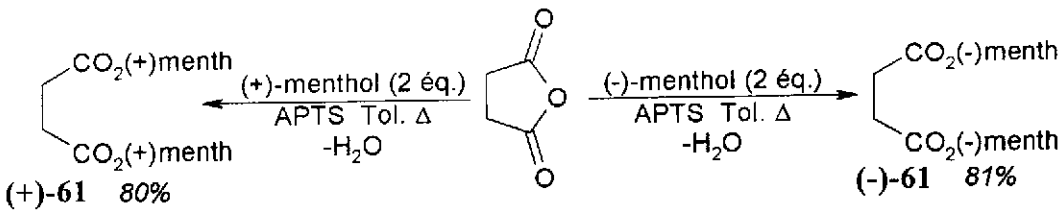
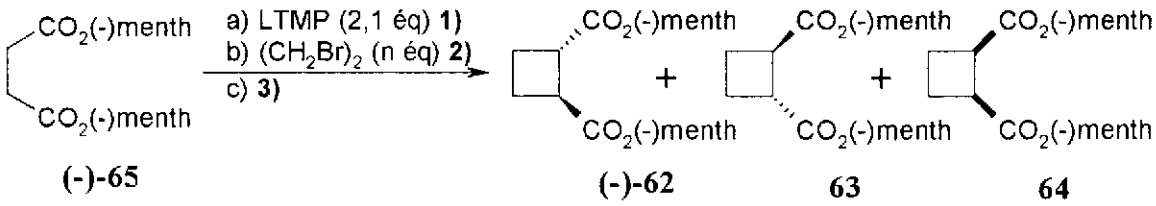


Schéma 121

En appliquant les modes opératoires fournis par les auteurs, nous avons utilisé trois conditions expérimentales différentes (entrées *1* à *3*) en jouant sur les températures de déprotonation **1)**), de première et de seconde alkylation **2)** et **3)**). Nous avons obtenu les résultats consignés dans le tableau suivant (Tableau 21) :



(-)-65 **(-)-62** **63** **64**

Équation 76

Entrée	$(CH_2Br)_2$	Conditions expérimentales	*trans / cis*	ed (%)	Rdt_g (%)
1	1 éq.	**1)** -78°C – 1 h **2)** -78°C – 3 h **3)** -20°C – 12 h	90 / 10	68	*70 (39)*
2	0,5 éq.	**1)** -78°C – 1 h **2)** -78°C – 3 h **3)** -20°C – 12 h	95 / 5	72	*78 (44)*
3	0,5 éq.	**1)** -100°C – 3 h **2)** -78°C – 1 h **3)** -20°C – 12 h	90 / 10	79	*71 (46)*

Tableau 21

Le rapport *trans / cis* est mesuré par RMN ^{1}H. Il s'agit de (**62** + **63**) / **64**. L'excès diastéréomérique est lui aussi mesuré par RMN ^{13}C (ed= **62** / (**62** + **63**)). Le rendement global est mesuré après chromatographie (**62** + **63** + **64**) : les diesters *cis* et *trans* n'ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. Le rendement en produit cristallisé puis recristallisé dans le méthanol (**62** seul, ed>99%) est donné entre parenthèses. Tous ces rendements sont calculés sur la base du produit en défaut : le dibromoéthane.

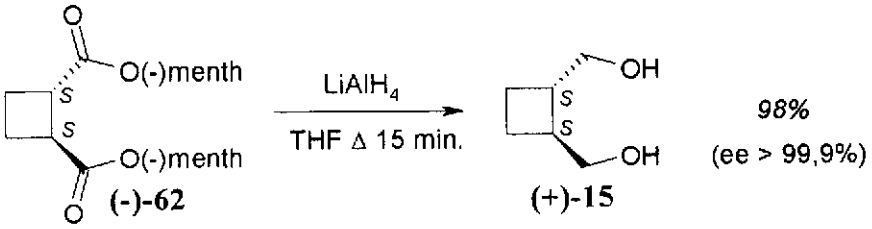
Le troisième essai semble donner le meilleur résultat. Néanmoins dans ce cas, l'essentiel de **61** est perdu et éliminé par chromatographie. Celle-ci est facilitée en ajoutant 1,5 équivalent d'isobutyraldéhyde qui forme des diols polaires avec le diénolate de **65**.

Si on compare les deux méthodes de préparation de 62, la méthode de déracémisation semble être plus efficace et facile à mettre en œuvre. Elle ne nécessite aucune chromatographie et n'exige pas de travailler dans des conditions anhydres.

c) Valorisation du cyclobutane dicarboxylate de menthyle 62.

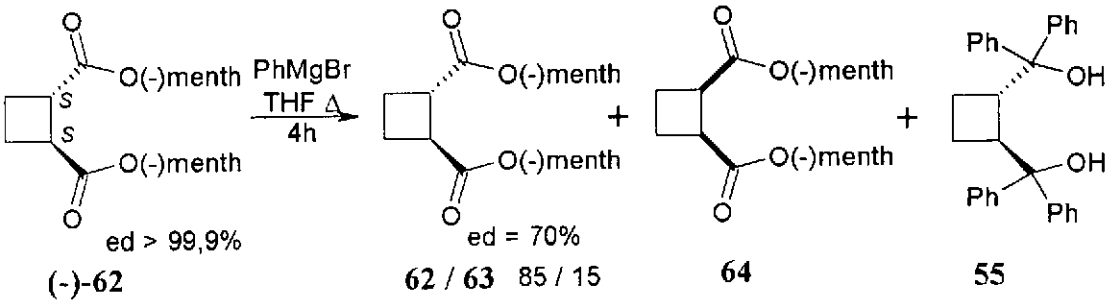
Même si 62 ne dérive pas de l'anhydride cyclobuténique, les composés auxquels il donne accès ont déjà été synthétisés en partant de 2.

Nous avons déjà réalisé la transformation en diol primaire, **(-)-15**.



Équation 77

La transformation en diol tertiaire, (+)-**55** a été tentée en utilisant du bromure de phénylmagnésium en excès. Les résultats ont été décevants : le mélange brut contient 50% du produit attendu. Les autres 50% sont constitués de diester *cis* et du diester *trans* de départ. De plus l'analyse de **62**, récupéré, montre une chute importante de son excès diastéréomérique.



Équation 78

Ces derniers composés résultent certainement de la déprotonation en α des esters par PhMgBr, conduisant à des énolates. Ils sont ensuite reprotonés de façon non diastéréosélective lors de l'hydrolyse. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant le phényllithium. L'H acide est beaucoup moins encombré que le carbone électrophile des esters.

Nous avons alors choisi de passer par un intermédiaire moins encombré, le diester de méthyle, **66**. Celui-ci serait obtenu par la transestérification par le méthanol de **62**. Une catalyse acide (APTS) permet d'éviter toute épimérisation. Le suivi cinétique a été effectué par CPG car le diester n'est pas révélé en CCM. Ainsi après 11 jours au reflux du méthanol, un mélange de diester **66** et de menthol dans des proportions 1 / 2 est obtenu. Les tentatives de purification par distillation ou entraînement à la vapeur n'ont pas permis d'éliminer le menthol. Seule la chromatographie sur gel de silice a permis de détecter un enrichissement en produit désiré. Le principal inconvénient de cette méthode est qu'il faut analyser les fractions par CPG. Après plusieurs chromatographies, le diester est récupéré à hauteur de *59%*, mais pur (P%=98,6%, CPG).

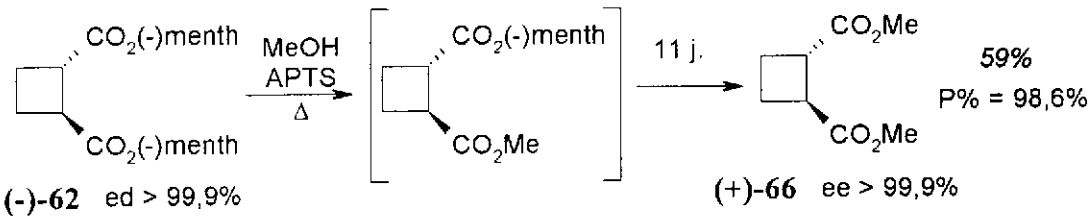


Schéma 122

la mesure de l'excès énantiomérique de **66** n'a pu être effectuée directement sur ce composé par CPG, car le chromatogramme ne présente qu'un seul pic pour le composé racémique. L'analyse

du diol **15** résultant de la réduction (ee>99,9%) permet de vérifier qu'aucune épimérisation n'a eu lieu.

Cependant, même si nous avons réussi à isoler cet ester, pur et avec un rendement correct, la lourdeur de la technique de purification ne permettrait que difficilement de le préparer à assez grande échelle. Nous avons donc décidé d'incorporer une étape supplémentaire à notre schéma de synthèse de **(+)-55** : saponification du diester de menthyle **62**, estérification au diazométhane de **61** et réduction par PhMgBr de **66**.

L'étape d'hydrolyse a déjà été mise au point. L'estérification au diazométhane a été menée en utilisant le mode opératoire classique avec **59** comme précurseur de diazométhane. La réduction en diol tertiaire n'a, sur ce synthon, posé aucun problème. **(+)-55** est obtenu pur par cristallisation dans le cyclohexane.

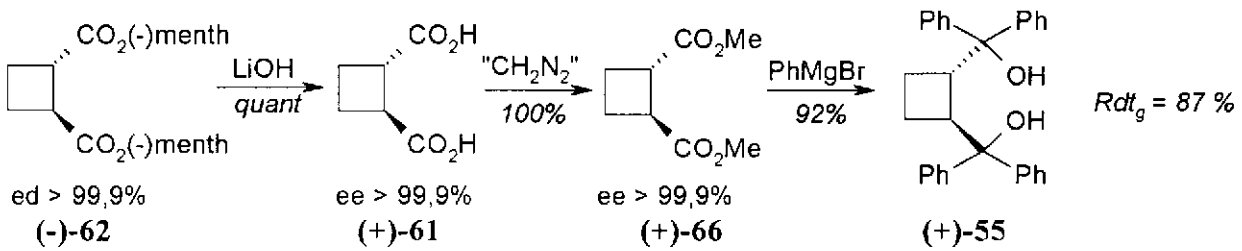
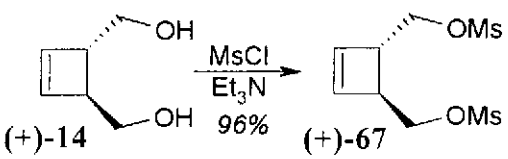


Schéma 123

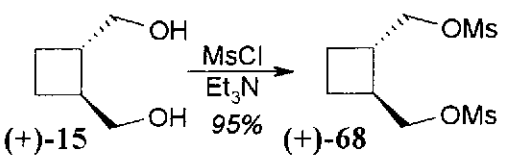
Cette nouvelle synthèse de (+)-55 apporte une amélioration considérable en termes de temps, de coût, et de rendement global. (+)-55 est obtenu à l'échelle multigramme, sans aucune chromatographie sur gel de silice. De plus nous pouvons l'obtenir sous la forme des deux antipodes.

E. Passage à d'autres hétéroatomes

Les diols primaires *trans* **14** et **15** nous sont apparus de bons précurseurs pour fixer d'autres hétéroatomes. La première étape consiste à transformer l'alcool en mésylate. Cette opération a été menée a bien en utilisant MsCl / Et_3N.



Équation 79



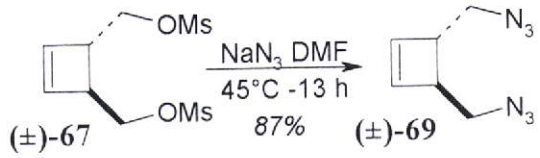
Équation 80

Concernant l'étude de la série de composés oxygénés ou phosphorés, seule les synthèses des dimésyltates ont été appliquées en série optiquement active.

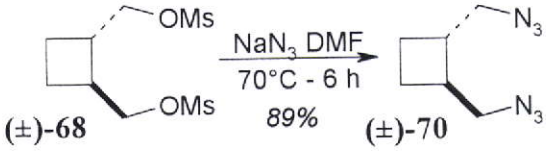
a) Composés azotés

La substitution nucléophile des mésylates **67** et **68** par NaN_3 dans le DMF fournit les diazotures **69** et **70**. Notons que l'élimination du DMF sous vide peut amener une perte de

rendement si elle est effectuée sans précaution. **69** et **70** sont relativement volatils. L'emploi d'acétonitrile n'a pas permis d'accéder aux composés souhaités.



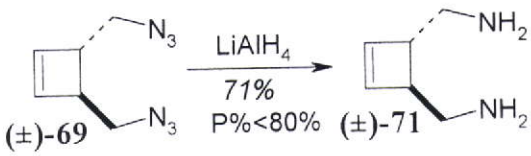
Équation 81



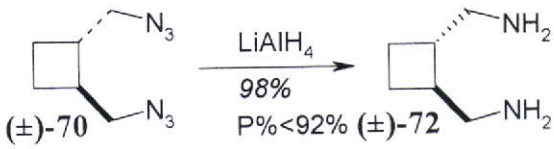
Équation 82

De plus, en série cyclobuténique, une chute des rendements a été observée par une utilisation de trop hautes température (60°C) ou concentration. Aucun diène n'est observé mais apparaissent des composés plus polaires. Ceux-ci pourraient résulter d'une addition dipolaire intermoléculaire de l'azoture sur la double liaison.

Ces diazotures peuvent être réduits par $LiAlH_4$ en diamines. Non seulement les rendements ne sont pas très élevés, mais les puretés ne sont pas satisfaisantes. La diamine cyclobuténique n'a jamais pu être isolée avec une pureté supérieure à 80% (P%<80%), pureté qui décroît très rapidement avec le temps.

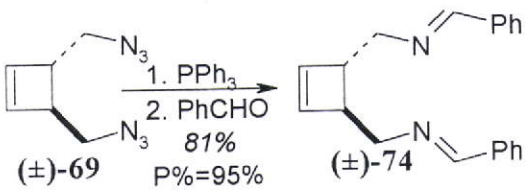


Équation 83

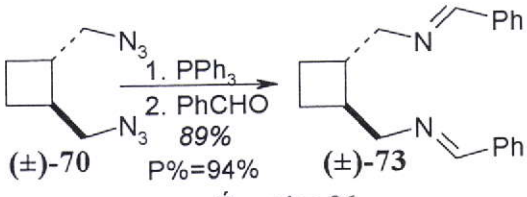


Équation 84

Nous ne nous sommes pas attardés à la synthèse de ces amines primaires, puisque nous comptions les transformer en imines ou en amines plus substituées. Nous avons alors effectué une réaction d'azaWittig. Un ylure de phosphore et d'azote est formé par action de la triphénylphosphine sur l'azoture avec départ d'azote. La réaction se produit dès 45°C. Ensuite un aldéhyde est mis à réagir, dans notre cas, le benzaldéhyde.



Équation 85

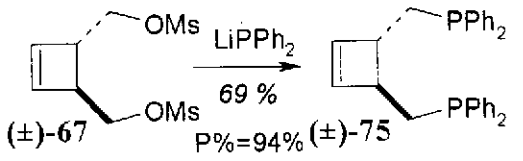


Équation 86

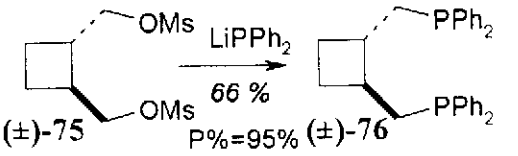
Un soin tout particulier a été apporté à la purification de ces espèces instables. Ces imines s'hydrolysent sur la silice. Nous attribuons une configuration *trans* aux liaisons C=N mais aucune preuve n'est fournie. La mesure de la constante de couplage $^{2}J_{15N-1H}$ n'a pas été effectuée par RMN ^{15}N. La méthode de purification reste à optimiser (P%~92-96%, pollués par Ph_3PO)

b) La bis diphénylphosphine

Les phosphines sont des composés très intéressants. Nous avons donc montré que nos mésylates étaient des précurseurs de bisdiphénylphosphines symétriques.



Équation 87



Équation 88

Le développement de cette transformation en bisphosphine (aryl ou alkyl phosphine) est actuellement effectué par l'équipe du professeur Annie-Claude Gaumont à l'ISMRA de l'université de Caen.

IV. Conclusion

Le projet initial était la synthèse du diol *trans* primaire cyclobuténique. Suite aux problèmes rencontrés et résolus, nous avons créé une ***bibliothèque de ligands*** (potentiels), variée, préparée à partir de l'anhydride cyclobuténique **2**. Le schéma suivant montre le nombre d'étapes et le rendement global (entre parenthèses) pour chacun de ces composés. Suite à l'utilisation de la méthodologie de Nicolaou, les synthèses de certains composés cyclobutaniques ont fait l'objet d'une adaptation afin d'augmenter (doubler) le rendement global bien qu'une étape supplémentaire soit nécessaire.

Nous noterons au passage, la synthèse de certains intermédiaires de synthèse énantiomériquement enrichis (monoacétate, lactone), qui a déjà permis ou permettrai d'étendre certaines synthèses totales[4e,i,k,o)] en série chirale non racémique.

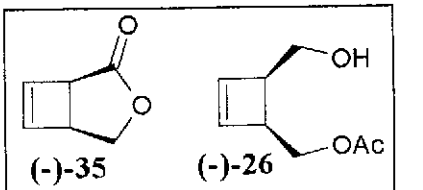


Figure 29

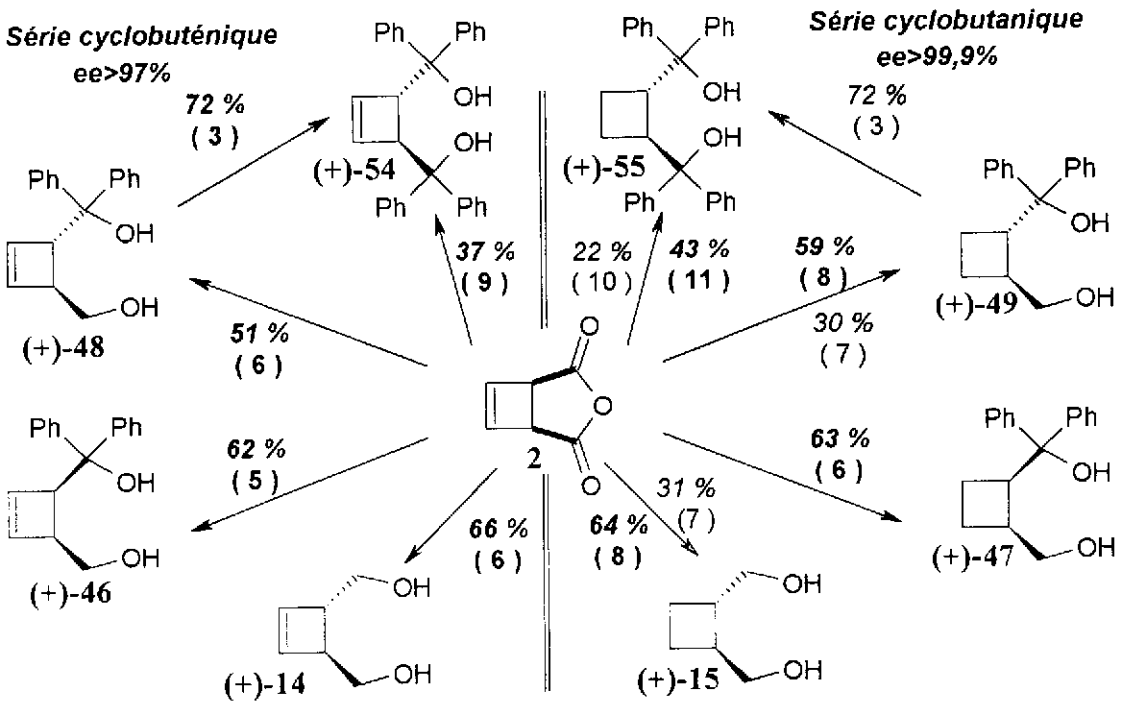


Schéma 124

Notre méthode de dédoublement du diacide *trans* cyclobutanique **(±)-61** permet d'obtenir ses deux antipodes. Les moyens mis en œuvre, peu coûteux et efficaces, permettent l'obtention de ces composés de symétrie C_2 à assez grande échelle.

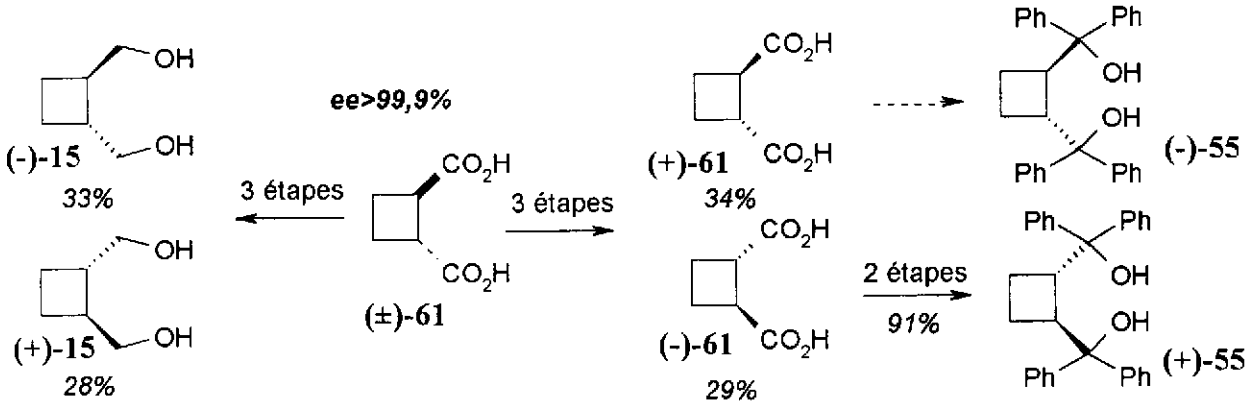


Schéma 125

Un début de variation sur l'hétéroatome a été apporté. Les résultats sont très intéressants mais les méthodes d'obtention et de purification restent à optimiser (collaborations en cours).

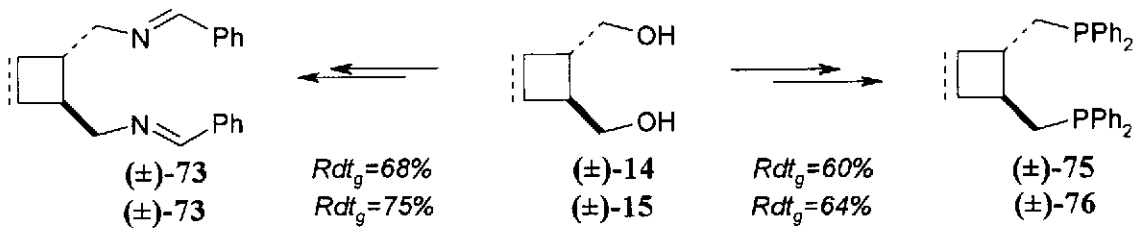


Schéma 126

Chapitre III
Catalyse & inductions asymétriques

I. Analyses bibliographiques

Les réactions de catalyse par des complexes métalliques sont très répandues[45a]. Cependant ce ne sont pas toutes des réactions de catalyse asymétrique. Un grand nombre d'entre elles ne fournissent pas de molécules chirales : réaction de Heck, couplage de Sonagashira... Sous ce nom très général de catalyse asymétrique se cachent toutes les réactions où un sel (complexe) métallique est nécessaire à l'évolution d'une réaction (ou l'accélère considérablement). De plus, même si cela n'est pas toujours le cas, ce complexe doit être recyclé au cours de la réaction afin de n'être utilisé qu'en faible quantité (catalytique). Parmi ces réactions, un certain nombre conduit à la formation de centres stéréogènes. Le contrôle de la configuration de ce centre se traduit par la formation de composés chiraux non racémiques.

Il existe aujourd'hui un très grand nombre de réactions qui sont catalysées (accélérées) par des complexes métalliques[45] : époxydation[57], ouverture d'époxyde méso[45a], dihydroxylation[45b], hydrogénation[45c-g], substitution allylique[45h-l], monooxydation de sulfure en sulfoxyde[45m], addition d'organométalliques sur des carbonyles[45n], addition d'organométallique en 1-4 de composés α-β insaturés[47], iodocarbocyclisation[45p], protonation[45q] ou déprotonation énantiosélective, cycloaddition [2+2][45r], [4+2][49], ...

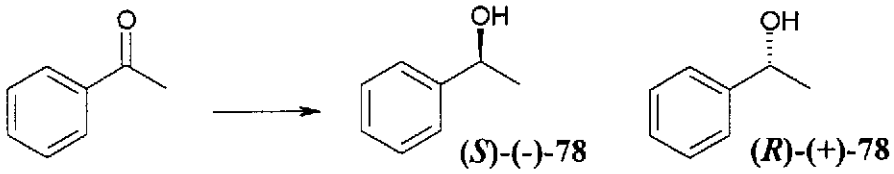
Si le métal est nécessaire à la réaction, les ligands de celui-ci (qui le stabilisent, l'activent, le solubilisent...) peuvent être de nature à créer un environnement chiral favorisant telle ou telle approche des réactifs. Dans ces conditions, un énantiomère peut être obtenu de manière très majoritaire.

Un certain nombre de réactions peuvent avoir lieu sans catalyse donnant le produit racémique (Diels et Alder par activation thermique). Seulement avec une catalyse, cette réaction peut être accélérée de manière considérable. Ainsi la réaction donnant le produit chiral non racémique prend le pas sur la réaction donnant le produit racémique. Il convient donc de vérifier que l'activation thermique est négligeable dans les conditions de réaction asymétrique.

Les paragraphes suivant vont apporter quelques généralités sur les réactions de réduction asymétrique par des *"hydrures modifiés"* de $LiAlH_4$, sur les réactions d'additions de diéthylzinc sur des aldéhydes et sur les réactions de Diels et Alder.

A. Réduction asymétrique par des *"hydrures modifiés"*

La réduction d'une cétone par un hydrure métallique ($NaBH_4$, $LiAlH_4$) conduit à un alcool secondaire lequel peut être chiral. Si l'hydrure métallique n'est pas modifié par une espèce optiquement active, l'alcool secondaire sera obtenu sous sa forme racémique. La réaction la plus étudiée a été la réduction de l'acétophénone en 1-phényléthanol[46].



Équation 89

La modification chimique de $LiAlH_4$ conduit à un dégagement d'hydrogène.

$$LiAlH_4 + n\,L^*OH \longrightarrow LiAlH_{4-n}(L^*O)_n + n/2\,H_2$$

Équation 90

Bothner-By proposa dès 1951 la modification chimique de $LiAlH_4$ par le camphre[46c]. Cependant l'espèce ainsi créee peut se dismuter, formant d'autres espèces chimiques réductrices[46d].

$$LiAlH_2(L^*O)_2 \rightleftharpoons LiAlH_3(L^*O) + LiAlH(L^*O)_3 \quad \textit{3 espèces réductrices différentes}$$

Équation 91

Même modifié par le même antipode de l'alcool, ces différents hydrures peuvent conduire à l'un et à l'autre des deux antipodes de l'alcool secondaire. Ceci montre également l'importance du rapport $LiAlH_4$ / alcool chiral. Ces études ont conduit à minimiser le nombre d'hydrures réactifs et donc d'espèces réductrices (n=2,5-3)[46d].

Il a également été observé que l'excès énantiomérique de l'alcool secondaire dépendait de la température à laquelle était conduite la réduction. Ceci est attribué à la stabilité du complexe d'aluminium. Afin de le rendre plus stable, des composés bidentates ont été utilisés (diols, aminoalcools). Le diol spiranique, de structure rigide ci-contre, a montré la même aptitude à induire l'asymétrie que ce soit à –100°C ou à –20°C[46e].

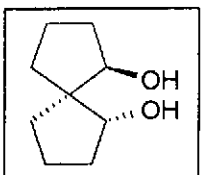


Figure 30

Enfin, Noyori (co-lauréat 2001 du Prix Nobel de chimie) a montré que des hydrures modifiés par le binaphtol et l'éthanol conduisaient à d'excellents excès énantiomériques. Ses études ont permis de proposer un état de transition à 6 centres de type chaise. L'espèce réductrice est appelée BINAL-H[46f-g].

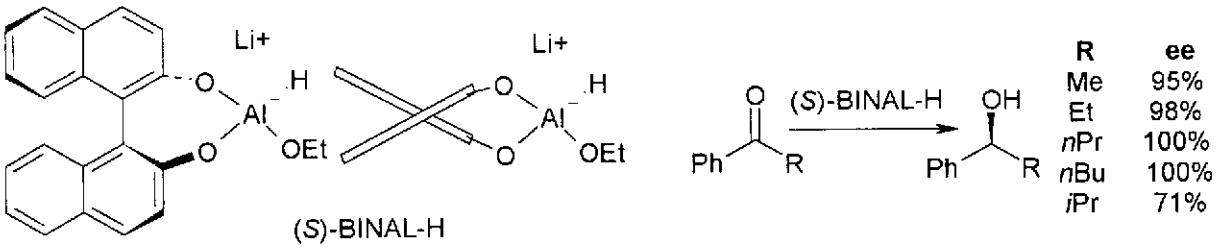


Schéma 127

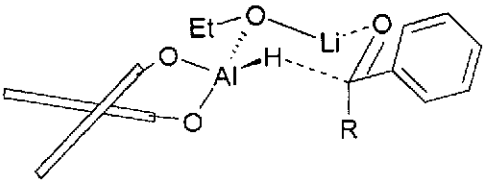
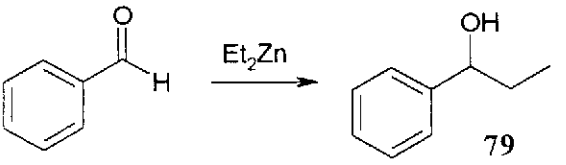


Figure 31

Cette réaction de réduction de l'acétophénone a fait l'objet d'un grand nombre de publications dans les années 80. Elle implique malheureusement l'utilisation non catalytique (2 éq.) d'espèces réductrices (augmentation du coût et de la difficulté de purification). Par conséquent, ces études ont été quelque peu abandonnées dès l'apparition d'une réaction, réellement catalytique, de réduction par des hydrures de rhodium complexés par des diphosphines chirales, régénérés par H_2 gazeux.

B. Additions asymétriques d'organozinciques sur des aldéhydes

Il s'agit certainement de la réaction la plus étudiée[47a], notamment dans sa version d'activation avec le titane. Beaucoup de diols, d'aminoalcools chiraux non racémiques ont été testés dans la réaction standard d'addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde.



Équation 92

Le diéthylzinc seul réagit très lentement sur un aldéhyde. Sous sa forme linéaire, il s'agit d'un organométallique peu nucléophile[47i]. Sa solvatation induit un changement de sa structure qui se traduit par une augmentation de sa nucléophilie[47i]. Ainsi ce qui est de nature à complexer le zinc activera l'organométallique. C'est par exemple le cas de diols et d'aminoalcools. Si ces derniers sont chiraux non racémiques ils peuvent induire une attaque nucléophile énantiosélective, fournissant un énantiomère de façon majoritaire.

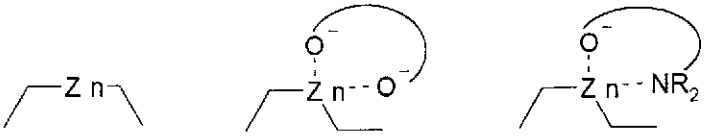
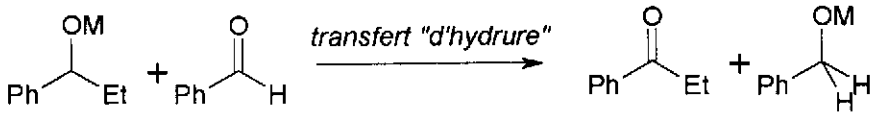


Figure 32

Deux types de réactions existent, l'une très simple sans activation avec du titane et l'autre avec cette activation.

La réaction sans titane est très lente (>2j.) et des températures plus élevées sont nécessaires (40°C) [47b]. Les rendements sont très variables en fonction de l'inducteur chiral. Des réactions parasites de type Mervein-Pondorf peuvent avoir lieu entre le produit formé et le benzaldéhyde donnant de la butyrophénone et de l'alcool benzylique.



Équation 93

Les réactions avec la catalyse au titane sont plus efficaces. Les réactions parasites ne sont généralement pas observées. Elles sont plus rapides (30 min. – 12 h) bien que des températures plus basses soit utilisées (-20°C). Le titane ($Ti(O\mathit{i}Pr)_4$) agit de deux manières différentes. D'une part, il augmente l'électrophilie de l'aldéhyde par complexation du carbonyle et d'autre part, il forme un complexe bimétallique Ti-Zn avec le ligand et le diéthylzinc.

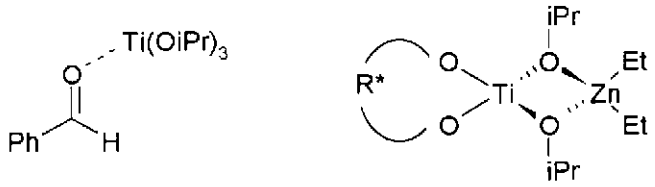


Figure 33

L'inconvénient de cette méthode est la préparation préalable du complexe bimétallique. Son mode de préparation peut influer sur les résultats obtenus, plus particulièrement sur l'excès énantiomérique. Seebach[47c-h] a précisément montré que selon la méthode de préparation du complexe de Ti^{IV} avec le TADDOL, on pouvait avoir soit le composé **(*S*)-79** (ee>95%) soit le composé **(*R*)-79** (ee>95%) et cela avec le même énantiomère du TADDOL. Cela est dû à la nature du complexe de titane (rapport Ti/L) et aux équilibres de dissociation de ce dernier.

Par exemple avec un diol (étudié sur le TADDOL[47e]) ce complexe peut être préparé de plusieurs manières :

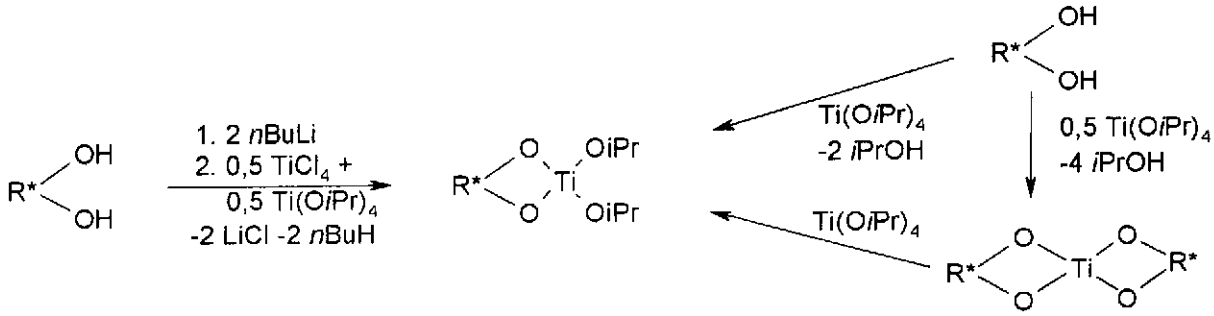
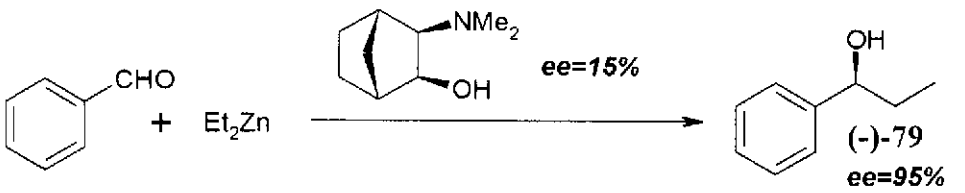


Schéma 128

Le choix de la méthode dépend surtout de la quantité de diol disponible et à utiliser (test unique ou série de réactions). La méthode la plus standard est la synthèse directe par élimination de l'isopropanol, soit sur le tamis moléculaire, soit sous PR. L'avantage de la méthode passant par le spirotitanate est que ce dernier est cristallisable et très stable (peu sensible à l'humidité). Il peut

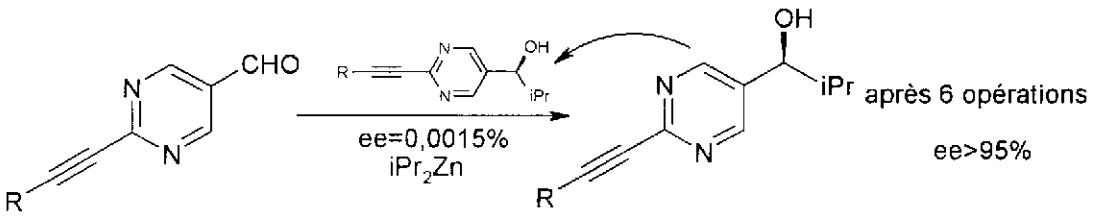
donc être stocké mais nécessite une grande quantité de diol. Notons enfin que l'emploi de $Ti(O\mathit{i}Pr)_4$ est dû à sa facilité d'utilisation (distillable, peu visqueux, densité connue...).

Par ailleurs, le nombre de ligands et le nombre d'atome de métal dans le complexe est aussi primordial. Cela se traduit par ce que l'on appelle des effets non linéaires. Dans certains cas, si on utilise un inducteur chiral avec un faible excès énantiomérique, on peut obtenir le produit avec un excès énantiomérique supérieur[47a]. Ce phénomène aujourd'hui bien compris dans sa généralité (travaux de Kagan[48]) est néanmoins assez difficile à expliquer au cas par cas[47a].



Équation 94

Il faut noter que le produit de la réaction est un alcoolate, donc une espèce elle aussi nucléophile pouvant activer le diéthylzinc de manière asymétrique. Ce fait est nommé autocatalyse. K. Soai[47i] a dernièrement montré que les phénomènes d'autocatalyse conjugués au effets non linéaires positifs peuvent être des plus spectaculaires. La première réaction amorcée d'addition de diisopropylzinc sur l'aldéhyde ci-dessous, est autocatalysée mais amorcée par ce qui est en fait le produit de la réaction mais avec un excès énantiomérique très très faible (0,0015%). Le produit de la réaction est engagé à l'état de trace (amorceur asymétrique) dans la seconde réaction. La même opération est menée en tout 6 fois et conduit au produit final avec un excès énantiomérique >95%.



Équation 95

Un grand nombre de composés aldéhydiques ont été étudiés, aromatiques, acétyléniques, vinyliques, aliphatiques ... La variation sur le zincique est moins aisée : diéthyle, diméthyle, diisopropyle, di*n*butyle et diallyle, dicyclopropyle , diphényle.

Même si le composé d'addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde a déjà été obtenu énantiomériquement pur avec des rendement quantitatifs, cette réaction fait toujours l'objet d'un grand nombre de travaux.

C. Réactions de Diels & Alder

Les réactions de Diels & Alder peuvent être avoir lieu sous activation thermique ou sous une activation par des acides de Lewis. L'avantage de ce dernier mode d'activation est qu'elle améliore souvent la sélectivité *endo-exo*. L'emploi d'acide de Lewis autorise une version asymétrique par substitution des ligands de certains métaux. Il existe une grande palette de dérivés métalliques

employés : $TiCl_4$, $SnCl_4$, $EtAlCl_2$, $Cu(OTf)_2$, ZnX_2, MgX_2, sels de lanthanides (Yb^{VI}, Eu^{VI} ...). Certains de ces sels métalliques autorisent assez facilement la substitution d'un ou deux ligands (Cl, X) par une fonction oxygénée (alcoolate) ou azotée (amidure, imine, oxazolidine) sans perte totale de leur électrophilie.

Comparé au nombre de publications concernant les réactions de Diels & Alder, il existe assez peu de références concernant une catalyse asymétrique. De plus, chose étonnante, il n'existe pas réellement de réaction standard test. Voici quelques exemples de réaction de Diels & Alder sous catalyse asymétrique[49] :

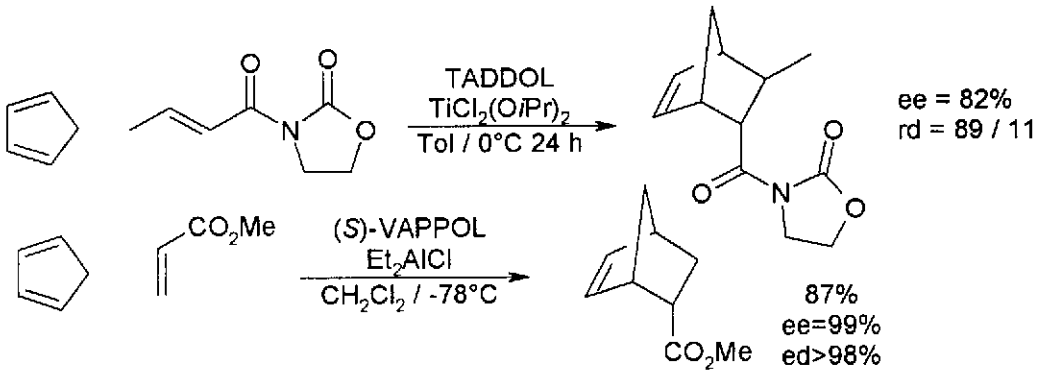


Schéma 129

Nous noterons que ces études sont compliquées par l'existence de deux diastéréomères : *endo* et *exo*, et que par conséquent, il faut pouvoir mesurer l'excès énantiomérique de chacun de ces deux produits de la réaction et quantifier leurs proportions.

II. Présent travail

Afin de vérifier le terme de ligands des molécules préparées au cours du *chapitre II*, nous avons ciblé un certain nombre de réactions asymétriques afin d'orienter des travaux à venir. Par conséquent, il ne sera pas apporté d'explications aux résultats obtenus. Ces derniers seront rapportés sous forme de tableaux les plus complets possibles. Cela est dû au fait qu'à l'heure actuelle ces travaux sont inachevés voire juste initiés.

A. Réduction asymétrique

Nous avons étudié la réduction de l'acétophénone par des hydrures modifiés de $LiAlH_4$. Nous avons adapté le mode opératoire que Noyori & coll. avait mis au point avec le Binol[46f-g].

Vu le nombre d'équivalents (2 éq.) de diol nécessaires, seuls les diols les plus disponibles ou paraissant les plus intéressants ont été employés. Ces réactions ont été menées à –78°C. L'étude de l'influence de la température n'a pas encore été effectuée.

Nous avons utilisé une solution commerciale de $LiAlH_4$ que nous avons titrée selon la méthode à la fluorénone mise au point au laboratoire par Brown et Coll[46a,b]. 4 diols ont été employés. Les excès énantiomériques ont été déterminés après intégration relative des

chromatogrammes obtenus par CPG en phase chirale. La configuration absolue du produit de réduction, **78**, a été déterminée grâce à la mesure de son pouvoir rotatoire spécifique.

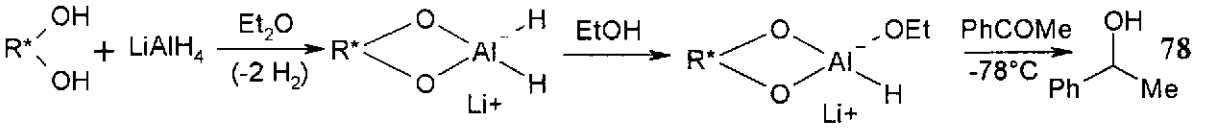


Schéma 130

entrée	diol	t (h)	Rdt (%)	ee (%)	configuration
1	**(+)-47**	3	*65*	65	*R*
2	**(+)-15**	2	*87*	8,2	*R*
3	**(+)-55**	7	*71*	56	*R*

Ces essais n'ont été réalisés qu'une seule fois sur 1mmol d'acétophénone.

Tableau 22

Les excès énantiomériques sont faibles mais ils montrent que ces diols sont effectivement de vrais ligands.

B. Addition asymétrique de diéthylzinc sur le benzaldéhyde

a) Sans activation par le titane

Nous avons employé le mode opératoire proposé par Carretero & Coll[47b]. Ce dernier, très simple, a été appliqué directement à 6 diols. Les excès énantiomériques ont aussi été mesurés par CPG. Le taux de conversion est mesuré par RMN. Ces réactions ont été menées à 40°C dans le toluène avec 5 mol% de diol. La configuration absolue a été déterminée comme précédemment, par mesure du pouvoir rotatoire et comparaison aux valeurs de la littérature

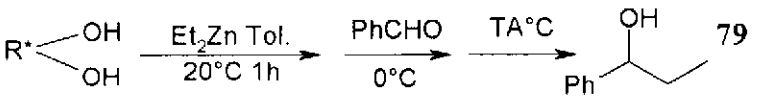


Schéma 131

entrée	diol	Temps (h)	Rdt (%)	ee (%)	configuration
1	**TADDOL**	45	*41*	33	*S*
1	**(+)-55**	46	*38*	5	*R*
2	**(+)-54**	42	*43*	3	*R*
3	**(+)-46**	32	*32*	9	*S*
4	**(+)-47**	37	*31*	13	*S*
5	**(+)-15**	58	*39*	3	*R*
6	**(+)-14**	64	*28*	2	*R*

Tableau 23

Les excès énantiomériques et les rendements modestes (formation de 10-20% de $PhCH_2OH$ et PhCOEt) montrent que ce type de diol n'est pas efficace dans les réactions d'addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde en absence de titane.

b) Avec activation par le titane

Nous avons employé le mode opératoire proposé par Seebach & Coll. Le complexe de titane est préparé par réaction entre le diol et $Ti(OiPr)_4$ suivie d'élimination de l'isopropanol sous PR à 45°C sous agitation dans le toluène anhydre par purge sous PR et regazage avec N_2. Cette opération est répétée environ 50 fois sur une période de 6 h. Afin de valider la méthode nous l'avons testée avec succès avec le TADDOL. Les excès énantiomériques ont aussi été mesurés par CPG. Le taux de conversion est mesuré par RMN. Ces réactions ont été menées à -20°C dans le toluène avec 10 mol% de diol. 1,2 éq. de $Ti(OiPr)_4$ est rajouté comme préconisé. La configuration absolue a été déterminée comme précédemment, par mesure du pouvoir rotatoire.

entrée	diol	temps (h)	Rdt (%)	ee (%)	configuration
1	**TADDOL**[47f]	17	98	98 %	*R*
2	**TADDOL**	3	95	97,5 %	*R*
3	**(+)-55**	4	78	89 %	*R*[50]
4	**(+)-54**	4	76	83 %	*R*
5	**(+)-46**	4	81	71 %	*S*
6	**(+)-47**	4	69	44 %	*S*
7	**(+)-49**	7	65	17 %	*R*
8	**(+)-48**	7	56	14 %	*R*
9	**(+)-15**	13	65	7 %	-
10	**(+)-14**	13	54	6 %	-

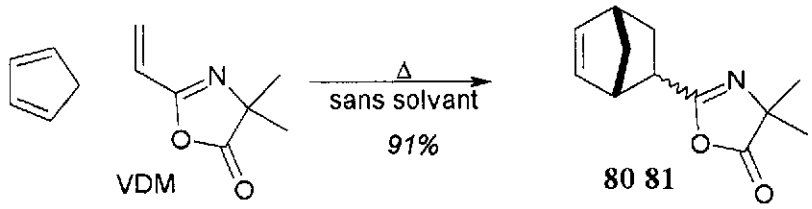
** : ces essais n'ont été réalisés qu'une seule fois.*

Tableau 24

Nous remarquons que les composés analogues du TADDOL donnent des excès énantiomériques du même ordre. Pour tous les composés *trans*, les composés cyclobutaniques fournissent de meilleurs résultats. Ce fait n'est pas observé pour le composé *cis*.

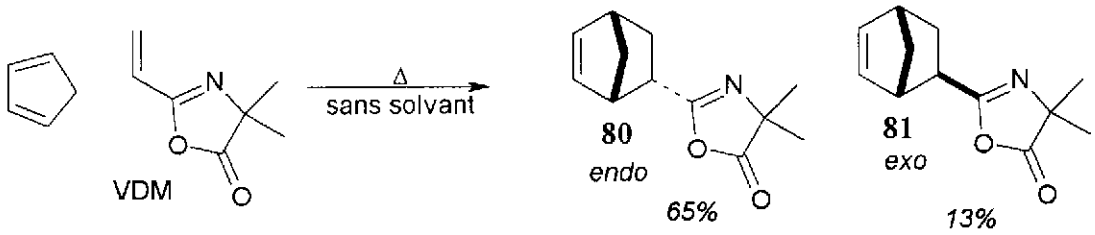
C. Réaction [4+2] entre la diméthylvinylazlactone et le cyclopentadiène

La réaction de Diels & Alder entre le cyclopentadiène et le diméthylvinylazlactone a déjà été décrite par Jacobine[51].



Équation 96

Au sein de notre UMR, Lapinte a revu le mode opératoire et a mis au point les conditions de séparation des deux diastéréomères *endo* et *exo* par chromatographie sur gel de silice. Ces composés, NAZ (NorbornénylAZlactones), lui fournissent une source intéressante de cyclènes aptes à réagir en ROMP. La fonction azlactone est très réactive vis-à-vis d'alcools ou d'amines.



Équation 97

Nous avons repris ses modes opératoires et isolé chacun des deux diastéréomères en quantité assez importante. Nous avons confirmé comme Lapinte la nature *endo* de **80** et la nature *exo* de **81** par découplage et mesure des effets n.O.e (C_6D_6 et $CDCl_3$: voir partie expérimentale).Une étude de la solubilité comparée de ces deux composés a montré que le composé *endo* **80** est moins soluble à -25°C dans l'éther de pétrole (essence G) que son diastéréomère *exo* **81**. Nous avons ainsi mis au point une méthode simple de séparation des deux diastéréomères. Le composé **80** est séparé par cristallisation dans l'EP à –25°C. La concentration des eaux mères, plus riches en composé **81** et la purification selon Lapinte fournit plus facilement le composé *exo* **81** (le moins polaire).

a) Etude des processus d'activation

Nous avons entrepris une étude de l'activation de la réaction.

1.) Activation thermique

L'activation thermique a été effectuée en collaboration avec V. Lapinte. Le rapport *endo/exo* a été mesuré par RMN ^{1}H en intégrant les signaux des protons vinyliques. Le suivi cinétique a été effectué par CPG.

Entrée	T (°C)	t (h)	**80 / 81**
1	130	<45 min.	76 / 24
2	110	<45 min.	77 / 23
3	95	1h40	78 / 22

Entrée	T (°C)	t (h)	**80 / 81**
4	40	3 h	83 / 17
5	22	7 h	85 / 15
6	-25	$t_{1/2}$=10 j.	91 / 1

Tableau 25

Cette étude montre que la formation du composé *endo* **80** est favorisée à basse température, alors qu'à température plus élevée, le composé *exo* **81** est formé en proportion plus importante. **80** est donc le produit cinétique et **81** le produit thermodynamique (comme cela est généralement observé). De plus, nous voyons qu'à –25°C la réaction devient très lente. En dessous de cette température, nous pouvons négliger les activations thermiques.

2.) Activation par des complexes métalliques

Les travaux suivants ont été réalisés en colaboration avec le Pr. N'Guyen Kim Phi-Phung de l'Université de Ho Chin Minh Ville (Vietnam).

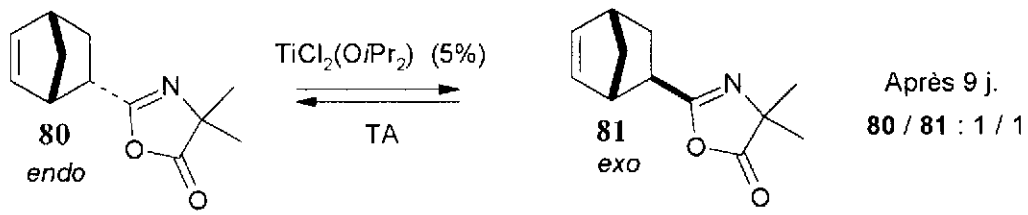
Toutes les réactions ont été menées en solution dans CH_2Cl_2 anhydre à –78°C, voire à –30°C si aucun avancement n'est observé. Les sels métalliques ont été employés à hauteur de 5mol%.

Entrée	Catalyseur	T (°C)	t (h)	ed (%)	Rdt (endo)
1	$SnCl_4$	-78	1/4	71 %	*72 %*
2	$TiCl_4$	-78	1/2	60 %	*64 %*
3	$TiCl_2(OiPr)_2$	-78	2 ½	97,1 %	*86 %*
4	$Ti(OiPr)_4$	-30	18	*aucune évolution*	
5	$Cu(OTf)_2$	-78	7	99,3 %	*93 %*
6	$Eu(fod)_3$	-30	18	*aucune évolution*	
7	$Yb(fod)_3$	-30	18	*aucune évolution*	

Tableau 26

Nous voyons ainsi que certains dérivés très électrophiles du titane, du cuivre et de l'étain activent la réaction. Les excès diastéréomériques (**80** / **80** + **81**) ont été déterminés par intégration des signaux de CPG en phase chirale (4 pics : 1 pic pour chaque énantiomère de chaque diastéréomères).

Une catalyse par des acides de Lewis augmente la sélectivité *endo exo*. Les bons rendements ont été obtenus après passage éclair sur une fine couche d'alumine mélangée à de la silice (5 cm), concentration puis cristallisation dans l'EP à –25°C. Au cours de cette étude nous avons remarqué que le composé *endo* **80** mis en présence de $TiCl_2(OiPr)_2$ dans CH_2Cl_2 à TA s'épimérise très lentement.



Équation 98

Les meilleurs résultats de catalyse de la réaction [4+2] ont été obtenus avec $TiCl_2(OiPr)_2$ (oxophile) et $Cu(OTf)_2$ (azaphile).

b) Essais de catalyse asymétrique

$TiCl_2(OiPr)_2$ catalyse la réaction. Nous pouvons envisager des modifications chimiques par substitution des deux ligands dérivant de *i*PrOH par un diol. Les réactions ont été menées en présence de tamis moléculaire 4Å.

Seuls le composé *endo* a été purifié et analysé en CPG. Seuls 6 diols (5% mol) précédemment préparés ont été testés.

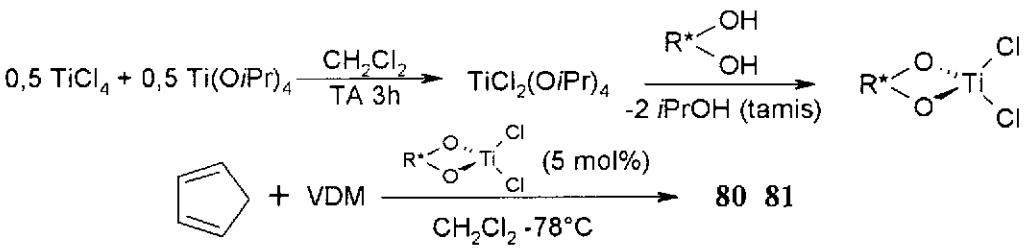


Schéma 132

entrée	diol	t (h)	endo / exo	ee (%)	Rdt (%)
1	**(+)-54**	6	98 / 2	26	**(+)-80** : *89*
2	**(+)-55**	6 ½	98 / 2	28	**(+)-80** : *91*
3	**(+)-46**	17	96 / 4	5	*76*
4	**(+)-47**	17	97 / 3	11	*79*
5	**(+)-48**	29	86 / 14	2	*54*
6	**(+)-49**	29	82 / 18	3	*51*

Tableau 27

Nous voyons ainsi que seuls les diols les plus encombrés donnent les moins faibles excès énantiomériques. Cela est certainement dû au fait que les alcoolates primaires peuvent réagir avec les fonctions azlactones. Néanmoins les excès énantiomériques demeurent assez faibles même si les rendements et les excès diastéréomériques restent excellents. Dans le cas d'une induction, le composé **(+)-80** a été obtenu.

Afin de savoir si ces résultats peu probants étaient dus à la nature de nos diols ou à la nature générale de la réaction nous avons testé égalemnt le TADDOL, le binol et le diéthyltartrate.

entrée	diol	t (h)	endo / exo	ee (%)	Rdt (%)
1	**TADDOL**	5	98 / 2	34	**(+)-80** : *91*
2	(+)-binaphtol	7	92 / 8	6	**(+)-80** : *76*
3	(+)-DET	18	86 / 14	1	*68*

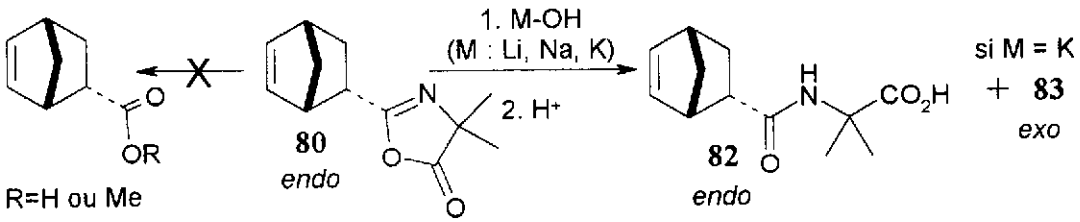
Tableau 28

Les résultats ne sont que guère meilleurs. En conséquence, on peut être amené à penser que nous n'avons pas employé le bon système catalytique.

Le titane étant oxophile, il serait peut être intéressant d'étudier des métaux azaphiles tel que le cuivre. Ceci est actuellement envisagé.

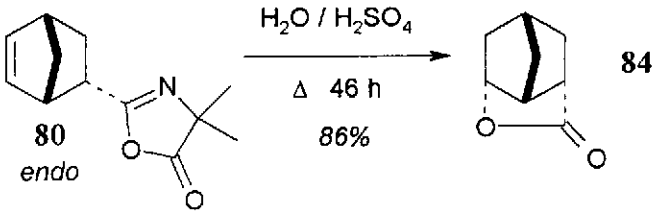
Afin de terminer ces travaux, nous avons déterminé la configuration absolue de **(+)-80**.

Dans un premier temps, une corrélation chimique avec les dérivés norborniques acide ou ester de méthyle a été envisagée. Les essais de saponification (LiOH, NaOH, KOH), même en milieu concentré et à chaud et dans divers systèmes de co-solvants n'a abouti qu'aux composés d'hydrolyse de la fonction azlactone. Dans les conditions les plus drastiques, une épimérisation est observée.



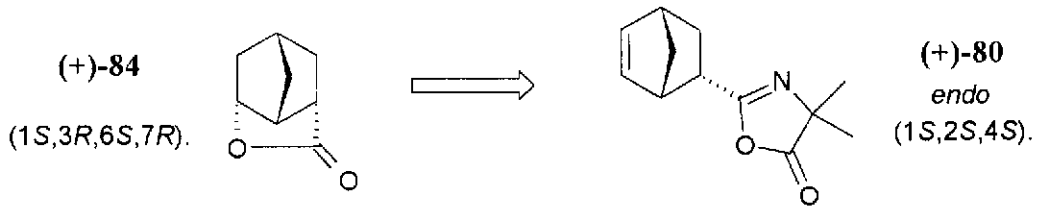
Équation 99

Les amides sont difficiles à hydrolyser en milieu basique si l'azote n'est pas activé (Boc). Nous avons alors tenté des hydrolyses en milieu acide, H_2O / H_2SO_4. A notre surprise, nous n'avons pas récupéré l'acide mais un autre composé. Il a été isolé aisément par lavages et extractions à différents pH. Ce composé a été clairement identifié par RMN (découplage, n.O.e, RMN ^{13}C, IR). Il s'agit de la lactone tricyclique **84**.



Équation 100

La synthèse de cette lactone est décrite à partir de l'acide *endo* norbornénique. Or cette transformation a déjà été réalisé en série asymétrique. Par suite de recoupements bibliographiques et de comparaison de pouvoir rotatoire[52], nous avons établi une corrélation chimique de **(+)-80** avec (+)-**84**. **(+)-84** est (1*S*,3*R*,6*S*,7*R*). Par conséquent, **(+)-80** est donc (1*S*,2*S*,4*S*).



Équation 101

D. Conclusion

Nous avons montré le potentiel intéressant des analogues du TADDOL, **(+)-54** et **(+)-55** dans la réaction d'addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde avec du titane. Il serait bon de continuer dans cette voie, notamment en faisant varier le zincique et l'aldéhyde.

Les composés *cis*, **(+)-47** et **(+)46**, ont montré des résultats intéressants. Nous pourrions envisager d'améliorer les excès énantiomériques notamment en modifiant la structure de ces composés. Nous envisageons la synthèse puis l'utilisation du diol suivant, ou la synthèse d'aminoalcools (addition de diéthylzinc sans titane) :

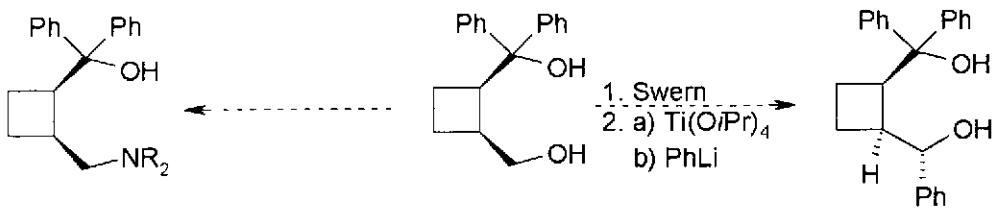


Schéma 133

Concernant la catalyse asymétrique de la réaction de Diels & Alder entre la VDM et le cyclopentadiène, des résultats intéressants ont été obtenus en série racémique. En série asymétrique, les résultats ne sont pas satisfaisants. Néanmoins les excès énantiomériques non nuls nous ont permis de déterminer par corrélation chimique la configuration absolue des centres stéréogènes de l'énantiomère majoritaire **(+)-80**.

Un changement de sels métalliques pourrait être effectué. Les sels de cuivre pourraient faire l'objet d'une attention plus particulière. La version asymétrique serait étudiée en utilisant des ligands azotés (bisimines, bisoxazolidines). Les composés azotés réactifs ne peuvent être utilisés à cause de la grande réactivité de la fonction azlactone.

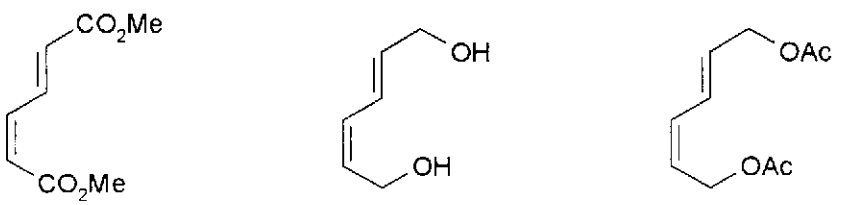
Des perspectives plus vastes s'offrent à nous : les diphosphines synthétisées peuvent ouvrir un grand nombre d'applications (π-allyl palladium...) ; des bis-imines proches du Salen pourrait être synthétisées et donc être engagées dans des études d'époxydations asymétriques et d'ouverture asymétrique d'époxydes méso...

Chapitre IV
Synthèse de polyènes linéaires fonctionnalisés

I. Préparation de diènes

A. Projet initial

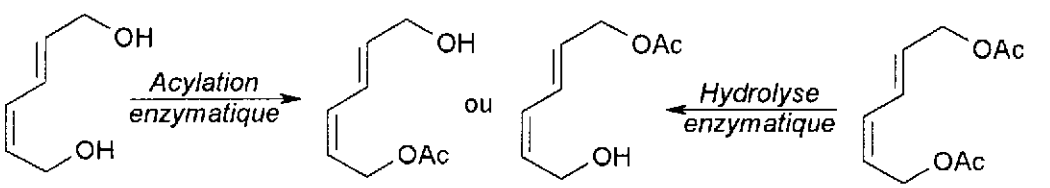
Dans notre équipe, la synthèse de diènes par ouverture de cyclobutènes a déjà été étudiée[4b,e,n]. Le premier projet[4b] se rapportait à l'hydrolyse enzymatique du diester *Z,E* **85**. Pour notre part, nous nous sommes intéressés à l'acylation du diol **86** et à l'hydrolyse enzymatique du diacétate correspondant, **87**.



85 **86** **87**

Figure 34

C'est dans cette optique que nous avons repris les travaux initiés par Marie-Edith Gourdel-Martin[53a] et Damien Chauvat[53b].



86 **88** **89** **87**

Figure 35

B. Préparation des composés diéniques

Afin d'appréhender cette étude dans de bonnes conditions, il faut préparer **86** et **87** en quantité suffisante. La réduction de **85** aurait pu fournir le diol **86**. Le début de ces travaux étant antérieur à

la nouvelle synthèse[4g] de l'anhydride cyclobuténique **2**, il avait été décidé de passer par cet intermédiaire. Damien Chauvat a alors préparé **86** à partir du catéchol.

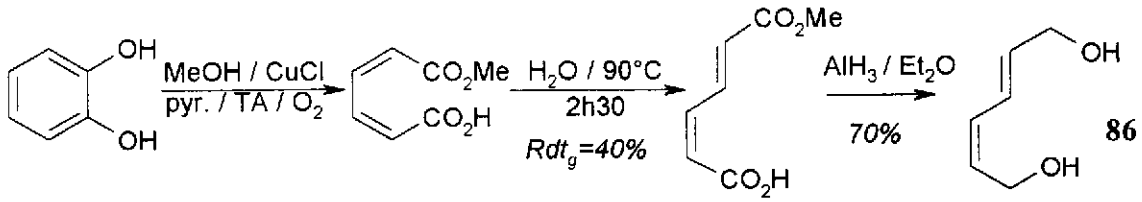
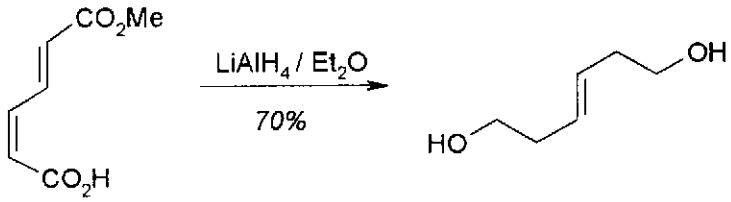


Schéma 134

La première étape[54] est le facteur limitant de cette synthèse. En effet, la dilution, nécessaire pour éviter la polymérisation des diènes, ne permet d'engager que 2 g de catéchol. Après isomérisation de l'hémiester *Z,Z* en hémiester *Z,E* puis réduction de ce dernier par AlH_3, le diol *Z,E* est obtenu avec un rendement global de *28%*. On n'obtient ainsi que 580 mg de diol à la fois. L'emploi de AlH_3 est nécessaire car $LiAlH_4$ fournit le diol monoéthylénique.



Équation 102

Cependant, cette méthode a permis d'initier des travaux qui seront relatés ultérieurement.

Compte tenu de la plus grande facilité de préparation de **2**[4g] actuellement, nous avons étudié la possibilité de préparer **86**, par réduction du diester **85** et par ouverture thermique du diol cyclobuténique **22**.

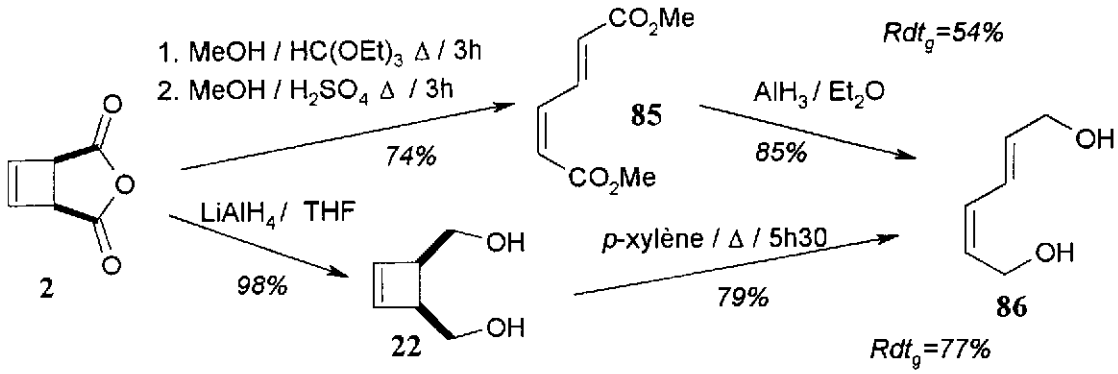


Schéma 135

La voie passant par l'ouverture de **22** est la plus performante[53]. Les 7% de **22**, restant après 5h30 au reflux du *p*-xylène, sont éliminés par chromatographie sur gel de silice. Une fois encore, l'ouverture thermique de composés possédant un élément de symétrie s'avère efficace. **22** possède un plan de symétrie. Par conséquent, quel que soit le groupement pro*R* ou pro*S* qui tourne vers l'intérieur du cycle (ouverture inward), on obtient le même composé.

A partir du diol de symétrie C_2, **(±)-14** (*cf.* 2nd Partie, Chapitre II III.B.a)), on pourrait obtenir un mélange de diol *Z,Z* et de diol *E,E*.

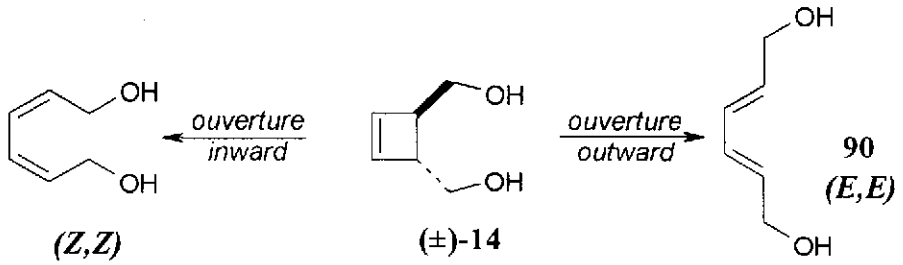
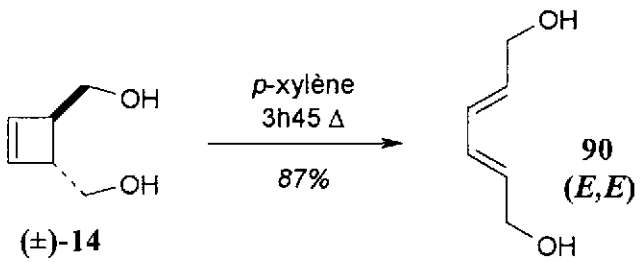


Schéma 136

Nous avons observé que **(±)-14** s'ouvre plus rapidement que **22** dans les mêmes conditions, et que seul le diol (*E,E*), **90**, est observé et ensuite purifié. Ce résultat peut provenir de la gène stérique lors de l'ouverture.



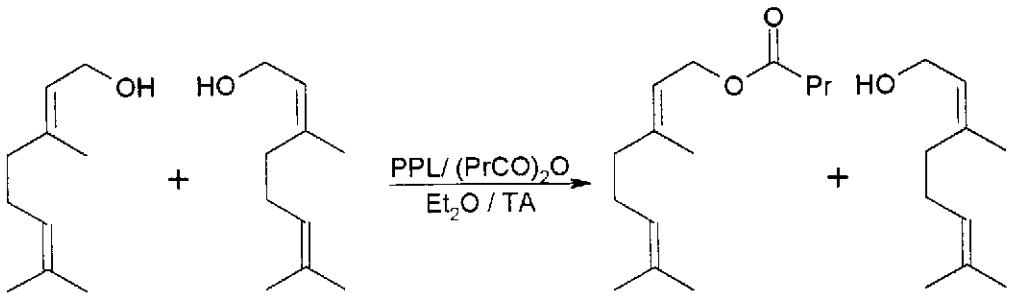
Équation 103

L'analyse de ces résultats est en accord avec la théorie[51]. Quand des groupements de même torquosélectivité sont en *trans*, leur préférences d'ouvertures sont en phase et, par conséquent, la température d'ouverture s'abaisse. Quand ces groupements sont en *cis*, ces préférences s'opposent. Des analyses complémentaires ont montré que **(±)-14** (*trans*) s'ouvre dès 80°C (reflux du benzène) et que **22** (*cis*) ne s'ouvre qu'à 111°C (reflux du toluène).

C. Acylation et hydrolyse enzymatique

D'un point de vue pratique, la protection d'une fonction alcool de **86** sous forme d'acétate présente certains avantages. En effet, comme l'a très justement précisé C. Hubert[4f], l'éther de benzyle n'est pas un groupement de choix (coupure allylique contre coupure benzylique lors de la déprotection, milieu basique lors de la protection donnant lieu à des réarrangements...). De plus, par rapport à un éther silylé stable (TBDMS), l'avantage de la fonction acétate réside dans l'économie d'atomes.

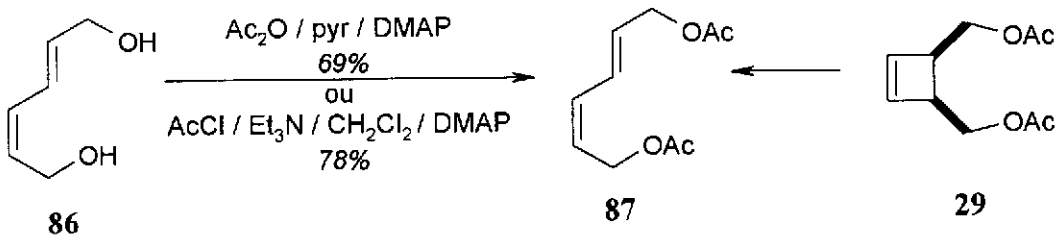
Nous avons précédemment utilisé la sélectivité des réactions d'acylation enzymatique afin de préparer des énantiomères (*cf.* 2nde Partie Chapitre II III.C.b)2.)). Les lipases peuvent aussi être de bons catalyseurs d'acylation régiosélective. Ce type de réactions enzymatiques sur un alcool allylique a déjà été mis à profit pour séparer le nérol du géraniol[55].



Équation 104

Dans notre cas, la sélectivité entre l'alcool le plus encombré et le plus dégagé ne se fait pas de manière intermoléculaire mais intramoléculaire.

Les études enzymatiques se faisant aussi bien dans le sens de l'acylation du diol **66** que dans le sens de l'hydrolyse du diacétate **87**, nous avons préparé ce dernier.

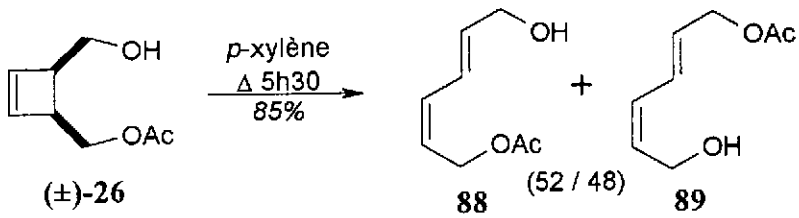


Équation 105

Nous noterons que l'ouverture thermique du diacétate **20** donne bien **87** mais que ce dernier n'a pu être séparé des 5% de composé de départ restant après 6h au reflux du *p*-xylène.

a) Préparation du mélange 88 / 89 et analyse par RMN

Nous avons tout d'abord préparé le mélange des deux monoacétates **88** / **89** par ouverture thermique de **(±)-17** (*cf.* 2nd Partie Chapitre II III.C.b)2.)(ii)). Après 6 h au reflux du *p*-xylène, le taux de conversion est de 96%. Les traces de **(±)-26** sont éliminées lors de la chromatographie sur gel de silice.

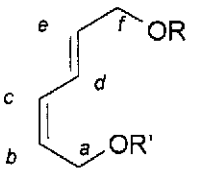


Équation 106

Les rendements sont toujours donnés pour le mélange **88** / **89**. Ces composés n'ont jamais pu être séparés sur alumine ou sur gel de silice, même dopé au nitrate d'argent[56].

Afin de déterminer les proportions de **88** et **89** dans les prochaines études, nous avons effectué une analyse approfondie par RMN ^{1}H du mélange de **88** / **89**[53b]. Nous avons tout d'abord analysé les spectres de **86** et **87**. L'enchaînement *Z,E* a été caractérisé par les constantes de couplage.

86 : R=R'=H
87 : R=R'=Ac
88 : R=H, R'=Ac
89 : R=Ac, R'=H



$J_{a\text{-}b}=J_{e\text{-}f}$=5-7 Hz
$J_{d\text{-}e}=J_{trans}$=14-17 Hz
$J_{c\text{-}d}$=10-12 Hz
$J_{b\text{-}c}=J_{cis}$=10-12 Hz

Figure 36

Le spectre RMN ^{1}H du mélange **88** / **89** résulte de la superposition des spectres de **88** et **89**. Une expérience COSY, réalisée sur le mélange, a permis d'attribuer les signaux de chacun des deux composés. Chaque molécule possède une partie très similaire au diol **86** et au diacétate **87**. Les déplacements chimiques de ces deux parties de la molécule seront par conséquent très proches de ceux de **86**, pour une moitié, et de ceux de **87**, pour l'autre moitié. Plus précisément, on remarque que le déplacement chimique des méthylènes dépend de la nature du groupement oxygéné : alcool ou acétate. Par analogie, nous avons attribué les déplacements chimiques de RMN ^{1}H de **88** et **89**.

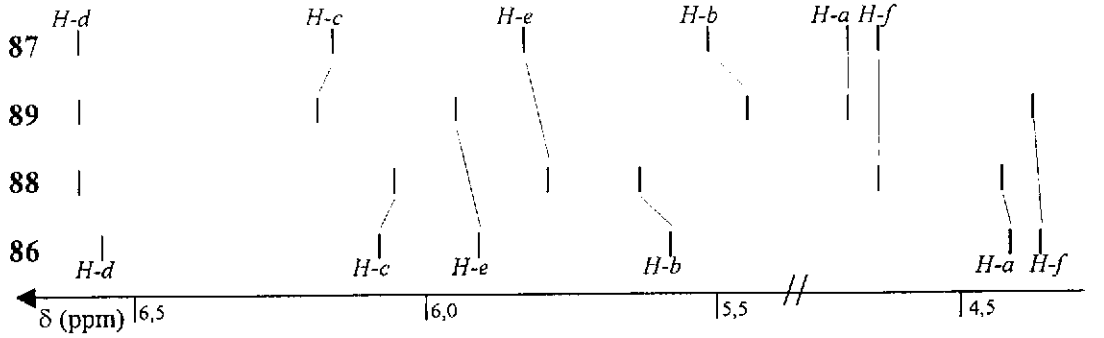
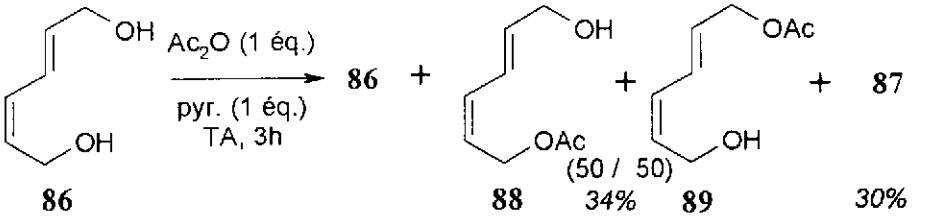


Figure 37

Ceci ne reste qu'une hypothèse jusqu'à la confirmation des structures sur des produits purs.

b) Acylation enzymatique

Afin d'apprécier la sélectivité enzymatique, nous avons d'abord utilisé une méthode classique d'acylation[53b].



Équation 107

Les réactions d'acylation enzymatique ont ensuite été effectuées à TA (ainsi qu'à –25°C dans le cas la PFL), sur 1 mmol, dans 5 mL d'acétate de vinyle. Elles ont été suivies par CPG et arrêtées quand les quantités de diol **86** et de diacétate **87** ont été équivalentes. 5 enzymes ont été testées, la lipase de *Pseudomonas Fluorescens* (PFL), de *Pseudomonas Species* (PSL), de *Mucor Miehei* (MML), de *Candida Cylindracea* (CCL) ainsi que la lipase de pancréas de porc (PPL). Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Entrée	Enzyme	Temps (h)	**86/ (88+89) /87** (*1)	**89/88** (*2)	Rdt (%)
1[53b]	PFL	7	26 / 47 / 27	80 / 20 (*3)	*37*
2	PSL	9	28 / 39 / 33	65 / 35	*31*
3[53b]	MML	336	10 / 82 / 8	76 / 24	*76*
4[53b]	CCL	25 (*4)	0 / 100 / 0	15 / 85	*99*
5[53b]	PPL	168 (*5)	-	-	*0*

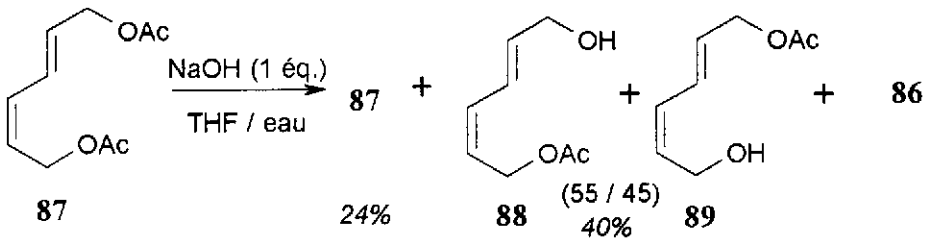
*(*1) rapport déterminé par intégration des signaux en CPG ; (*2) rapport déterminé par intégration des signaux en RMN ^{1}H ; (*3) aucune amélioration n'est apportée à –25°C: (*4) disparition de **86** sans apparition de **67** : (*5) aucune réaction n'est observée.*

Tableau 29

On observe que le meilleur résultat en terme de sélectivité est aussi le meilleur en terme de rendement. La sélectivité n'est pas totale (15 / 85). Néanmoins l'acylation enzymatique avec la CCL est nettement supérieure à l'acylation chimique en terme de rendement et de régiosélectivité.

c) Hydrolyse enzymatique

En premier lieu, l'hydrolyse chimique de **87** a été réalisée avec de la soude[53b] (1 éq.).



Équation 108

Le tableau ci-dessous résume les différentes sélectivités des différentes enzymes (PLE, CCL, MML, PFL et PCL) testées selon la méthode décrite précédemment (*cf.* 2nde Partie, Chapitre II III.C.b)2.)(i)).

Entrée	Enzyme	Temps	**87/ (88+89) /86** (*1)	**89 / 88** (*2)	Rdt (%)
1[53b]	PLE	3	11 / 87 / 2	80 / 20	*70*
2[53b]	CCL	28	16 / 81 / 3	50 / 50	*60*
3[53b]	MML	28	2 / 98 / 0	20 / 80	*93*
4[53b]	PFL	5	22 / 71 / 7	25 / 75	*53*
5	PCL	7	29 / 69 / 2	35 / 65	*52*

*(*1) rapport déterminé par intégration des signaux en CPG sur le mélange brut après extraction ;*
*(*2) rapport déterminé par intégration des signaux en RMN ^{1}H.*

Tableau 30

Là aussi la meilleure sélectivité se conjugue avec le meilleur rendement. Ce résultat est obtenu avec la MML.

d) Purification chimique de 88

Le résultat le plus intéressant en terme de rendement global et de sélectivité (pureté) est obtenu dans le sens de l'acylation. Le mélange est constitué de 85% de **88** et de 15% de **89** qu'il faudrait éliminer chimiquement. Nous aurions pu envisager d'utiliser la réaction d'époxydation de Sharpless connue pour ses discriminations cinétiques d'alcool allylique *Z* et *E*[57]. Nous avons préféré réutiliser les résultats précédents. Une discrimination cinétique enzymatique transformerait préférentiellement **89** en **87**. Un enrichissement en **88** serait observé, et **87** facilement éliminé par chromatographie sur gel de silice.

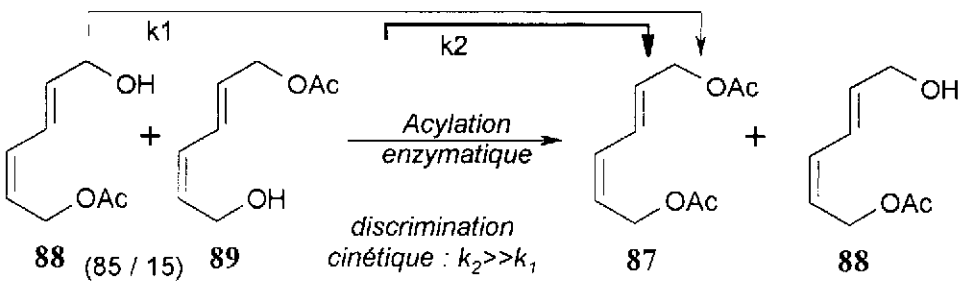


Schéma 137

Nous avons ciblé une enzyme sur la base des résultats précédents : la MML (Tableau 30, entrée *3*). La MML hydrolyse préférentiellement **87** en **88** (par rapport à **89**). Pour une même enzyme, quand on passe de l'hydrolyse à l'acylation, on inverse la sélectivité.

Schéma 138

De cette observation, **89** (par rapport à **88**) serait préférentiellement acylé en **87**.

L'optimisation du taux de conversion (suivi cinétique par CPG) permet d'atteindre une pureté chimique excellente, sans chute excessive du rendement : τ=30%.

Enzyme	τ	**88 / 89**	Rdt(%)
-	0	85 / 15	-
MML	15	93 / 7	*83*
MML	30	> 98 / 2	*65*
MML	55	> 98 / 2	*39*

Tableau 31

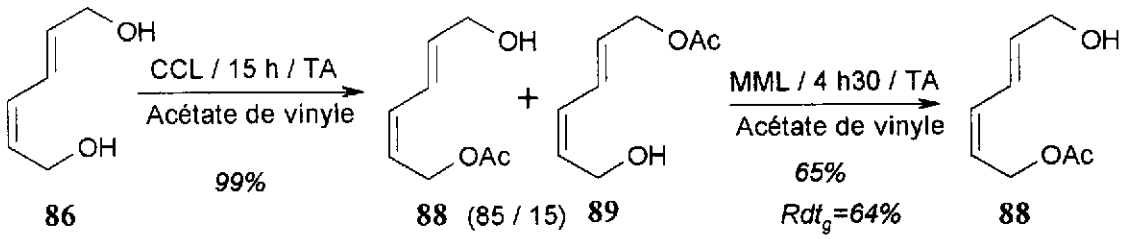


Schéma 139

Le monoacétate **88** est obtenu avec *64%* de rendement en deux étapes enzymatiques.

*Cependant, pour préparer le régioisomère de **88**, soit **89**, nous avons préféré une voie purement chimique, faisant appel à des torquosélectivités très marquées.*

D. Ouverture d'aldéhyde cyclobuténique

a) Analyse rétrosynthétique

Le monoacétate **89** serait obtenu par réduction de l'aldéhyde diénique **92**. Ce dernier résulterait de l'ouverture de l'aldéhyde cyclobuténique, préparé par oxydation ménagée de **(±)-26**.

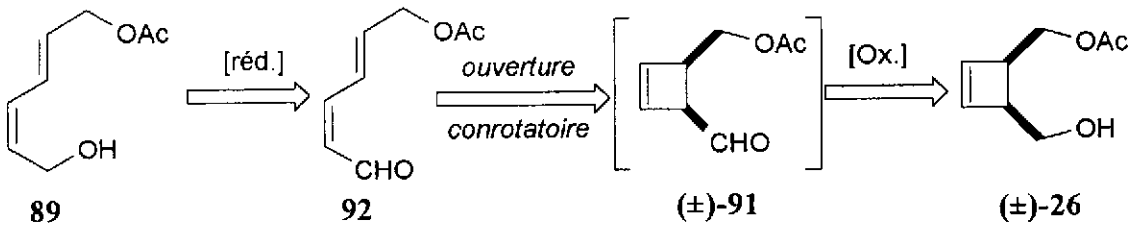
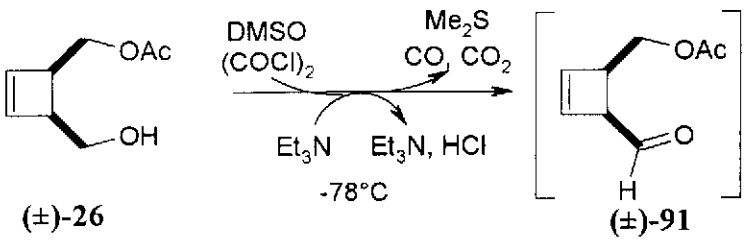


Schéma 140

L'aldéhyde cyclobuténique devrait s'ouvrir spontanément à TA comme le mentionne Wallace, avec une torquosélectivité totale *inward* pour le groupement formyle.

b) Oxydation - réduction

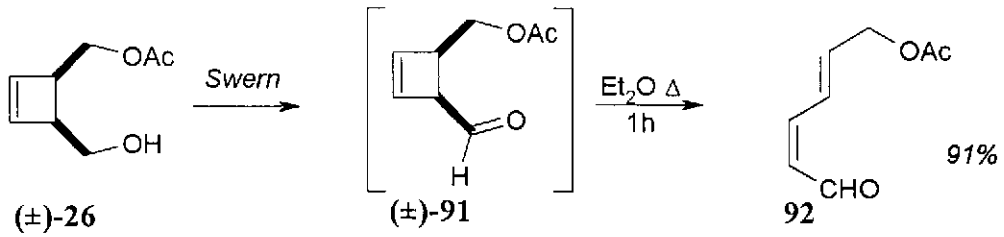
Le monoacétate cyclobuténique est très aisé à obtenir avec un excellent rendement (*cf.* 2nde Partie Chapitre II III.C.b)2.)(ii)). La fonction alcool est oxydée selon un protocole de type Swern[2e-g].



Équation 109

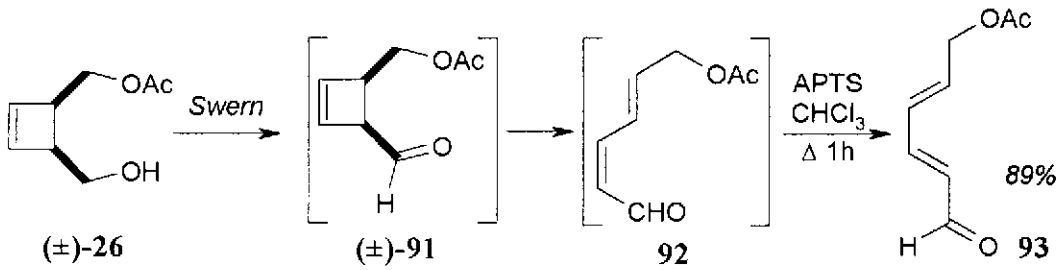
Sans très grandes précautions, nous avons mis en évidence ce cyclobutène par RMN. Nous l'obtenons même presque pur, après purification sur gel de silice avec un rendement de 49%.

Ce cyclobutène reste tout de même très fragile et s'ouvre très rapidement au reflux de l'éther. L'aldéhyde diénique **68** est obtenu avec un rendement de *91%*.



Équation 110

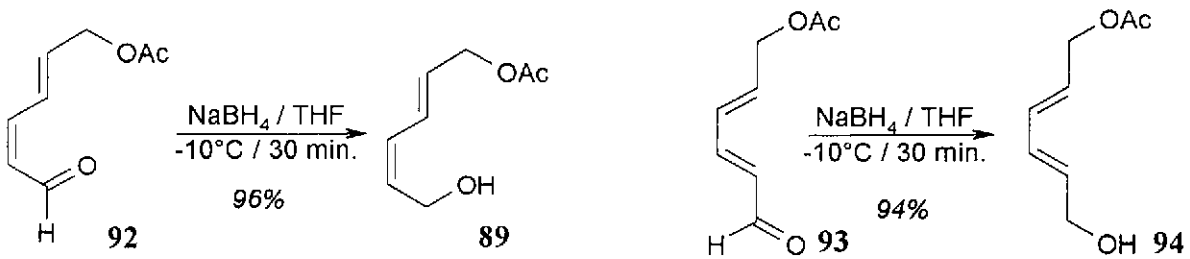
Le passage de **92** sur silice n'entraîne pas son isomérisation si la silice est de bonne qualité. L'isomérisation est observée si **92** est traité par un milieu réactionnel acide (APTS / $CHCl_3$, NH_4Cl / Me_2CO).



Équation 111

Par une adaptation soignée du traitement du même mélange réactionnel de la réaction de Swern, on peut isoler les aldéhydes diéniques **92** ou **93**, chacun avec une très haute pureté (P%>98%).

La réduction des fonctions aldéhydiques de **92** et **93** est effectuée par $NaBH_4$. La pureté de ce dernier est primordiale et influe sur le rendement.



Équation 112

Nous obtenons ainsi **89**, le régioisomère de **88**. Selon le même protocole appliqué à **93**, on isole **94**.

c) Analyse de la stabilité des substrats

Nos substrats aldéhydiques (cyclobuténique et diénique) présentent une stabilité anormale comparée à des molécules proches préparées par Wallace[2], ce qui leur confère un intérêt plus important encore.

Les précurseurs de Wallace (éther de benzyle, éther de paraméthoxybenzyle) présentent plutôt des groupements donneurs sur l'oxygène. Le groupement acétyle est plutôt électroattracteur. Par conséquent, le groupement acétyloxyméthyle est moins donneur et ne favorise plus autant l'ouverture du cyclobutène.

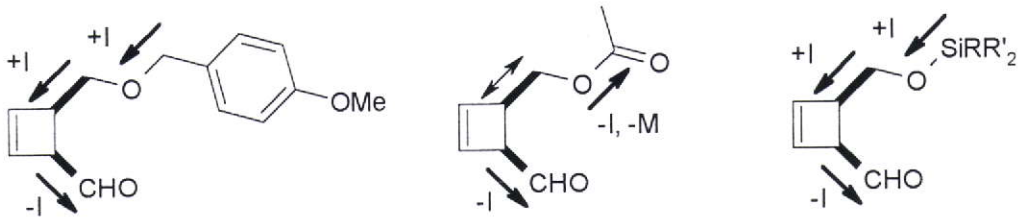
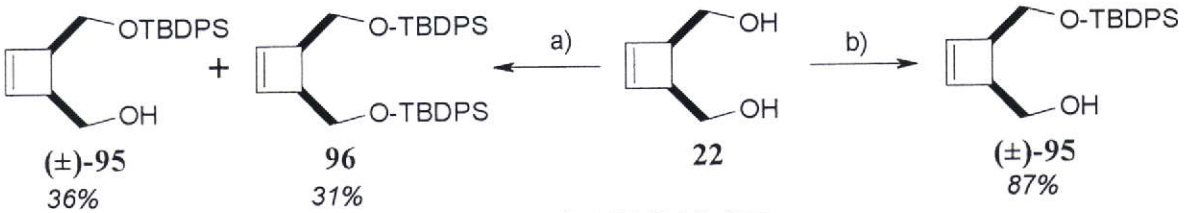


Figure 38

A titre de comparaison, nous avons appliqué nos modes opératoires à un composé O-silylé, **(±)-95** (donneur). Celui-ci est préparé par action d'une base forte (NaH) avec le chlorure de *tertio*butyldiphénylsilyle. Un mode opératoire classique de protection (TBDPS-Cl / Imidazole) ne donne pas une bonne sélectivité en composé monoprotégé.



a) TBDPS-Cl (1éq.) / Imidazole (1,1 éq.) DMF TA 17 h.
b) 1. NaH(1,2 éq) DMF TA 1h 2. TBDPS-Cl (1,05 éq) TA 3 h

Schéma 141

Avec NaH, la réaction se déroule en deux temps très séparés l'un de l'autre. **22** ne peut pas être transformé en dialcoolate. Le monoanion réagit alors très vite avec TBDPS-Cl.

L'aldéhyde cyclobuténique résultant de l'oxydation ménagée de **(±)-95** n'a jamais été observé.

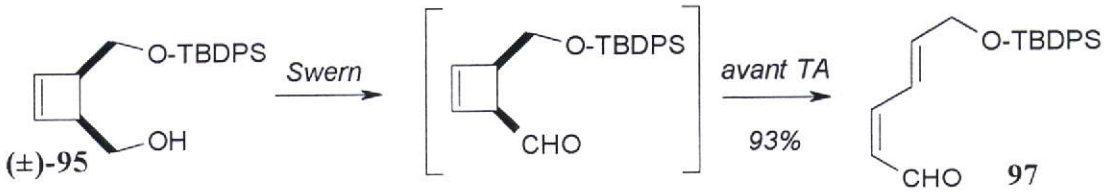


Schéma 142

Par conséquent l'hypothèse que l'acétate stabilise le cyclobutène est justifiée. Le diène **97** est moins stable que son analogue acétylé **92**, mais est tout de même assez facilement isolable. La silice peut l'isomériser mais un temps de contact assez long est nécessaire. L'acétate stabilise donc aussi le diène.

E. Confirmation des structures 88 et 89

Obtenant **88** et **89** purs, nous avons pu confirmer leurs structures. Outre la voie de synthèse de **89**, via la réduction de **92**, qui paraît univoque, nous avons effectué des analyses RMN

complémentaires. Nous n'avons pas utilisé de techniques lourdes tel que des corrélations longues distances de type HMBC entre le carbonyle et les CH_2 allyliques. Nous avons trouvé plus simple de mettre en évidence un couplage entre l'H de l'alcool et le méthylène qui porte l'hydroxyle. Cette expérience a été réalisé dans le DMSO d_6.

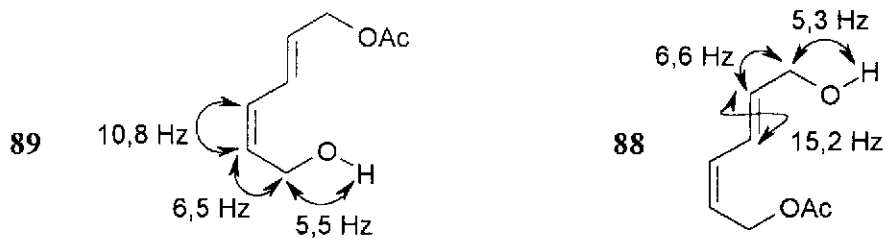


Figure 39

II. Préparation de triènes

A. Analyse rétrosynthétique

Suite au succès rencontré pour la synthèse des diènes, notre projet a été étendu à la synthèse de triènes, toujours en utilisant des composés cyclobuténiques portant un groupement formyle. Nous avons montré que ce groupement induit une ouverture de type inward. Nous envisageons maintenant de l'utiliser à deux reprises. Un premier groupement formyle permettrait la synthèse d'alkylidènecyclobutènes. Un second ouvrirait ce composé en triène et permettrait d'introduire des groupements alkyles. L'analyse rétrosynthétique traduit ce projet.

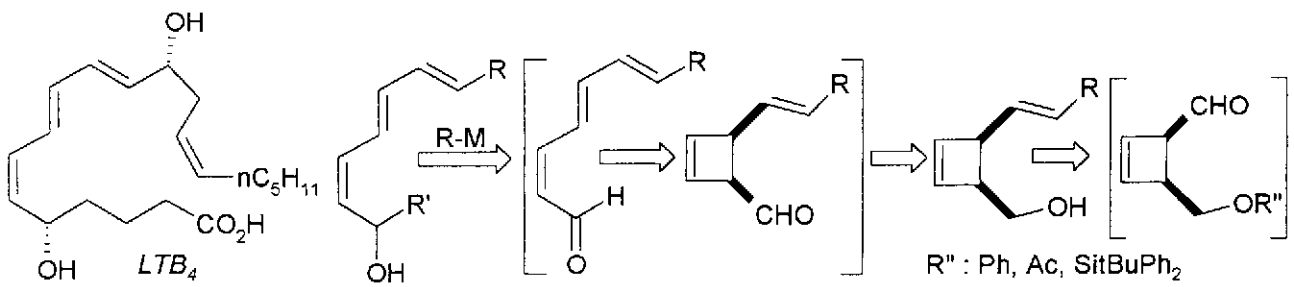


Schéma 143

L'analyse rétrosynthétique aboutit à des synthons aldéhydiques, lesquels ne sont pas isolables dans de bonnes conditions. Par conséquent, ces derniers doivent être synthétisés puis engagés dans les réactions formant la double liaison exocyclique (Wittig, Wittig-Horner-Hemmons, Julia, Peterson), sans être isolés. Le milieu réactionnel fournissant l'aldéhyde doit être compatible avec le bon déroulement de la seconde. Si le bras hydroxyméthyle n'est pas protégé, l'intermédiaire alcool-aldéhyde, peut être écrit sous une forme lactol, **(±)-99**. Ce composé a été étudié et mis à réagir avec des organométalliques (*cf.* Schéma 53) par Wallace & Coll. Si le bras hydroxyméthyle est protégé (R=Ph, Ac, Si*t*BuPh$_2$), l'intermédiaire peut être obtenu par oxydation de Swern.

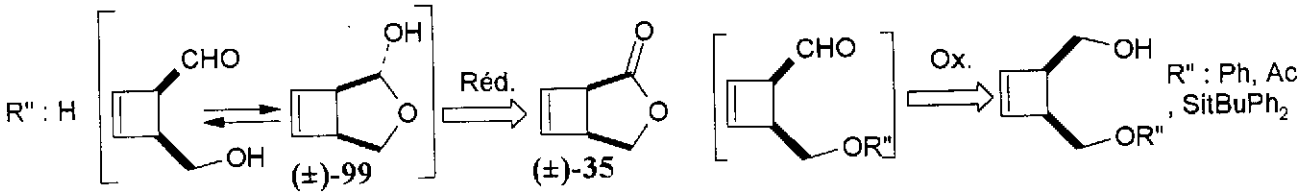
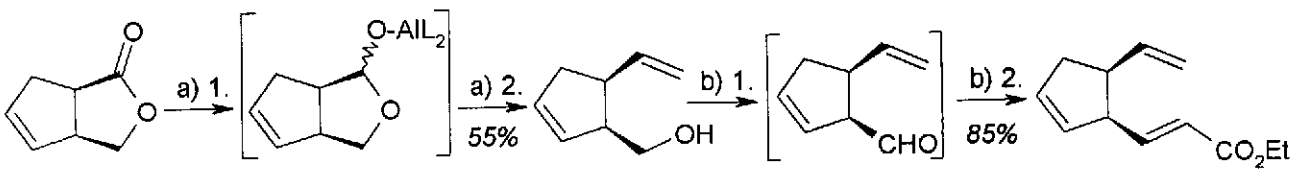


Schéma 144

Concernant la voie oxydante, nous avons opté pour le composé silylé **(±)-95**. En effet, la fonction acétate présente un hydrogène acide et un carbone électrophile lesquels pourraient amener des réactions parasites. Le groupement benzyle apparaît comme un bon groupement dans les deux réactions (Swern et réactions avec un ylure), cependant sa déprotection peut d'ores et déjà paraître problématique en présence d'insaturations. La fonction éther silylé est connue pour être clivée sélectivement dans des conditions douces avec de bons rendements.

Afin de créer l'insaturation exocyclique, nous avons opté pour des réactions avec des dérivés du phosphore car les ylures ou les phosphonates sont très accessibles. De plus, Furstoss[58] a montré la compatiblité des réactions avec le Dibal-H, ou de Swern avec les réactions choisies.



a) 1. diBAl-H (1,3 éq) -78°C 1h 2. $Ph_3P{=}CH_2$ (2,3 éq.) -78 - TA 12 h
b) 1. Swern 2. $Ph_3P{=}CH{-}CO_2Et$ (3 éq.) -78 - TA 12 h

Schéma 145

B. Synthèse d'alkylidène cyclobutènes

a) Utilisation du lactol

1.) Synthèse du lactol

Dans un premier temps, nous avons choisi d'isoler **(±)-99** afin d'évaluer sa stabilité thermique, mais aussi, afin de maîtriser sa synthèse sans formation de sous produits. Ce composé peut être préparé par réduction sélective (basse température) de la lactone **(±)-35**. Dans notre équipe, nous préparons ce composé en une étape à partir de **2**. La réduction par le diBAl-H est sélective et conduit uniquement à la formation de **(±)-99**. Le faible rendement s'explique par la volatilité de **(±)-99** et par son instabilité thermique. Des diènes sont détectés en quantités importantes après la chromatographie sur gel de silice, alors qu'ils n'étaient que peu présents avant celle-ci.

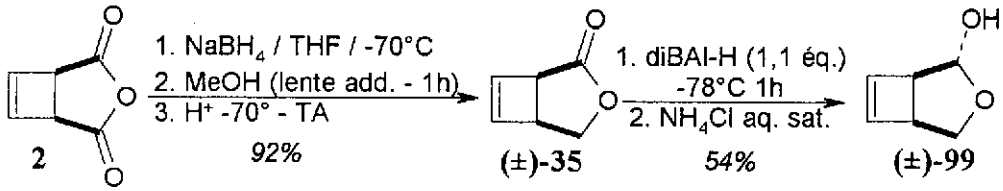


Schéma 146

La présence d'un seul diastéréomère est confirmé par RMN ^{1}H et ^{13}C. Aucune trace de forme ouverte aldéhydique n'est détectée par RMN ^{1}H. La mesure des exaltations n.O.e. sur **(±)-99** n'a pas permis de déterminer la configuration relative du centre hémiacétalique. Nous nous sommes alors attachés à expliquer l'absence de couplage $^{3}J_{1\text{-}5}$. Pour cela nous avons modélisé les deux formes épimères de **(±)-99** (Chem3D Pro ®). Le champ de force utilisé (MM2) n'est pas forcément le plus adapté à la structure. Ensuite à l'aide des angles dièdres relevés (θ) sur les modèles optimisés, nous avons calculé les constantes de couplages ^{3}J à l'aide d'un logiciel (SweetJ ®). L'expression de base de la formule de Karplus que nous avons retenue, est la suivante. Celle-ci est modulée par les atomes que portent les carbones entre les deux H.

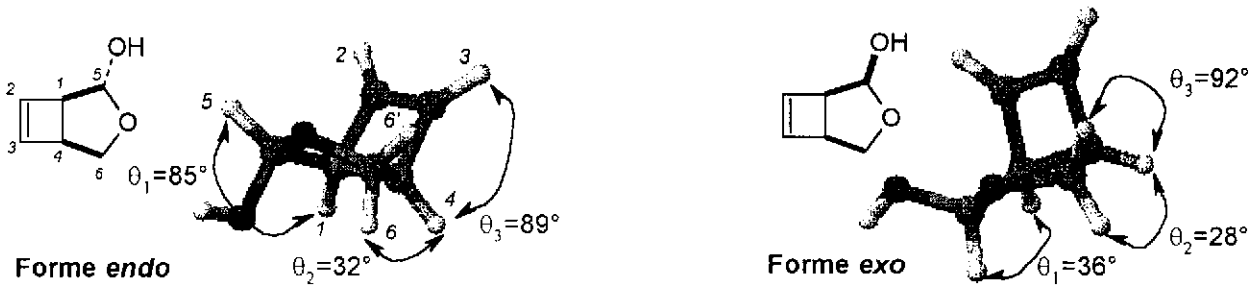


Figure 40

$$^{3}J_{HCCH} = \left|7.76 \cdot \cos^{2}(\theta) - 1.1 \cdot \cos(\theta)\right|$$

Équation 113

θ	$^{3}J_{obs.}$ (Hz)	$\theta_{calc.}$ *endo*	$^{3}J_{calc.}$ (Hz)	$\theta_{calc.}$ *exo*	$^{3}J_{calc.}$ (Hz)
1	0.0	85	0.0	36	4.2
2	5.4	32	4.6	28	5.1
3	0.0	89	0.0	92	0.0

Tableau 32

Nous voyons ainsi que la forme *endo* répond mieux aux observations spectroscopiques du lactol obtenu. Par conséquent nous attribuons la forme *endo* à **(±)-99**.

L'étude de la stabilité thermique de **(±)-99** a été menée en le plaçant en solution ($CDCl_3$), puis en suivant son évolution en diène après un certain temps à une température définie.

- à -10°C, et après un mois, le mélange évolue vers la formation de diènes dans un rapport lactol/diènes de 89 / 11 ;
- à TA, en une semaine, le rapport initial de 98 / 2 atteint 46 / 54 ;
- à 40°C, en 90 minutes, les diènes deviennent très majoritaires, 10 / 90.

La structure exacte des diènes n'a pu être déterminée. Un premier composé apparaît puis évolue. Après 1h 30 à 40°C, 4 types de protons aldéhydiques sont visibles en RMN ^{1}H. Nous voyons ainsi, qu'il est préférable de ne pas dépasser –10°C.

2.) Condensation avec des ylures

Deux ylures ont été employés.

Le méthylènetriphénylphosphorane, non isolé, est préparé par action du butyllithium sur l'iodure de méthyltriphénylphosphonium. Ce n'est qu'après plusieurs essais et certaines optimisations que le produit désiré, **(±)-100**, a pu être isolé. Malheureusement le rendement et la pureté ne sont pas satisfaisants et la réaction est très lente.

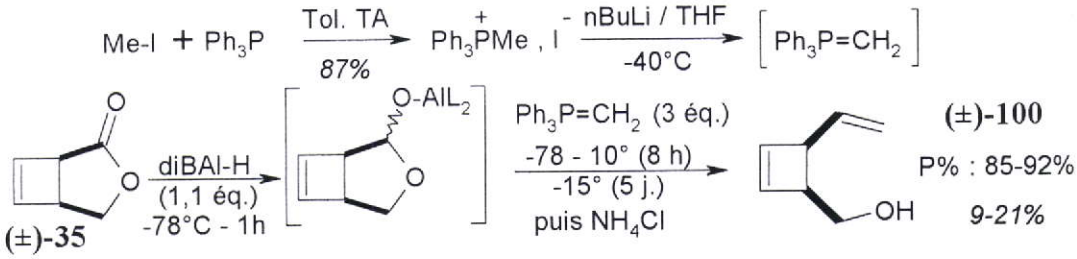


Schéma 147

L'opération a aussi été menée avec un ylure stabilisé (stable) isolé en deux étapes à partir du bromoacétate d'éthyle. Son action sur le lactolate d'aluminium a fourni le composé souhaité, **(±)-101**. Le rendement peut atteindre *75%* (*58-75%*). La réaction demeure aussi très lente (9 j. à -15°C).

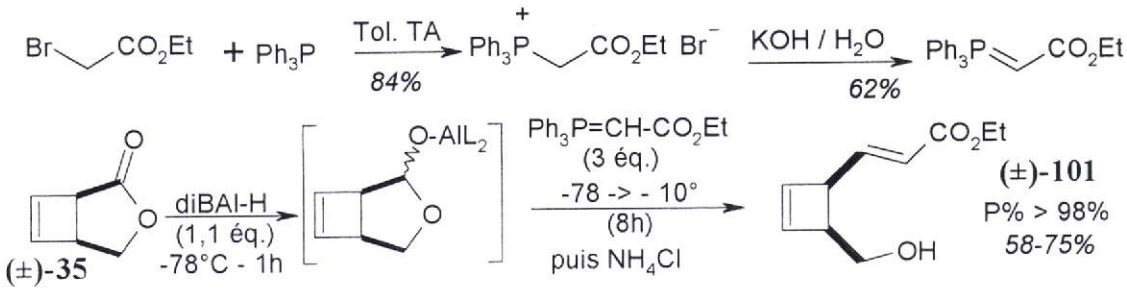


Schéma 148

Etrangement, l'ylure le plus réactif (non stabilisé) donne les moins bons rendements. Ce fait peut être expliqué par trois raisons différentes.

- Le produit formé, **(±)-100**, est volatil. Une partie peut être perdue dans le système de pompage au moment des concentrations sous PR.
- Cet ylure est également très basique. Or, on trouve un hydrogène acide dans le lactolate (allylique, en α de CHO). Sous une forme énolate, l'aldéhyde perd son électrophilie, donc sa réactivité. Ce fait a été en partie prouvé par deutérolyse avec D_2O du lactolate, mis à réagir avec le phosphorane pendant 45 min. La deutériation seulement partielle montre qu'il ne s'agit pas de la seule cause.

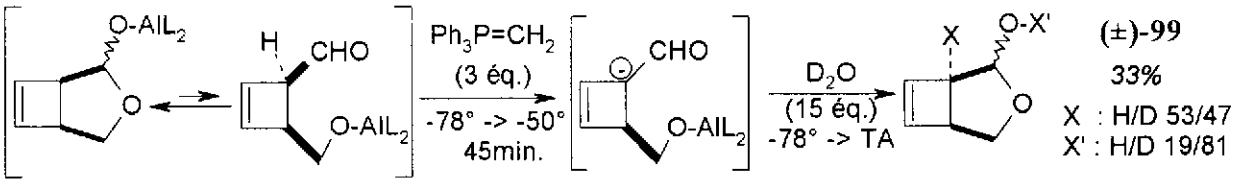


Schéma 149

- La grande proportion de produits secondaires présents dans le mélange brut (30-35%), éliminés par chromatographie sur gel de silice (en partie seulement) s'expliquerait par l'instabilité du composé formé. Houk a prévu que le substituant vinyle aurait une tendance à l'ouverture *outward* aussi importante que la tendance à l'ouverture *inward* du groupement formyle (Figure 9).

Pour cette dernière raison, nous avons décidé d'abandonner la synthèse de (±)-100 et de nous concentrer sur la synthèse de (±)-101.

3.) Condensation avec un phosphonate

Une réaction de Wittig-Horner-Hemmons a été menée avec le phosphonoacétate de triéthyle déprotonné par NaH. Un suivi par prélèvement a montré la disparition du lactolate après 28 h. Malheureusement, à cause de la présence d'un(de) composé(s) de structure(s) non élucidée(s), le rendement n'a pas dépassé *57%*.

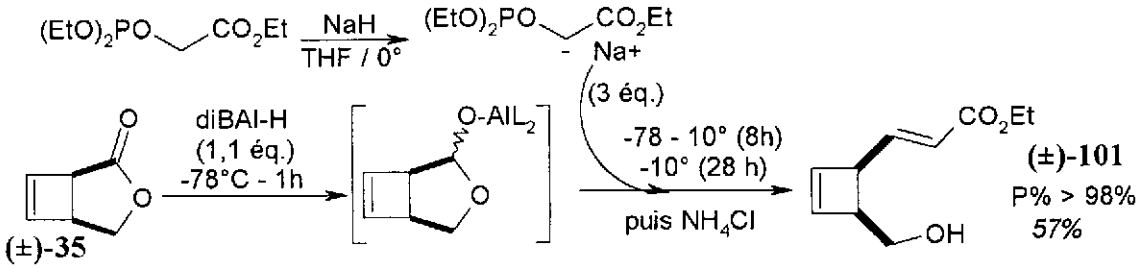


Schéma 150

b) Utilisation d'aldéhyde obtenu par oxydation de Swern

Nous avons déjà montré que l'oxydation de Swern sur **(±)-95** conduit à l'aldéhyde mais que ce dernier n'est pas stable et s'ouvre en diène avant TA. Nous avons réalisé une série d'essais en fixant une température plafond à ne pas dépasser. A –20°C (6j), des polyènes apparaissent encore. A -40°C, le taux de conversion n'est que de 83% après 9 j. Malheureusement le produit obtenu est difficilement séparable de **97** et paraît très peu stable. Le rendement ne dépasse alors pas *43%* en produit impur.

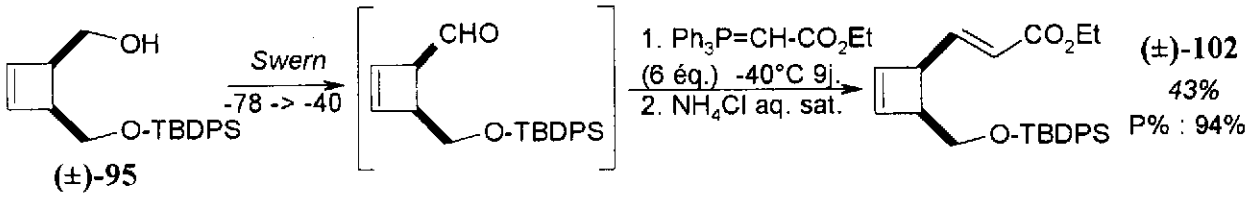


Schéma 151

Compte tenu de l'étape supplémentaire de déprotection qui suivrait, nous avons opté pour la réaction de Wittig avec le lactolate.

C. Ouverture d'alkylidènecyclobutènes en triènes

Dans un premier temps, nous avons été amenés à étudier **(±)-101**. Ce dernier n'est pas très stable et s'ouvre lentement à TA (20°C). Notre attention a surtout été attirée par l'obtention très majoritaire d'un triène. Afin de pouvoir l'isoler pour l'analyser nous avons activé l'ouverture thermique en portant **(±)-101** au reflux de CH_2Cl_2 pendant 4j. Le triène majoritaire **103** est isolé avec un rendement de *61%*. Le second **104**, n'a pu être isolé pur (pollué par 6% de **103** et 5% de **(±)-101**).

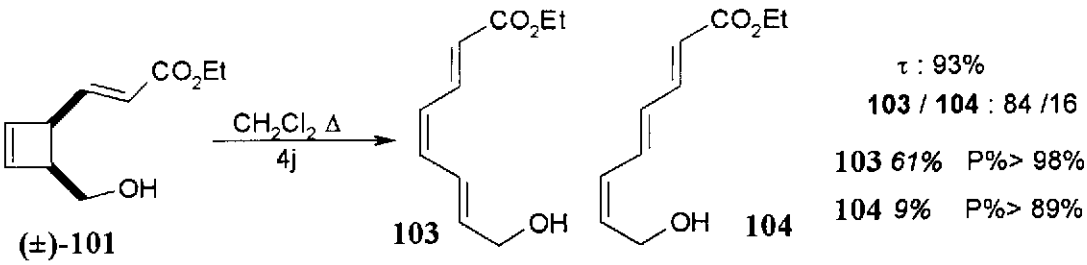


Schéma 152

La structure de **103** a été confirmée par la mesure des constantes de couplage en RMN ^{1}H (découplages) et par la mesure des exaltations n.O.e.. **104** n'a pu être étudié aussi complètement. Cependant, la mesure d'une grande partie des constantes de couplage va dans le sens de la structure proposée.

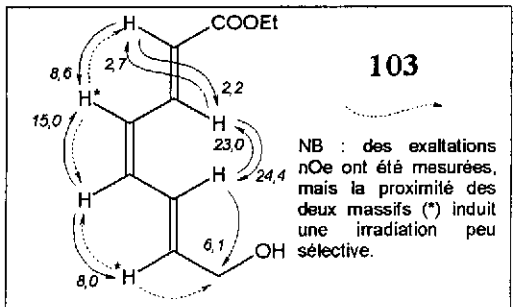


Figure 41 : exaltations n.O.e.

103 résulte de l'ouverture de type *inward* du groupement alkényle, **104**, de l'ouverture de type *outward* de ce même groupement. Par conséquent, le groupement $-CH=CH-CO_2Et$ a une très forte torquosélectivité de type *inward* par rapport à CH_2OH.

$-CH=CH-CO_2Et$ est donc le second groupement carboné possédant un fort caractère inward par rapport à CH_2OH, après le groupement formyle.

Nous avons ensuite tenté d'améliorer cette torquosélectivité en jouant sur les conditions expérimentales. La première remarque est que cette dernière est fortement améliorée quand on abaisse la température. En se plaçant à 0°C le rapport **103/104** atteint 96/4 (τ=73% pour 2 mois en

solution dans Et_2O). Au plus près de la température d'ouverture (réaction lente), seule l'énergie d'activation minimale (ouverture inward du groupement insaturé) peut être fournie par le milieu ambiant. A fortiori, si on se place largement au-dessus (réaction rapide) de l'activation nécessaire pour l'ouverture minoritaire (ouverture *inward* du groupement insaturé), les deux composés, résultants des deux ouvertures, sont observés.

Les acides de Lewis peuvent influer sur la torquosélectivité par chélation. Nous ne pensions pas qu'ils puissent très sélectivement se fixer sur la fonction ester. A défaut d'augmenter le caractère électroattracteur du groupement insaturé, nous avons augmenté le caractère donneur du groupement hydroxyméthyle, en milieu basique. Pour cela nous avons placé (±)-**101** en solution dans un mélange Et_3N/CH_2Cl_2 (1/1) au reflux. **104** n'est plus observé mais un autre triène apparaît, **105.**

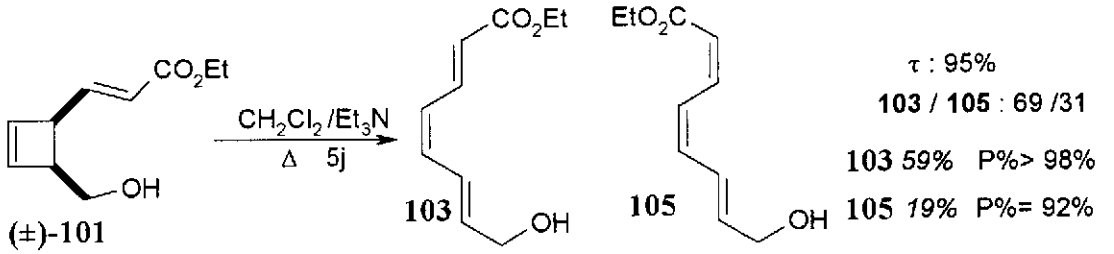


Schéma 153

Même si ce dernier n'a pu être isolé parfaitement pur (P%=92%, pollué par 8% de **104**), la structure de **105** a été prouvée par mesures des constantes de couplages (découplage sélectif) et des exaltations n.O.e..

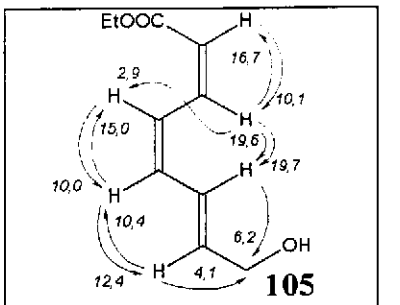


Figure 42 : Exaltation n.O.e.

105 est un isomère de configuration de la double liaison C_2=C_3 de **103**. Ce triène ne peut être obtenu directement à partir de **(±)-101**. Nous proposons le mécanisme suivant, basé sur une addition de Michael, suivie d'une rétro Michael. Ces deux réactions seraient sous catalyse basique (Et_3N).

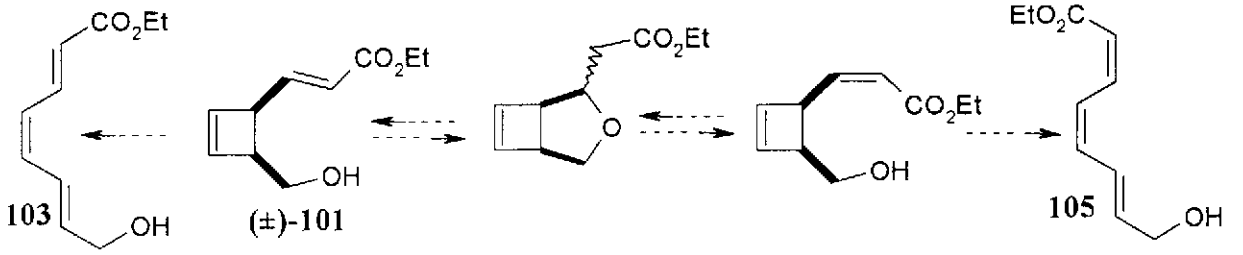


Schéma 154

L'obtention de ces deux diènes montre que seul l'ouverture *inward* du groupement alkényle a eu lieu comme envisagé.

Les analyses précédentes peuvent faire apparaître une difficulté concernant le projet initial : l'ouverture totalement torquosélective du composé obtenu par oxydation de Swern de **(±)-101**, grâce au groupement -CHO (ouverture *inward*), peut être contrariée par le caractère fortement *inward* du

groupement -CH=CH-CO_2Et. L'oxydation de **(±)-101** selon le protocole classique précédemment utilisé conduit à deux composés triéniques **106 107** dans un rapport 82/18.

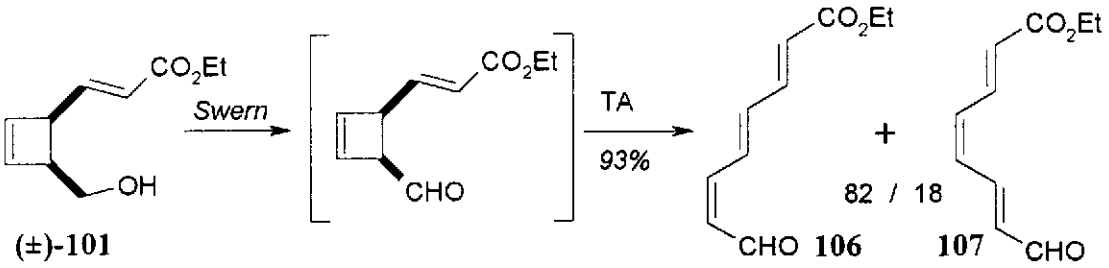
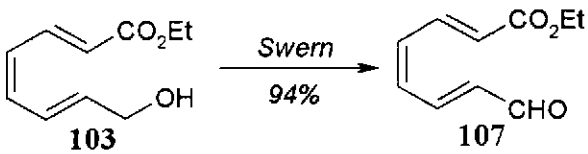


Schéma 155

Les configurations des insaturations de **106** ont été prouvées par mesure des constantes de couplage sur le mélange **106 107**. Afin de prouver celles de **107**, nous avons oxydé **103**, puis comparé le spectre du produit obtenu avec celui du produit minoritaire **107** : ils sont identiques.



Équation 114

Ainsi, notre crainte était fondée : le groupement –CH=CH-CO_2Et contrarie de manière non négligeable la torquosélectivité d'ouverture de **(±)-101**. Ce groupement alkényle est le premier groupement dont l'aptitude *inward* est assez forte pour contrarier l'ouverture torquosélective de CHO. Ces aldéhydes sont très peu stables, ils n'ont pu être séparés sur gel de silice.

III. Conclusions et perspectives

Dans une première étude, nous avons mis au point la synthèse de trois monoacétates diéniques en partant du diol cyclobuténique. Chaque synthèse utilise la sélectivité des réactions d'acylations enzymatiques, pour le rendement mais aussi pour des raisons de régiosélectivité et d'aide à la purification. Une fine adaptation du traitement de la réaction de Swern conduit à des diènes aldéhydiques de configurations définies.

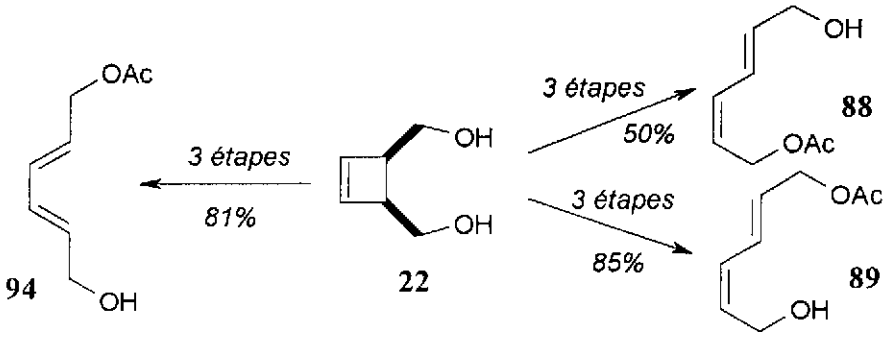


Schéma 156

Tous ces composés sont obtenus avec une pureté chimique satisfaisante. Aucun isomère (régioisomères, ou isomère de configuration *Z* ou *E*) n'est détecté par RMN (P%>98%). Nous

avons, de plus, mis en évidence l'intérêt stabilisateur de la fonction acétate. Ces travaux amènent des avancées importantes concernant un synthon récemment utilisé dans notre équipe[3f]. L'application de notre méthode à la synthèse du dérivé silylé **98** fournit un rendement global de *75%* en 4 étapes contre *44%* en 5 étapes[3f].

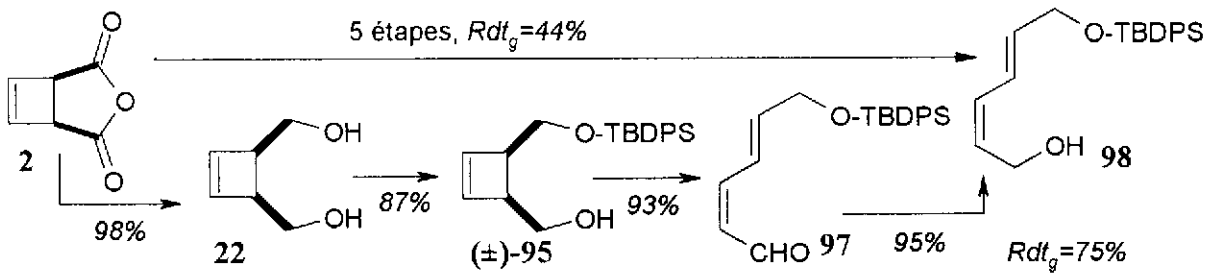
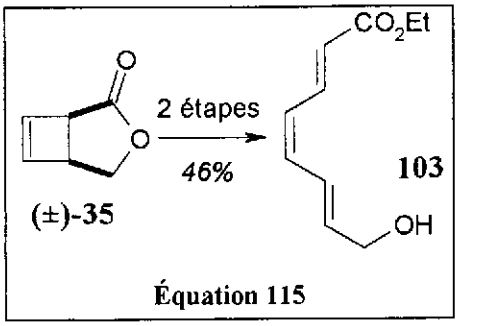


Schéma 157

Dans la seconde partie de cette étude, nous avons mis au point une synthèse d'un triène de configuration contrôlée, **76**, en seulement deux étapes.

A ce stade du travail, il serait intéressant d'effectuer la réaction de Wittig avec d'autres ylures stabilisés et d'étudier l'influence des groupements ainsi positionnés sur la torquosélectivité (avec CH_2OH et CHO en position allylique).



Équation 115

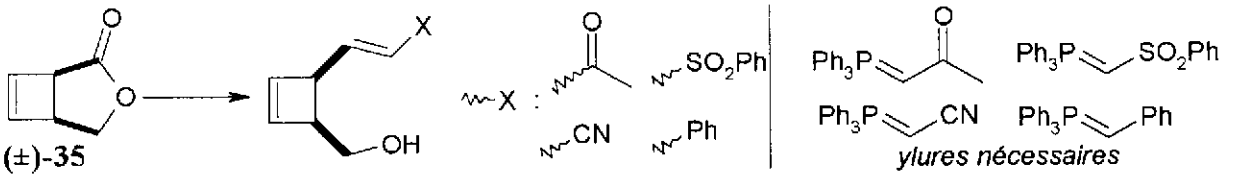


Schéma 158

Si le groupement alkényle continue à conserver un caractère *inward* fort, les molécules cibles du projet initial ne pourront être atteintes. Néanmoins, des molécules telles que les lipoxines semblent être accessibles. De plus **103** pourrait être soumis à des réarrangements [3+3] conduisant à des cyclohexadiènes fonctionnalisés.

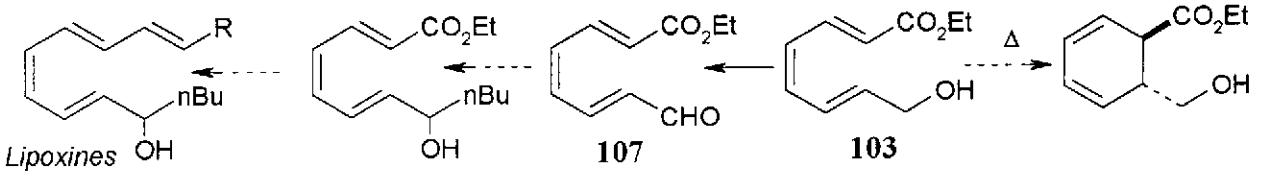


Schéma 159

Nous avons également montré que le groupement insaturé -CH=CH-CO_2Et était un groupement de torquosélectivité *inward* forte. Ce dernier contrarie même l'ouverture torquosélective du groupement formyle : l'explication par calcul orbitalaire pourrait être envisagée.

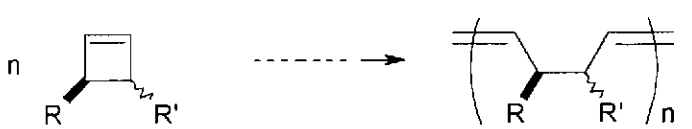
Chapitre V
Cyclobutènes et polymérisation par ouverture de cycle par métathèse : ROMP

Ce projet est né de discussions avec Vincent Lapinte et le professeur Danielle Reyx. Vincent Lapinte effectue sa thèse de doctorat sous la direction du Pr. Laurent Fontaine. Elle est principalement axée sur la ROMP de composés norbornéniques (en solution ou en phase solide). Le professeur Danièle Reyx a longtemps travaillé sur la métathèse (dégradation contrôlée de caoutchouc, ROMP). Une partie des travaux a été réalisée lors des stages de Halima Hakkou[59b] et de Pierre de Frémont[59c] que j'ai co-encadrés avec le Dr. Véronique Montembault.

I. Projet

Née de la fusion des entités moléculaire (LSO) et macromoléculaire (LCOM), l'UCO2M est certainement la seule formation scientifique portant à la fois une thématique *Cyclobutène* et une thématique *ROMP*. Cette singularité a amené une réflexion sur la ROMP de composés cyclobuténiques, sujet bien moins développé que la ROMP de composés norbornéniques. Depuis la nouvelle méthode de synthèse de l'anhydride cyclobuténique **2**, et grâce aux travaux de notre équipe, un grand nombre de molécules cyclobuténiques, monomères potentiels, sont aujourd'hui accessibles en quantité substantielle. Nos travaux sur le développement du pool chiral cyclobuténique fournissent un potentiel important de monomères cyclobuténiques optiquement actifs.

Le polymère obtenu par ROMP de cyclobutènes aurait la structure générale suivante (polybutadiène *cis* disubstitué) :



Équation 116

S'agissant de monomères souvent élaborés, il a été choisi de n'utiliser que les catalyseurs de Grubbs (**C1**, **C2**), moins coûteux et plus tolérants vis-à-vis des conditions réactionnelles (facilement utilisables à tout moment, sans boîte à gants) que les catalyseurs de Schrock (**C3**, **C4**).

Le sujet a démarré grâce à un essai fructueux réalisé sur **28**, que j'avais préparé et qui a été testé en ROMP par Vincent Lapinte[59]. Le projet a ensuite été développé en testant les monomères potentiels un à un.

II. Ciblage de différents monomères potentiels

Une première série de composés a été préparée en une étape à partir de **2**. Les synthèses de **(±)-16**, **18**, et **(±)-35** ont déjà été décrites dans les chapitres précédents. L'ester de diéthyle **108** est préparé selon la même méthode que **18**, en remplaçant le méthanol par l'éthanol (*93%*). Les cinq composés ci-dessus ont ensuite été opposés au catalyseur de Grubbs **C1**. Quels que soient la température, la concentration ou le rapport monomère sur catalyseur [M]/[**C1**], aucune de ces molécules n'a donné de résultats positifs et cela malgré de nombreux essais[59b]. Les composés ont été récupérés intacts.

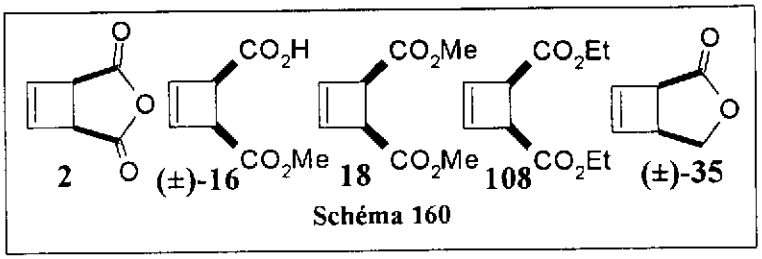


Schéma 160

Par conséquent, une seconde série de composés dérivant du diol **22** a été préparée[59c]. Les synthèses de **22** et **28** sont décrites dans les chapitres précédents. Celle de **110** et **(±)-109** sont bien connues dans notre équipe[3]. **96** a été préparé de manière classique par action du couple chlorure de tertiobutyldiméthylsilane / imidazole.

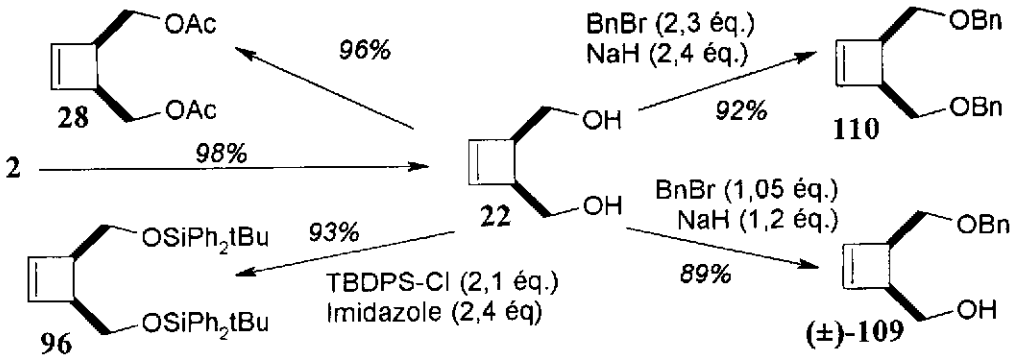


Schéma 161

Ces quatre composés ont montré une réactivité plus ou moins grande. Le diacétate **28** et le dérivé dibenzylique **110** ont montré une très grande aptitude à la ROMP. Aucune trace de monomère n'est détectée après 15h à 40°C. Dans les mêmes conditions, le diol monobenzylé **(±)-109** n'est transformé qu'à hauteur de deux tiers en un composé portant une signature RMN ^{1}H caractéristique d'un polymère. Le composé disilylé **96** n'a montré qu'une faible réactivité dans ces conditions[59c].

Les monomères **28** et **110** ont fait l'objet d'une attention plus particulière[59a]. Les rendements en polymères isolés (par précipitation) sont bons, voire excellents, avec des indices de polymolécularité très satisfaisants. La littérature fait état de la polymérisation de **110**, mais uniquement par le catalyseur de Schrock **C3** (*cf.* Équation 31). **28** est un nouveau monomère, particulièrement réactif (TA, 5h, *80%*) : **112** est obtenu de manière quasiment quantitative et son indice de polymolécularité est très satisfaisant.

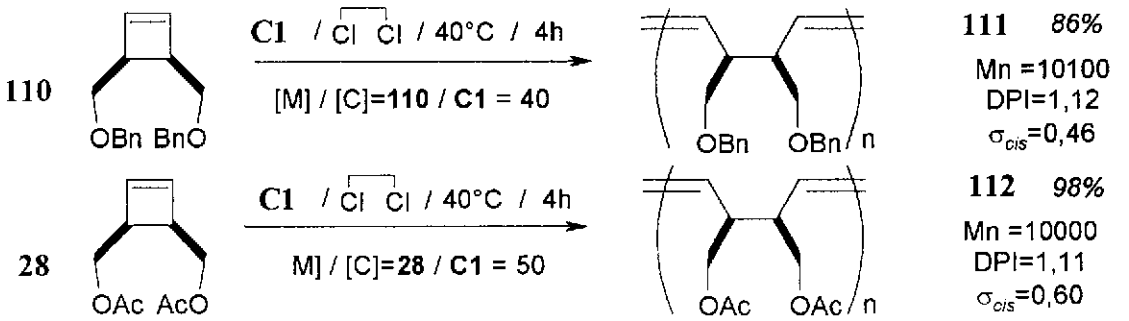


Schéma 162

Notons tout d'abord la grande différence de réactivité entre la première et la seconde série. Les fonctions de type ester ne sont pas incompatibles avec le catalyseur puisque **28** est aussi un ester. La différence notable de ces deux séries, est le type d'effet : –I pour la première, +I (ou nul) pour la seconde. Ces effets peuvent se transmettre à la double liaison et influer sur son caractère nucléophile, la rendant moins réactive. Nous avons déjà remarqué dans notre équipe, l'influence de ces effets donneurs ou attracteurs dans une autre réaction où la double liaison joue un rôle de nucléophile (*cf.* Schéma 66) : l'époxydation (*cf.* Schéma 25) . Ce manque de nucléophilie expliquerait bien ce manque de réactivité.

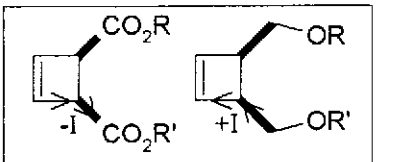


Figure 43

Dans la série des groupements donneurs (ou neutre), on remarque que les fonctions acétate et éther de benzyle ne perturbent en rien la grande réactivité de ce cyclène. La moindre réactivité des deux autres composés peut s'expliquer par la présence de la fonction polaire OH trop proche de la double liaison (déplacement d'un ligand) ou par un encombrement stérique très important. Celui-ci pourrait gêner l'approche de l'insaturation par le catalyseur (peu probable car une face est totalement dégagée) ou défavoriserait l'équilibre métallacyclobutane-métallacarbène (*cf.* **Schéma 66**) par interaction stérique entre les ligands du métal et les substituants du silicium.

III. Analyse des résultats précédents

Puisque **28** est un nouveau monomère, nous nous sommes attachés à une caractérisation fine du polymère obtenu, **112**. L'indice de polymolécularité est mesuré par chromatographie d'exclusion stérique (SEC). Une analyse fine du spectre RMN ^{13}C effectué en *gate inverse* (RMN ^{13}C quantitative) montre un

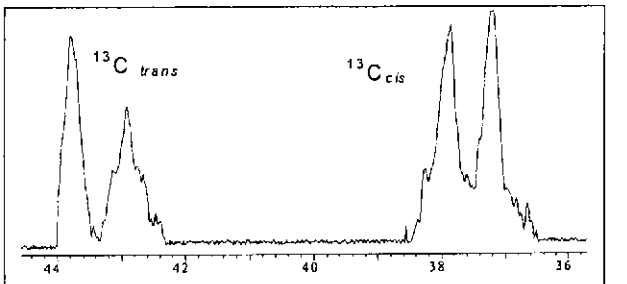


Figure 44

rapport *cis/trans* de 60/40 (σ_{cis}=0,60). Les signaux des $^{13}C_{trans}$ sont très généralement plus déblindés[60] que ceux des $^{13}C_{cis}$. Une expansion de cette zone, montre que chaque massif est constitué de deux sous-ensembles ; *trans* : 43,8 ppm (21%) et 42,9 ppm (19%) ; *cis* : 37,7 ppm (31%) et 37,1 ppm (29%). Nous attribuons ces subdivisions à l'observation de diades. Une diade est une partie de la macromolécule constituée par les atomes de deux unités monomères (une triade, trois unités monomères). Le schéma suivant montre l'existence possible de quatre diades.

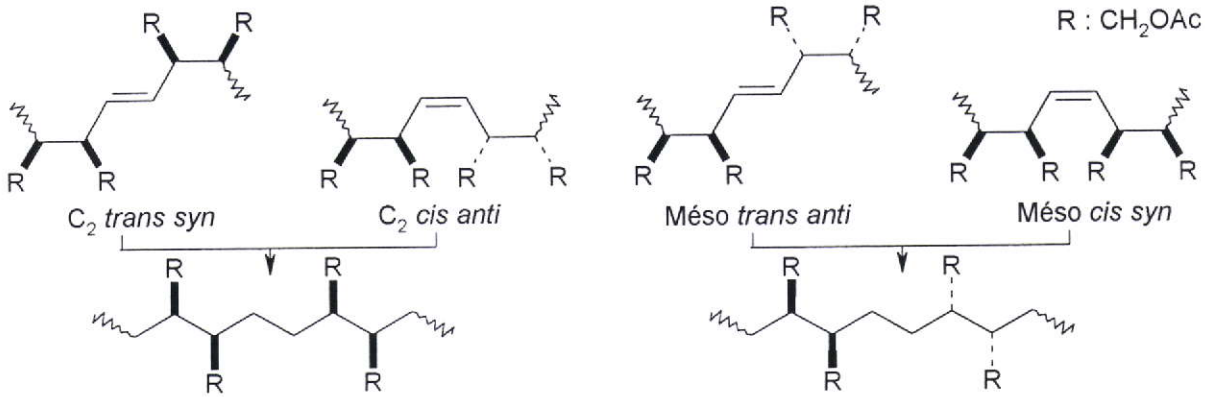


Schéma 163

L'attribution des signaux à chaque diade n'a pas été effectuée à ce jour. En RMN ^{1}H, certains massifs présentent aussi des sous-ensembles. L'attribution totale des sous-ensembles par corrélation COSY et HETCOR est en cours d'étude.

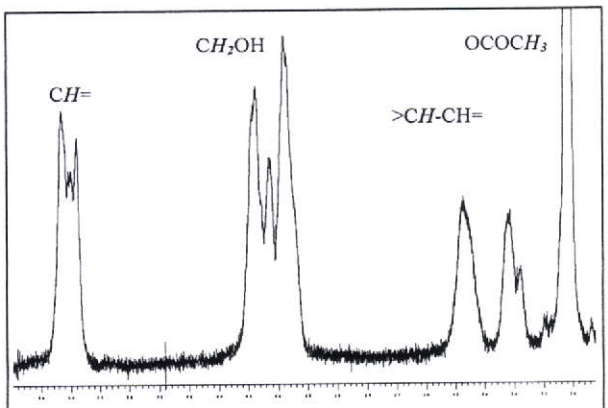


Figure 45

Nous avons noté qu'une fois hydrogénées, les diades C_2 *trans syn* et C_2 *cis* anti (et d'autre part, *méso cis syn* et *méso trans anti*) fourniraient une même diade dans le polymère saturé. Le rapport (C_2/*méso*) pourrait être mesurable sur ce polymère saturé par RMN ^{13}C. Grâce à cette mesure et au rapport *cis/trans*, il serait possible de faire les attributions.

Pour cette raison, l'hydrogénation de **112** a été envisagée. Un premier essai a été mené de manière chimique avec la tosylhydrazine au reflux du toluène. La modification chimique n'est que partielle. De plus, une aminolyse des fonctions acétates est observée. Les réductions catalytiques sous pression d'hydrogène ont été tentées. Quel que soit le catalyseur (Pd/C, $Pd(OH)_2$/C, le Pt/C, PtO_2), $P(H_2)$=100-300 psi, T=TA-60°C), aucune modification chimique, même très partielle, n'a été observée. Un essai prometteur a alors été mené en réalisant une réaction tandem[61] avec le catalyseur de Grubbs **C1** : polymérisation/hydrogénation. En fin de polymérisation, le caractère vivant (partiel) de la réaction permet d'utiliser l'extrémité métallique active afin de la transformer en hydrures de ruthénium. Ces espèces, créees sous atmosphère d'H_2, peuvent réduire une double liaison C=C sélectivement par rapport à une double liaison C=O.

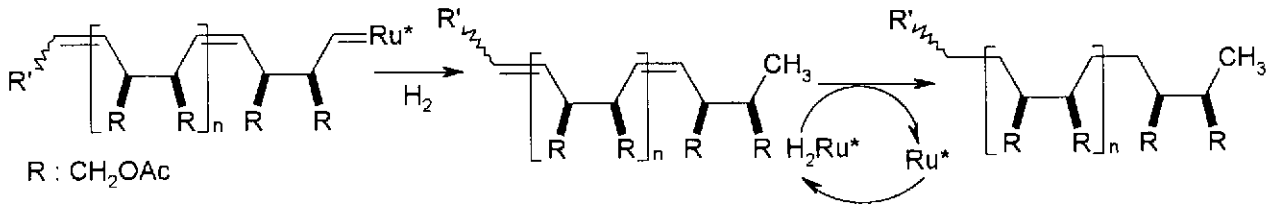


Schéma 164

Le taux de modification chimique est de 27% après 23h sous 300 psi. A ce jour, cette réaction tandem reste à optimiser. La polymérisation n'est faite qu'avec 1% de **C1** et à cause du matériel présent au laboratoire et de la concentration nécessaire pour la polymérisation ([**C1**]=0,01 M, [**28**]=1 M), il a été nécessaire de diluer le milieu réactionnel par 10.

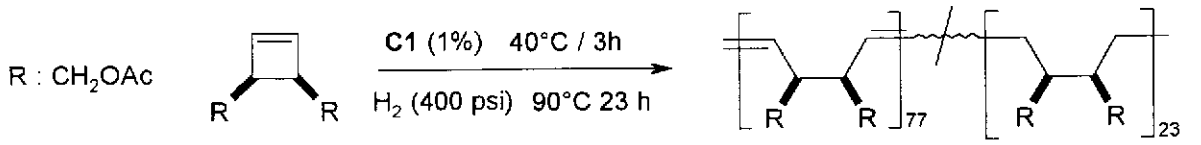
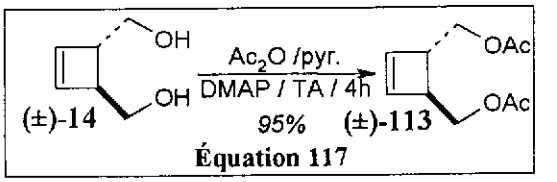


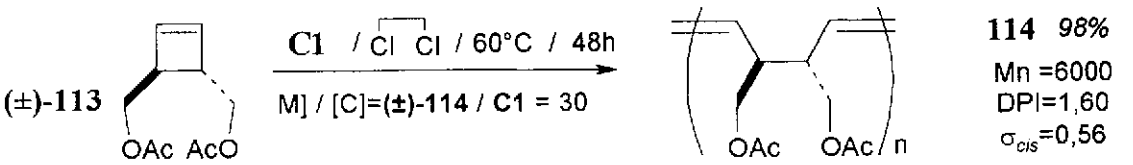
Schéma 165

Enfin à titre de comparaison, la réaction de polymérisation a été menée avec l'analogue *trans* de **28**, soit **(±)-113**, préparé par action du couple Ac_2O/pyridine sur **(±)-14**.



Équation 117

Alors que **28** donne **112** avec un rendement de *98%* après 2h30 à 40°, **(±)-117** fournit **114** avec le même rendement mais après 48h à 60°C. **(±)-113** est donc moins réactif que **28**. Dans **28**, l'insaturation possède une face très dégagée, alors que dans **(±)-113** les deux faces sont moins dégagées stériquement.



Équation 118

Quatre types de diades peuvent être attendues à partir de **(±)-113**.

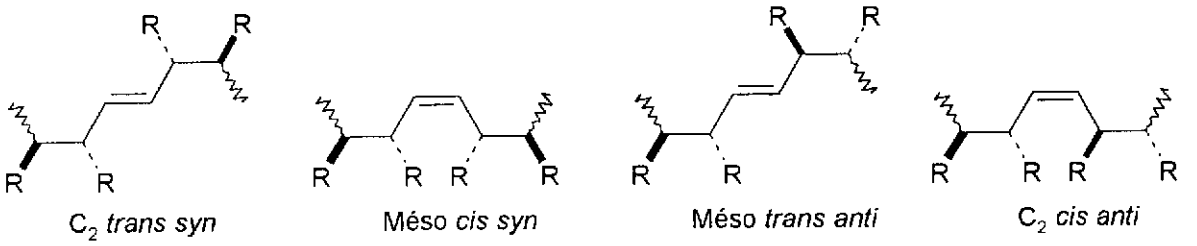


Schéma 166

A titre d'exemple, la diade C_2 *trans syn* résulte de l'extrémité carbénique qui vient d'incorporer **(+)-113** (**(-)-113**), qui réagit ensuite avec **(+)-113** (**(-)-113**) avec formation d'une double liaison de configuration *trans*. Une analyse pourrait montrer que les diades de type C_2 sont obtenues par incorporation successive de deux mêmes énantiomères (+/+ ou -/-) et que les diades *anti* sont obtenues par incorporation successive de deux énantiomères différents (+/- ou -/+).

L'extension du spectre RMN ^{13}C (zone des ^{13}C allyliques) montre un rapport *cis/trans* de 56/44, et une subdivision en sous-ensembles dans les zones $^{13}C_{trans}$ et $^{13}C_{cis}$ (observation de diades par RMN). Notons que certains de ces sous ensembles sont eux aussi segmentés (observation de triades par RMN ?).

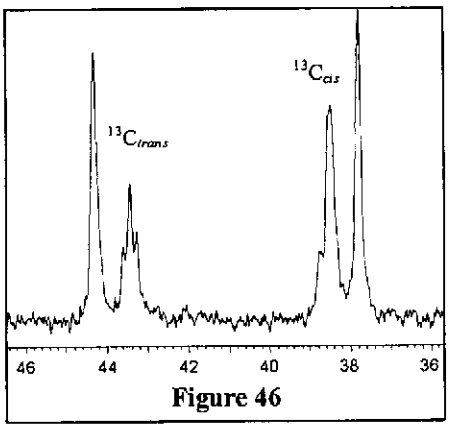
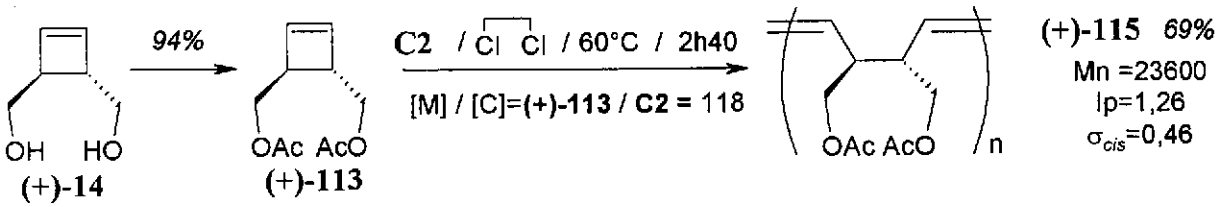


Figure 46

L'utilisation du monomère optiquement actif a ensuite été envisagée. Afin de raccourcir le temps de réaction, le catalyseur de Grubbs **C2** a été employé (décrit comme plus réactif que **C1**). Le polymère obtenu est effectivement optiquement actif, **(+)-115** : $[\alpha]_D$=+56. Le rapport *cis/trans* est de 47/53.



Équation 119

Nous avons comparé les spectres RMN de **120** et de **(+)-121**. Les spectres ^{13}C sont extrêmement simplifiés (seulement les diades C_2 *trans syn* et C_2 *cis anti*). Un assez grand nombre de différences sont observables par RMN ^{1}H. Les déplacements chimiques (en RMN ^{1}H et ^{13}C) sont différents dans **120** et **(+)-121**. Ce fait n'est pas expliqué.

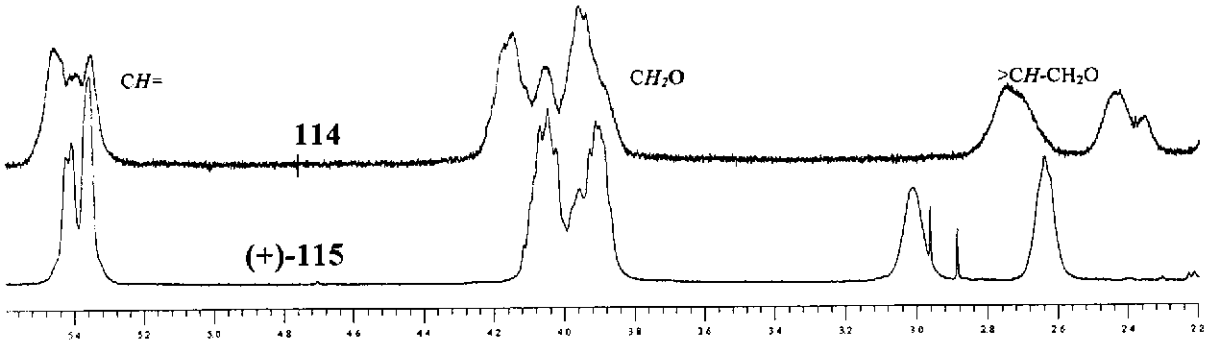


Figure 47

IV. Conclusion

Les composés cyclobuténiques sont de bons candidats à la polymérisation par ouverture de cycle par méthatèse.

Une étude structure-polymérisabilité a montré que les effets électroniques transmis à la double liaison par les groupements allyliques sont très importants. Ainsi trois monomères se sont révélés très intéressants. Comportant un élément de symétrie (plan de symétrie ou axe C_2), les monomères fournissent des polymères de structures mieux définies (pas de problèmes d'enchaînement T-T, T-Q, Q-T, Q-Q). De plus, grâce aux travaux menés dans cette thèse, il a été

possible d'utiliser un monomère optiquement actif, et par conséquent d'obtenir un polymère optiquement actif.

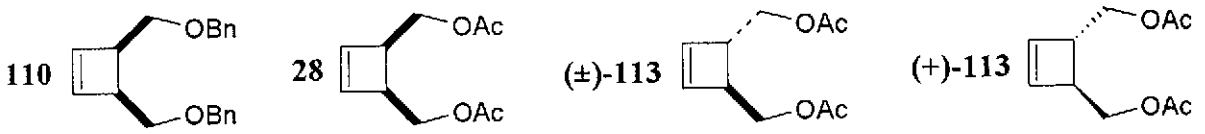
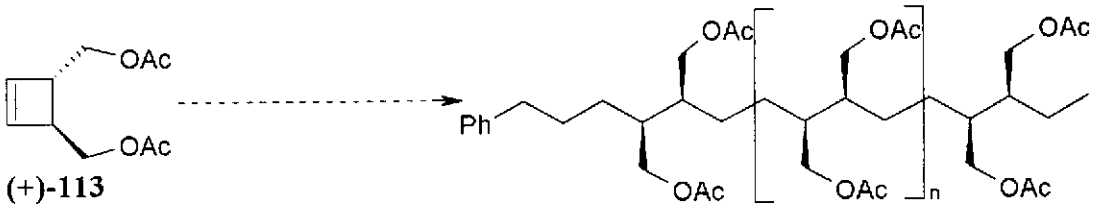


Figure 48

La possibilité de mise au point d'une réaction tandem de polymérisation/hydrogénation sur **28** est un point important. Si elle peut être optimisée et transposée à **(±)-113**, il serait alors possible d'obtenir un polymère erythrodiisosyndiotactique parfaitement défini d'un bout à l'autre de la chaîne, et de plus optiquement actif.



Équation 120

Conclusion Générale

Le but général de cette thèse était la valorisation des composés cyclobuténiques. Nous avions fixé divers objectifs : synthèse du diol primaire *trans* cyclobuténique **14** avec un haut excès énantiomérique, synthèse de polyènes et ROMP de composés cyclobuténiques. Tous ces objectifs ont été atteints à quelques nuances près, souvent favorables à l'évolution des sujets.

Outre la synthèse de notre molécule phare, l'anhydride cyclobuténique **2**, le *chapitre I* retrace les avancés concernant une alternative non dangereuse de synthèse de cyclobutènes. Cette méthodologie a été appliquée avec succès aux préparations du composé azoté **13** et du composé trisubstitué **(±)-3**.

Les différents problèmes rencontrés concernant la synthèse de **14** sont relatés dans le *chapitre II*. Leurs résolutions ont fait évoluer le projet initial vers la création d'une bibliothèque variée de 12 ligands. Nous proposons une variation sur l'encombrement stérique, l'angle de morsure (structure saturée ou non, relation *cis* ou *trans*) ou bien encore sur l'hétéroatome. Chacune de ces molécules a ainsi fait l'objet de petites synthèses totales. Les rendements globaux, généralement bons (20-45% sur 8 à 13 étapes), sont le fruit des études approfondies concernant les deux étapes clé (asymétrisation enzymatique et épimérisation). L'acylation enzymatique menée à basse température a permis d'éviter des réactions parasites nuisibles aux rendements et à la pureté optique. Nous proposons également une alternative à certaines synthèses de composés cyclobutaniques les jugeant insuffisamment performantes ou trop lourdes à mettre en œuvre. Notre méthode de déracémisation du diacide *trans* cyclobutanique **(±)-61** est la plus performante. Elle conduit aisément aux diols de symétrie C_2, **(+)-15** et **(+)-55**, avec de bons rendements.

Au cours du *chapitre III*, nous avons évalué le potentiel de certaines molécules précédemment préparées dans des réactions de catalyse asymétrique relativement classiques. Sans optimisation des réactions d'additions de diéthylzinc sur le benzaldéhyde, nous avons obtenu des excès énantiomériques relativement satisfaisants (ee=89%), preuve d'un réel potentiel en catalyse asymétrique. La catalyse de la réaction de Diels & Alder a donné de bons résultats uniquement en ce qui concerne les excès diastéréomériques.

Nous avons parachevé les études de synthèse de diènes par ouverture conrotatoire de cyclobutènes. Les réactions d'acylation enzymatique ont été mises à profit soit pour une augmentation des rendements soit pour leur régiosélectivité, soit pour une aide à la purification.

Ainsi, nous avons synthétisé trois monoacétates diéniques de pureté isomérique très satisfaisante (P%>98%). Ces travaux constituent la première partie du *chapitre IV*. La seconde partie marque une évolution de cette thématique vers la synthèse de triènes. Sujet relativement nouveau, les résultats sont encore assez peu nombreux, mais ces travaux ont permis de cibler les difficultés rencontrées et ont conduit à une plus grande compréhension des phénomènes d'ouverture sur des molécules plus complexes.

Le chapitre V apporte les bases d'une nouvelle thématique croisée au sein de notre UMR : ROMP de composés cyclobuténiques. Suite à une analyse comparative structure / polymérisabilité, nous avons montré que les groupements en positions allyliques du cyclobutène avaient une influence considérable sur la polymérisation de ce type de molécules (encombrement stérique, relation *cis trans*, effets inducteurs). Ces études débouchent sur la découverte de deux nouveaux monomères très intéressants, dont l'un, de symétrie C_2, a pu être employé sous sa forme énantiomériquement enrichie (ee>97%).

En conclusion, cette thèse amène une amélioration très marquée en ce qui concerne le pool chiral cyclobuténique et dans une moindre mesure du pool chiral cyclobutanique. Une utilisation novatrice de la structure cyclique insaturée est proposée : ligand pour catalyse asymétrique. Concernant l'ouverture en polyènes, nous proposons une nouvelle méthodologie de synthèse de triènes par ouverture conrotatoire de cyclobutènes. Enfin, la ROMP de cyclobutènes a déjà permis la synthèse de polymères relativement bien définis et optiquement actifs. Preuve d'une réelle valorisation de ce type de structure, diverses collaborations dans des domaines très différents ont été mises sur pied.

Troisième Partie

Partie Expérimentale

Modes opératoires et analyses des principaux composés

Indications générales

La *nomenclature* utilisée est celle préconisée par l'IUPAC.

Les *montages* utilisés dans les réactions nécessitant des conditions anhydres sont séchés sous vide (0,1 mmHg) à la flamme. Sans autres indications, les solvants sont purifiés selon les méthodes standard décrites dans la littérature[62].

Le *déroulement des réactions* a été suivi dans la mesure du possible par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaques Merck 60F254 prêtes à l'emploi. Certains suivis cinétiques ont été effectués par injection en CPG (HP 5890 série II, détecteur : catharomètre, colonne : polysiloxane, 30 m x 0,53 mm).

Les *chromatographies sur colonne* ont été réalisées sur gel de silice Merck (Kieselgel 60) sous pression moyenne (1 à 2 bars). Les *révélateurs* communément utilisés sont l'exposition sous UV, une solution de $KMnO_4$, ou bien encore une solution de vanilline.

Du fait de la fragilité thermique des composés cyclobuténiques et polyéniques, les *solvants* ont été évaporés sous pression réduite ***à froid***.

La mesure des points de fusions a été effectuée à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert. Ces valeurs ne sont pas corrigées

Les *analyses élémentaires* ont été confiées au Centre de Microanalyse de Gif-sur-Yvette ou de Vernaison.

Les *analyses par spectrométrie de masse* ont été réalisées par le service de Spectrométrie de Masse de l'Université de Rennes I.

Les *spectres infrarouge* ont été enregistrés sur un appareil à transformée de Fourrier Genesis (Matteson). Les valeurs des absorptions les plus caractéristiques sont données en cm^{-1}.

Les *spectres de résonance magnétique nucléaire* (RMN) du proton ^1H (400 MHz), du carbone ^{13}C (100 MHz), du phosphore ^{31}P (162 MHz) et du fluor ^{19}F (376 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC400. La référence interne est le tétraméthylsilane (TMS) et le solvant usuel est le chloroforme deutérié ($CDCl_3$). L'acétone deutérié (Me_2CO d_6), l'eau lourde (D_2O) et le benzène deutérié (C_6D_6) ont aussi été utilisés. Les caractéristiques spectrales sont données dans l'ordre suivant : déplacement chimique en ppm (δ), multiplicité des signaux, intégration, constantes de couplage (J) en Hertz et attribution. Afin d'attribuer les signaux ou de confirmer certaines

structures, diverses expériences ont pu être réalisées : découplage, DEPT 90/135, COSY, HETCOR, NOE, NOESY phasée.

Les mesures des *excès énantiomériques* ont été effectuées par CPG (HP série 6890, détecteur fiden utilisant une colonne à phase chirale (25 m × 0,25 mm de type R+βDEXCST).

Les *rotations spécifiques* ont été mesurées sur un polarimètre Perkin Elmer 343 à λ_{Na}=589 nm en solution dans une cuve de 1 dm. La concentration (c) est donnée en $g.L^{-1}$.

Les clichés de *diffraction de rayons X* sur monocristaux ont été obtenus par V. Maisonneuve, maître de conférence au Laboratoire des Fluorures (UMR 6010).

Concernant les produits déjà bien décrits (dans la littérature et ou dans notre équipe), les résultats en IR et en RMN ^{13}C ne seront généralement pas donnés.

Protocoles standards

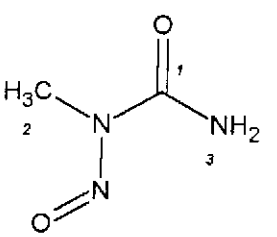
Ce chapitre rassemble divers modes opératoires dit standards, utilisés pour la synthèse de plusieurs molécules dans divers chapitres.

N-méthyl-N-nitrosourée, 59[63]

Attention, le plus grand soin doit être apporté à cette manipulation, les N-nitrosamines sont connues pour leur caractère cancérigène.

Dans un erlenmeyer de 500 mL, on place une solution aqueuse de méthylamine à 24% (40 mL : 0,3 mol ; 1 éq.). On additionne, sous agitation à 0°C, 30 mL d'HCl concentré. De l'eau est ensuite ajoutée afin de compléter le volume à 100 mL, puis de l'urée (60 g : 1 mol ; 3,3 éq.). La solution est ensuite progressivement chauffée (1h) pour être portée à reflux pendant 30 min. L'agitation étant devenue très efficace à 0°C, du nitrite de sodium (22 g : 0,3 mol ; 1 éq.) est ajouté, puis, un mélange constitué de 120 g de glace et de 20 mL d'H_2SO_4 concentré. Au fur et à mesure de l'addition, la formation d'un solide se développe. Ce dernier est filtré puis rincé avec de l'eau glacée (3×10 mL). Après un séchage sous vide poussé (16h) sur P_2O_5, on obtient une fine poudre jaune pâle, la *N*-méthyl-*N*-nitrosourée **59** (21 g : 0,2 mol ; *66%*).

59



$C_2H_5N_3O_2$
MM = 103,08 g/mol
Cristaux jaune pâle

F= 123-124°C (eau).

RMN ^{1}H (Acétone d_6) : 3,38 (s, 3H, H-2), 7,27 (s large, 1H, H-3), 7,81 (s large, 1H, H-3').

Un dédoublement des signaux RMN ^{1}H peut être observé.

Estérification au diazométhane ; Prot. Std. 1

*L'emploi de **59** est préconisé à cause de son moindre coût. A cause du caractère explosif de CH_2N_2, la manipulation est effectuée avec la vaisselle spécifique sans rodage. Le montage se présente comme un appareil à distiller, dont le bouilleur est surmonté d'une ampoule à addition.*

L'acide à estérifier (10 mmol de fonction acide) est placé en solution (Et_2O, THF ou MeOH) (5-10 mL) dans le ballon de réception de distillation, sous agitation à 0°C. Dans le bouilleur, on place en solution **59** (1,18 g : 11 mmol) en solution dans un mélange H_2O / EtOH 95% (1/1 v/v : 20 mL), puis goutte à goutte, une solution aqueuse de KOH 6M (10,8 mL ; 5 éq. KOH). La solution, devenue jaune, est portée à 55°C. On ajoute goutte à goutte de l'éther. Le diazométhane, de couleur jaune vert, est entraîné par la vapeur d'éther qui se condense et s'additionne dans la solution contenant l'acide. Un dégagement gazeux se produit. En fin d'addition, de l'éther est ajouté, goutte à goutte jusqu'à décoloration dans le bouilleur. La solution initiale d'acide, incolore, finit par garder la teinte caractéristique du diazométhane. L'agitation est poursuivie pendant 5 min., avant l'ajout d'acide acétique glacial (90 µL : 1,5 mmol ; 0,15 éq.), détruisant l'excès de CH_2N_2. La solution, ayant impérativement perdu sa teinte jaune, est agitée pendant 10 min. avant d'être concentrée sous PR pour fournir l'ester de méthyle désiré de façon quantitative.

Epimérisation avec le DBU ; Prot. Std. 2

Le composé *cis* à épimériser (10 mmol ; 1 éq) est placé en solution dans du dichlorométhane anhydre (100 mL ; c=0,1 mol/L) sous N_2 à 0°C. Sous agitation, on additionne goutte à goutte le DBU (3,7 mL : 30 mmol ; 3 éq.). On agite pendant 15 j. à TA, à l'abri de la lumière. La solution orangée est concentrée sous PR puis reprise avec de l'éther (100 mL). Cette phase organique est tour à tour lavée avec une solution ½ saturée de NH_4Cl (100 mL), de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL). Séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR, elle délivre un mélange d'ester *cis* et *trans* qui est analysé par RMN ^1H. Le mélange est engagé dans l'étape suivante, sans autre purification, si cela n'est pas précisé.

Hydrogénation de la double liaison endocyclique d'un cyclobutène ; Prot. Std. 3

Dans un autoclave à hydrogéner en acier, le composé cyclobuténique (10 mmol) est placé en solution dans de l'acétate d'éthyle (50 mL) avec le Pd/C 10% (500 mg). Après deux purges avec de l'H_2, la pression de ce gaz est fixée et maintenue à 3 bars pendant 5-6 h sous agitation à TA. Avec précaution, la pression est ramenée à la pression atmosphérique. La suspension noirâtre subit ensuite une double filtration sur papier filtre plissé. L'ensemble, résidu palladié et papier filtre, est rincé avec soin avec le solvant approprié à la polarité du produit obtenu (CH_2Cl_2, AcOEt, MeOH

anhydre). Après évaporation des solvants sous PR, les composés cyclobutaniques correspondants sont obtenus de manière quantitative.

Ce mode opératoire a été appliqué à presque tous les composés cyclobuténiques du 2ème chapitre, à l'exception des azotures, des diphosphines, des esters de fluorényle. Dans ce dernier cas, des mélanges impurs résultant de l'hydrogénation benzylique du fluorényle sont obtenus, en proportions variées.

Oxydation de Swern ; Prot. Std. 4

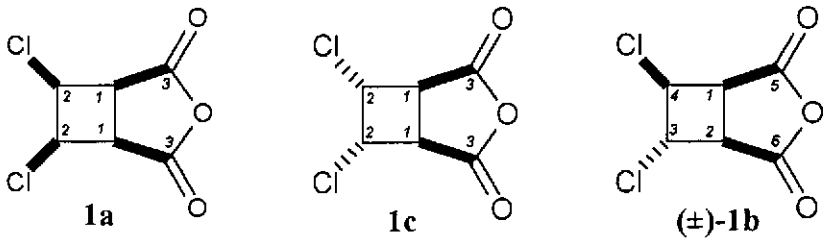
Une solution de DMSO (1 mL : 14,1 mmol ; 2,8 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (34 mL) est refroidie à −78°C sous N_2, puis le chlorure d'oxalyle (610 µL : 7 mmol ; 1,4 éq.) est additionné goutte à goutte (fort dégagement gazeux). 5 min. après la fin de l'addition, une solution de l'alcool à oxyder (5 mmol ; 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (24 mL) est additionnée goutte à goutte. L'agitation est poursuivie pendant 1h en veillant à ce que la température ne dépasse pas −50°C. On additionne la triéthylamine anhydre (3,5 mL : 25 mmol ; 5 éq.). La solution est alors ramenée à TA et agitée pendant 30 min. La solution est étendue avec CH_2Cl_2 (150 mL) et tour à tour (sauf indications contraires) lavée avec une solution ½ saturée de NH_4Cl (2×50 mL), de l'eau (2×50 mL) et de la saumure (50 mL). Séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR, la phase organique abandonne l'aldéhyde désiré, le plus souvent pur, donc utilisable sans autre purification.

Chapitre I
Synthèse de cyclobutènes

Anhydride (1*R*,5*S*,6*R*,7*S*)-6,7-dichlorocyclobutane-1,2-dicarboxylique ; 1a, anhydride (1*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-dichlorocyclobutane-1,2-dicarboxylique ; 1c, anhydride (1*R,5*S**,6*R**,7*S**)-dichlorocyclobutane-1,2-dicarboxylique ; (±)-1b**[3d,e4i].

Dans un réacteur de photochimie de 1 L avec irradiation interne, pourvu d'une double enveloppe réfrigérante, on place l'acétate d'éthyle (900 mL) puis on ajoute en pluie, l'anhydride maléique fraîchement purifié (48 g : 489 mmol ; 1 éq.). On fait ensuite barboter l'azote sous agitation de la solution pendant 15 min. On réduit le débit d'azote et on verse le *trans*-dichloroéthylène (41 mL : 588 mmol ; 1,2 éq.). La circulation d'eau dans le doigt froid étant assez importante, on allume la lampe de 400 W. La solution est irradiée sous agitation pendant 54 h à TA. Un prélèvement de 0,5 mL est concentré sous PR puis analysé par RMN ^{1}H en solution dans l'acétone deutériée. L'absence (ou signal très faible) d'un signal d'absorption à 7,35 ppm (anhydride maléique) montre que la réaction est terminée. Le mélange brut des trois composés **1a**, **1c** et **(±)-1b**, soit **1**, est obtenu après concentration sous PR et sera utilisé tel quel dans la réaction suivante (91,1 g ; *quantitatif*).

Le mélange brut est analysé par RMN ^{1}H et montre un rapport **1a** / **1c** / **(±)-1b** de 18 / 44 / 38, déterminé par intégration des signaux.



$C_6H_4Cl_2O_3$
MM = 195,00 g/mol
pâte blanchâtre

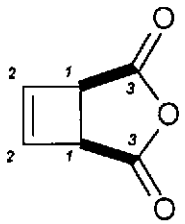
*Signaux RMN 1H du mélange **1a / 1c / (±)-1b** dans un rapport 18 / 44 / 38*

RMN ^{1}H (Acétone d_6) : 1a :4,31-4,27 (m, 2H, H-1), 5,47-5,43 (m, 2H, H-2) ; **1c** : 4,04 (m, 2H, H-1), 5,36 (m, 2H, H-2) ; **(±)-1b** : 3,88-3,82 (m, 1H, H-1 ou H-2), 4,45-4,46 (m, 1H, H-1 ou H-2), 5,15-5,08 (m, 2H, H-3,4).

Cis-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-èn-2,4-dione ; 2[3d,e4i].

Dans un réacteur de 2 L à coupe médiane, pourvu d'une agitation mécanique efficace à ancre (700-1000 tr/min.) et d'un réfrigérant, on place en solution le mélange brut de composés dichlorés cyclobutaniques **1** (45 g : 230 mmol ; 1éq.) dans un mélange de toluène (790 mL) et d'anhydride acétique (260 mL). Le mélange est alors porté à 60°C. On ajoute, sous balayage d'azote, du zinc en poudre (380 g : 5,81 mol ; 25,2 éq.) activé (deux lavages avec HCl 2%, 3 rinçages avec de l'eau distillée, 2 avec de l'éthanol à 95%, 1 avec de l'éthanol absolu et enfin 2 avec de l'éther : séché sous pompe à palette ; ATTENTION, remis à l'air, le zinc est pyrophorique). Le mélange est alors porté à 90°C pendant 11 h (ATTENTION, au début, le zinc peut s'agglomérer, formant des "cailloux", lesquels sont moins réactifs et dangereux pour le système d'agitation). Un contrôle par RMN ^{1}H peut être effectué afin de s'assurer qu'il ne reste plus de produit de départ (dans l'acétone deutérié). La réaction terminée, le mélange réactionnel tiède est filtré sur un épais lit de célite. Le résidu solide est rincé avec du toluène chaud (4×80 mL). Le filtrat est concentré sous PR, quatre coévaporations avec du toluène sont alors effectuées. L'huile noirâtre est placée dans un ballon de 100 mL rodage 4, et sous un vide poussé pendant une durée totale de 16 h (pompe à palettes, à 40°C). Une distillation est ensuite opérée avec un appareil dépourvu de Vigreux et de réfrigérant. Le ballon récepteur est placé dans un bain à –78°C. On recueille tout le produit passant entre 80 et 125°C sous une pression comprise entre 0,1 et 2 mmHg. Le produit est alors mis en suspension dans 20 mL d'éther (-25°C) et filtré. On obtient alors l'anhydride cyclobuténique **2** sous forme de cristaux blancs (22,27g ; Rdt_g=*78%*, par rapport à l'anhydride maléique).

2



$C_6H_4O_3$
MM = 124,09 g/mol
cristaux blancs

F= 91-92 °C (Et_2O) ; Litt : **F**=90-93°C (Et_2O).

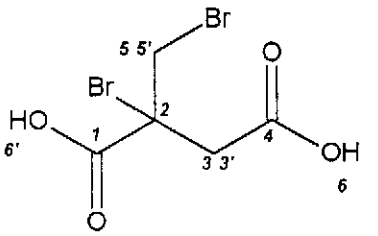
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,02 (s, 2H, H-1), 6,46 (s, 2H, H-2).

(±)-Acide-2-bromo-2-(bromométhyl)succinique ; (±)-7[64].

On place l'acide itaconique (40 g : 307 mmol ; 1 éq.) dans un tricol de 250 mL pourvu d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant. On ajoute alors 100 mL d'acide acétique glacial et on porte à reflux pendant 10 min. afin d'obtenir une solution homogène. On ajoute ensuite du dibrome (16,5 mL : 320 mmol ; 1,04 éq.) en solution dans 50 mL d'acide acétique glacial : le chauffage coupé, la vitesse d'addition permet d'entretenir un léger reflux. En fin d'addition, la solution est portée à

reflux pendant 1 h. Après évaporation des solvants et une coévaporation avec du toluène (2×20 mL), la pâte blanchâtre est alors précipitée dans du cyclohexane froid sous vive agitation. La suspension est filtrée sur verre fritté de porosité 4. La poudre est lavée avec du cyclohexane froid (2×30 mL) et enfin de l'éther de pétrole (3×30 mL). On obtient ainsi une fine poudre blanche (85,44 g : 295 mmol ; *96%*).

(±)-7



$C_5H_6Br_2O_4$
MM = 289,91 g/mol
Solide amorphe

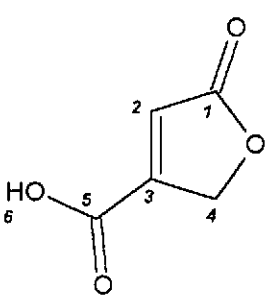
F : 166-167 °C (éther de pétrole) ; Litt. : **F** : 167-168°C ($CHCl_3$).

RMN ^{1}H (Acétone d_6) : 3,38 (d_{AB}, 1H, $^{AB}J_{3\text{-}3'}$=17,5, H-3), 3,41 (d_{AB}, 1H, $^{AB}J_{3'\text{-}3}$=17,5, H-3'), 4,36 (d_{AB}, 1H, $^{AB}J_{5\text{-}5'}$=12,3, H-5), 3.42 (d_{AB}, 1H, $^{AB}J_{5'\text{-}5}$=12,3, H-5').

Acide 5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-carboxylique, *dit* acide aconique ; 5[28].

(±)-7 (40,00 g : 138 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans de l'eau distillée (400 mL). Sous vive agitation magnétique et sur une période de 30 minutes, on ajoute à la solution refroidie à 0°C, K_2CO_3 pulvérisé (21,00 g : 152 mmol ; 1.1 éq.) : un fort dégagement gazeux se produit alors. Ensuite, sur une période de 9 h et à la même température, on ajoute une autre quantité de carbonate de potassium (9,66 g : 70 mmol ; 0,3 éq.) en tâchant de ne pas provoquer de variations brusques de pH. Après 30 min., le pH est basculé à 2-3 avec H_2SO_4 à 10%. La phase aqueuse est extraite en continu avec de l'éther pendant 4 j. La phase éthérée est ensuite séchée sur $MgSO_4$, puis concentrée sous PR pour conduire à **5** sous forme d'une poudre blanche (15,38 g : 121 mmol ; *87%*).

5



$C_5H_5O_4$
MM = 128,08 g/mol
cristaux blancs

Rf : 0,73 (Et_2O) ; AMP, (UV).

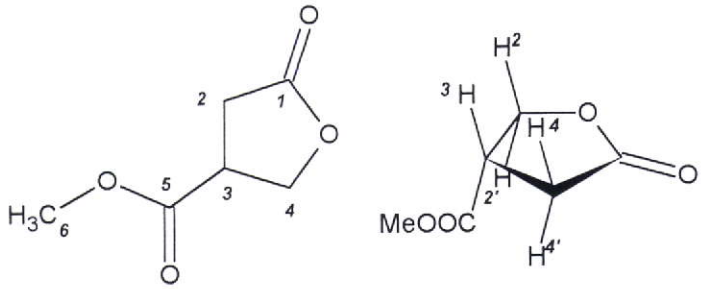
F= 162-164°C (Et_2O) ; Litt. : **F**=163-164°C (Et_2O).

RMN ^{1}H (Acétone d_6) : 5,08 (d, 2H, $J_{4\text{-}2}$=1,3, H-4), 6,72 (t, 1H, $J_{2\text{-}4}$=1,3, H-2).

(±)-5-oxotétrahydrofuran-3-carboxylate de méthyle, *dit* paraconate de méthyle ; (±)-9[65].

A une solution de **5** (640 mg : 5 mmol ; 1 éq.) sous agitation dans du THF anhydre (12 mL), on ajoute à 0°C de la triéthylamine (730 µL : 5,15 mmol ; 1,03 éq.). Après 15 min., on ajoute le chloroformiate de méthyle (500 µL : 5,15 mmol ; 1,03 éq.). 1h après, à –10°C, on filtre la solution sur verre fritté afin d'éliminer le chlorhydrate de triéthylamine. Ce dernier est rincé avec du THF anhydre (2×3 mL). Les filtrats sont ensuite refroidis à –65°C avant l'ajout, par petites portions, de $NaBH_4$ (476 mg : 12,5 mmol ; 2,5 éq.). Après 10 min., sous vive agitation, on ajoute très lentement, goutte à goutte, 2,5 mL de méthanol anhydre. Après 1h, on ajoute 20 mL d'une solution saturée de $NaHCO_3$ avant de ramener la solution à TA. Les solvants sont éliminés sous PR. La phase aqueuse est étendue avec HCl 1 N (5 mL), puis extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (40 mL), de la saumure (40 mL), puis séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR. Une huile incolore est obtenue, **(±)-9** (627 mg : 4,35 mmol ; *87%*).

(±)-9



$C_6H_8O_4$
MM = 144,10 g/mol
liquide incolore

Rf : 0,52 (Et_2O).

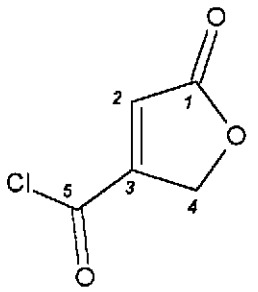
IR (nujol) : 2960, 1786, 1737, 1439, 1359, 1178 et 1018 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,67 (m, 1H, $^2J_{2\text{-}2'}$=17,9, $^3J_{2\text{-}3}$=9,6, $^4J_{2\text{-}4'}$=0,9, $^4J_{2\text{-}4}$=1,3, H-2), 2,78 (m, 1H, $^2J_{2'\text{-}2}$=17,9, $^3J_{2'\text{-}3}$=7,3, $^4H_{2'\text{-}4'}$=1,5, $^4J_{2'\text{-}4}$=3,6, H-4), 3,40 (m, 1H, $^3J_{3\text{-}4}$=8,4, $^3J_{3\text{-}4'}$=6,5, $^3J_{3\text{-}2'}$=7,3, $^3J_{3\text{-}2}$=9,6, H-3), 3,69 (s, 3H, H-6), 4,38 (m, 1H, $^2J_{4'\text{-}4}$=9,4, $^3J_{4'\text{-}3}$=6,5, $^4J_{4'\text{-}2'}$=1,5, $^4J_{4'\text{-}2}$=0,9, H-4'), 4,42 (m, 1H, $^2J_{4\text{-}4'}$=9,4, $^3J_{4\text{-}3}$=8,4, $^4J_{4\text{-}2'}$=3,6, $^4J_{4\text{-}2}$=1,3, H-2).

Chlorure de l'acide aconique ; 10.

5 (12,8g : 0,1 mol ; 1 éq.) est placé en suspension dans 60 mL de dichlorométhane anhydre. On ajoute alors le chlorure de thionyle (30 mL). Après 4 h de reflux, la solution devenue homogène, est concentrée sous PR. Après deux coévaporations avec du cyclohexane (2×10 mL), on obtient 10 sou la forme d'un solide blanc cassé (14,4 g : 9,82 mmol ; *98%*).

10



$C_5H_3ClO_3$

MM = 146,53 g/mol

solide blanc

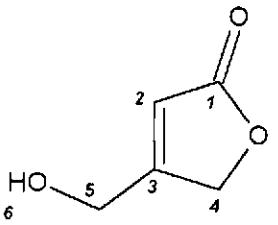
F= 71-72 °C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 5,08 (d, 2H, $J_{4\text{-}2}$=2,6, H-4), 6,98 (t, 1H, $J_{2\text{-}4}$=2,6, H-2).

4-(Hydroxyméthyl)-2(5*H*)-furanone, *dit* alcool aconique ; 6[28a].

L'acide **5** (1,28g : 10 mmol ; 1 éq) est placé en solution dans du THF anhydre (20 mL) à 0°C. On ajoute alors BH_3·THF 1M en solution dans le THF (c=1 ; 15 mL ; 1,5 éq.). La solution est ensuite ramenée lentement à TA. Quand cette dernière atteint 16-18 °C elle prend un aspect laiteux. Après 3 h, on ajoute une solution saturée de $NaHCO_3$ (20 mL). Le THF est éliminé sous PR et la solution aqueuse étendue avec 10 mL d'HCl 2N. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (30 mL). Séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR, elles abandonnent une huile qui est purifiée sur gel de silice (40 / 1 ; Et_2O). On obtient ainsi **6** (685 mg : 6 mmol ; *60%*).

6



$C_5H_6O_3$

MM = 114,10 g/mol

huile cristallisant partiellement

Rf : 0,35 (Et_2O).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,30 (s large, 1H, H-6), 4,61 (s large, 2H, H-5), 4,87 (s large, 2H, H-4), 6,03 (quint, 1H, J=1,8, H-2).

5-Oxo-2,5-dihydrofuran-3-carboxylate de méthyle ; 8[66].

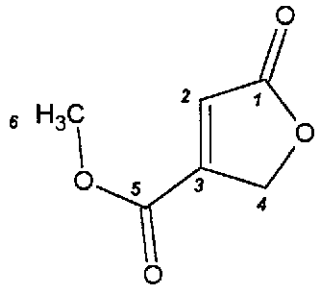
✓ **Par estérification de l'acide aconique 5 avec le diazométhane :**

Selon le protocole standard d'estérification au diazométhane. **Prot. Std. 1** avec : **59** (5,92 g), THF (50 mL). **5** (6,4 g : 50 mmol ; 1 éq.) conduit à l'aconate de méthyle **8** (6,98 g ; *98%*).

✓ **Par méthanolyse du chlorure d'acide 10 :**

A une solution constituée de méthanol anhydre (50 mL) et de triéthylamine (7,1 mL : 0,1 mol ; 1 éq.), on ajoute par petites portions le chlorure d'acide **10** (14,6 g : 0,1 mmol ; 1 éq.), sous agitation et sous N_2,. Après 1h à TA, la solution est concentrée sous PR. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (250 mL) et lavé tour à tour avec une solution ½ saturée de NH_4Cl (100 mL), de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL). Séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR, la phase organique libère **8** sous forme de fines aiguilles blanches (11,64 g : 82 mmol ; *82%*).

8



$C_6H_6O_4$
MM = 142,10 g/mol
aiguilles blanches

Rf : 0,71 (Et_2O). AMP, (UV).

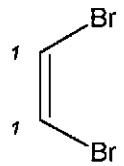
F=56-57°C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,91 (s, 3H, H-6), 5,03 (d, 2H, $J_{4\text{-}2}$=2,4, H-4), 6,73 (t, 1H, $J_{2\text{-}4}$=2,4, H-2).

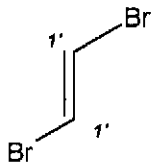
Dibromoéthylène ; 11.

Dans un tricol pourvu d'une agitation mécanique à ancre, d'une ampoule à addition et d'un réfrigérant, on place le zinc activé (75 g : 1,147 mol ; 1,15 éq) en suspension dans le méthanol (12,3 mL : 0,3 mol ; 0,3 éq.). On porte à reflux pendant quelques secondes puis le chauffage est coupé et l'addition de tétrabromoéthane (116,5 mL : 1 mol ; 1 éq.) sous agitation permet d'entretenir le reflux (ATTENTION : réaction très exothermique). En fin d'addition (environ 1h30) le mélange pâteux est porté à reflux pendant 45 min puis ramené à TA avant d'être filtré sur un lit de célite. Le filtrat organique est ensuite placé dans une ampoule à extraction et lavé tout d'abord avec de l'eau (3×40 mL) puis de la saumure (40 mL). La phase organique est ensuite passée sur une colonne de $MgSO_4$ (2 cm) et recueillie directement dans le bouilleur de distillation. A pression atmosphérique, l'huile est distillée pour conduire à **11** sous la forme d'un liquide incolore (138,6 g : 0,75 mol ; *75%*). **11** ainsi préparé est constitué de 62% d'isomère *cis* et de 38% d'isomère *trans*.

***cis*-11**



***trans*-11**



$C_2H_2Br_2$
MM = 185,84 g/mol
liquide incolore

Eb (760) : 111-117 °C.

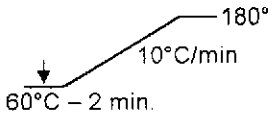
d^{20}=2,24-2,25.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : ***trans* 11** : 6,63 (s, 2H, $^1J^{13}_{C-}{}^1_H$=201,8, $^3J^1_{H-}{}^1_H$=12,8; ^{trans}H-1') ; ***cis* 11** : 7,02 (s, 2H, $^1J^{13}_{C-}{}^1_H$=206,1, $^3J^1_{H-}{}^1_H$=5,1; ^{cis}H-1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : ***cis* 11** : 114,0 (C-1) ; ***trans* 11** : 107,7 (C-1').

CPG (phase normale) :

T_{inj} : 260°C
$T_{dét}$: 260°C

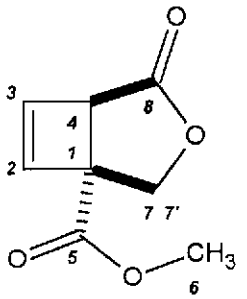


***trans* 11** t= 4,2.min. 38 % ***cis* 11** t= 4,8 min. 62%

Acide 4-oxo-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-ène-1-carboxylique ; (±)-12.

Selon le même protocole de couplage photochimique conduisant à **1**, l'aconate de méthyle **8** (2,84 g : 20 mmol ; 1 éq.) et le dibromoéthylène **11** (3,3 mL : 40 mmol ; 2 éq.) sont irradiés en présence de benzophénone (100 mg) dans 900 mL d'acétate d'éthyle. Après 13 h d'irradiation, et concentration sous PR, une huile orange est obtenue. Cette dernière est diluée par du THF anhydre (30 mL) puis additionnée goutte à goutte à une suspension de zinc activé (286 mg : 44 mmol ; 2,2 éq.) dans du THF anhydre (10 mL), sous N_2, préalablement portée au reflux avec du dibromoéthane (0,2 éq.). La vitesse d'addition permet d'entretenir en léger reflux qui est poursuivi pendant 1h en fin d'addition. Refroidie, la solution est filtrée sur célite. Le lit de célite est rincé avec de l'acétate d'éthyle. Après concentration sous PR, le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle (150 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (2×30 mL) puis de la saumure (30 mL). Séchée sur $MgSO_4$, puis concentrée sous PR, elle libère un résidu pâteux orange qui est chromatographié sur gel de silice (50 / 1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O : de 95 / 5 à 50 / 50). La concentration des fractions fournit une huile épaisse jaune pâle, **12** (2,05 g : 12,2 mmol ; *61%*).

(±)-12



$C_8H_8O_4$
MM = 168,15 g/mol
huile cristallisante

Analyse élémentaire : Calc. : %C=57,14 , %H=4,80.
Tr. : %C=57,09 , %H=4,78.

IR (KBr) : 3012, 1772, 1523, 1421 cm^{-1}.

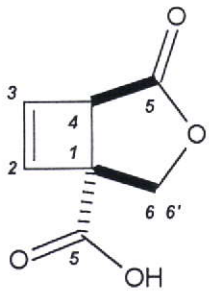
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,79 (d, 1H, $J_{4\text{-}3}$=0,7, H-4), 3,80 (s, 3H, H-6), 4,40 (d_{AB}, 1H, $J_{7\text{-}7'}$=10,0, H-7 ou H-7'), 4,66 (d_{AB}, 1H, $J_{7\text{-}7'}$=10,0, H-7 ou H-7'), 6,46 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$=2,7, H-2), 6,50 (d, 1H, $J_{3\text{-}2}$=2,7, $J_{3\text{-}4}$=0,7, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 50,8 (C-6), 52,9 (C-2), 55,0 (C-1), 68,7 (C-7), 140,2 (C-3), 140,7 (C-4) 170,1 (C-5), 172,8 (C-8).

Acide 4-oxo-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-ène-1-carboxylique ; (±)-3.

L'ester **12** (337 mg : 2 mmol ; 1 éq.) est mis en solution dans un mélange THF/eau (1/1 en volume : 4 mL). A 0°C, on ajoute de la lithine (192 mg : 8 mmol ; 4 éq.), puis la solution est agitée pendant 6 h à cette température puis 17 h à TA. Le THF est ensuite éliminé sous PR et la phase aqueuse est diluée à 0°C par 4 mL de H_2SO_4 à 10%. On ajoute 0,5 mL de H_2SO_4 concentré et on sature la phase aqueuse par NaCl. Après 3 h à TA, cette phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (4×10 mL). Séchée sur $MgSO_4$, la phase organique est ensuite concentrée sous PR. L'huile est ensuite cristallisée dans un mélange éther/EP (1/1 5 mL). Le résidu solide est ensuite recristallisé dans l'éther pour fournir **(±)-3** sous la forme de cristaux blancs (199 mg : 1,3 mmol ; *65%*).

(±)-3



$C_7H_6O_4$
MM = 154,12 g/mol
solide blanc

F= 96-99 °C (Et_2O).

Analyse élémentaire : Calc. : %C=54,55 , %H=3,92.
Tr. : %C=54,32 , %H=4,01.

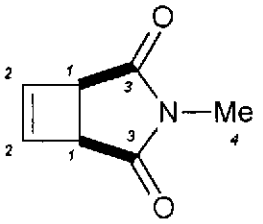
IR (KBr) : 3320 (OH), 1772, 1727, 1420 cm^{-1}.

RMN ^{1}H (Acétone d_6) : 3,76 (d, 1H, $J_{4\text{-}3}$=0,4, H-4), 4,41 (d_{AB}, 1H, $J_{6\text{-}6'}$=9,9, H-6 ou H-6') ; 4,64 (d_{AB}, 1H, $J_{6\text{-}6'}$=9,9, H6 ou H-6') ; 6,54 (d_{AB}d, 1H, $J_{3\text{-}2}$= 2,5 $J_{3\text{-}4}$= 0,4, H-3) ; 6,57 (d_{AB}, 1H, $J_{2\text{-}3}$=2,5, H-2).

***Cis* 3-méthyl-3-azabicyclo[3.2.0]hept-6-ène-2,4-dione ; 13.**

Dans un réacteur de photochimie de 1 L avec irradiation interne, pourvu d'une double enveloppe réfrigérante, on verse 900 mL d'acétate d'éthyle puis on ajoute la *N*-méthylmaléimide (10 g : 90 mmol ; 1 éq.). On fait ensuite barboter l'azote sous agitation de la solution pendant 15 min. On réduit le débit d'azote puis on verse **11** (15 mL : 180 mmol ; 2 éq.). La circulation d'eau dans le doigt froid étant assez importante, on allume la lampe de 400 W. La solution est irradiée sous agitation pendant 13 h à TA. On évapore alors le solvant sous PR. Le résidu huileux brun est ensuite dilué par 45 mL de THF anhydre. Cette solution est ensuite ajoutée à une suspension de zinc activé (11,8 g : 180 mmol ; 2 éq.) dans du THF (5 mL) préalablement portée au reflux sous azote en présence de dibromoéthane (1,55 mL : 18 mmol ; 0,2 éq.). L'addition doit entretenir un léger reflux qui est poursuivi par chauffage pendant 15 min. à la fin de l'addition. La solution orangée est refroidie puis filtrée sur un épais lit de célite qui est rincé avec de l'acétate d'éthyle. Les filtrats sont concentrés sous PR (trompe à eau puis pompe à palette). Le résidu est repris avec 400 mL de dichlorométhane, puis lavé avec de l'eau (3×100 mL) et de la saumure (100 mL). Séché sur $MgSO_4$ et concentré sous PR, il libère un résidu rougeâtre qui est purifié sur gel de silice (40 / 1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O : de 95 / 5 à 70 / 30). Après concentration des fractions, le résidu jaune pâle est recristallisé dans l'éther diisopropylique. On obtient **13** sous forme de paillettes banches (7,89 g : 57,6 mmol ; *64%*).

13



$C_7H_7O_2N$
MM = 137,14 g/mol
cristaux blancs

F= <40 °C (éther isopropylique).

Analyse élémentaire : Calc. : %C=61,31, %H=5,14, %N=10,21.
Tr. : %C=61,16, %H=4,97, %N=9,98.

IR (KBr) : 3070 (=C-H), 2981 (-C-H), 1760 (C=O), 1693 (C=O), 1595 (C=C), 1381, 1284 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,97 (s, 3H, H-4), 2,82 (s, 2H, H-1), 6,46 (s, 2H, H-2).

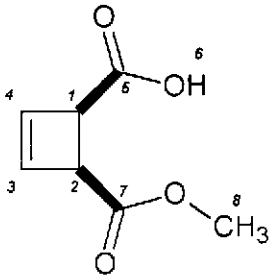
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 24,1 (C-4), 47,1 (C-1), 138,7 (C-2), 174,0 (C-3).

Chapitre II
Synthèse de ligands chiraux dérivant de l'anhydride cyclobuténique

(±)-Acide *cis*-4-(méthoxycarbonyl)cyclobut-2-ène-1-carboxylique ; (±)–16[3b].

Une solution d'anhydride cyclobuténique **2** (62 mg ; 0,50 mmol ; 1 éq.) dans 5 mL de méthanol anhydride est portée à reflux pendant 15 min. Le solvant est ensuite éliminé sous PR et laisse place à **(±)–16** sous forme d'une huile incolore (78 mg : 0,50 mmol ; *quantitatif*).

(±)-16



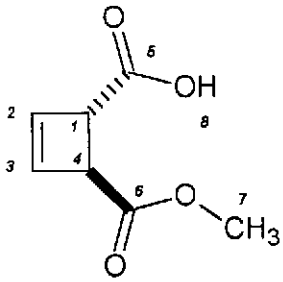
$C_7H_8O_4$
MM= 156,17 g/mol
huile incolore

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,49 (s, 1H, H-6). 3,70 (s, 3H, H-8), 3,97 (s, 2H, H-1 et H-2), 6,28 (d_{AB}, 1H, *J*=2,7, H-3 ou H-4), 6,30 (d_{AB}, 1H, *J*=2,7, H-3 ou H-4).

(±)-Acide *trans*-4-(méthoxycarbonyl)cyclobut-2-ène-1-carboxylique ; (±)-17[16a].

A une solution de méthylate de sodium dans le méthanol (Na : 6,9 g: 0,3 mol : 3 éq. ; MeOH : 600 mL) on ajoute à 0°C, sous agitation et par petites portions, l'anhydride cyclobuténique **2** (12,4 g : 0,1 mol ; 1 éq.). La solution, devenue jaune, est abandonnée à TA sous agitation pendant 10 j. A 0°C, on additionne ensuite très doucement, une solution d'HCl 6 N (50mL), puis la solution est concentrée avec précaution sous PR. La phase aqueuse est ensuite acidifiée avec 50 mL d'H_2SO_4 20%, saturée en sel puis extraite par de l'acétate d'éthyle (5×150 mL). La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous PR abandonnant une huile (14,42 g : 92,3 mmol ; *92%*) constituée d'un mélange **16** / **17** dans un rapport 1 / 6,5.

(±)-17



$C_7H_8O_4$

MM=156,17 g/mol

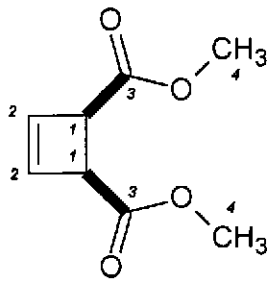
Signaux caractéristique de 17 dans un mélange 16 / 17 dans un rapport 1 / 6,5.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,74 (s, 3H, H-7), 3,97 (s,2H, H-1 et H-4), 6,25 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$=2,9, H-2 ou H-3), 6,29 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$=2,9, H-2 ou H-3).

Cis cyclobut-3-ène-1,2-dicarboxylate de méthyle ; 18[3a].

L'anhydride **2** (500 mg : 4 mmol : 1 éq) est dissous dans du méthanol anhydre (20 mL). A cette solution, on ajoute de l'acide sulfurique concentré (0,5 mL) puis on porte à 45°C (pas plus) pendant 8 h, après quoi, on concentre la solution sous PR. L'huile obtenue est ensuite reprise avec du dichlorométhane (100 mL) puis lavée avec de la saumure (40 mL). Séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous PR, elle fait place à une huile incolore, le diester **18** (672 mg : 3,95 mmol ; *98%*).

18



$C_8H_{10}O_4$

MM=170,16 g/mol

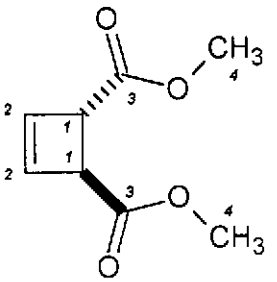
huile incolore

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,70 (s, 6H), 3, 94 (s, 2H, H-1), 6,27 (s, 2H, H-2).

(±)-*Trans* cyclobut-3-ène-1,2-dicarboxylate de méthyle ; (±)-19.

Selon le protocole standard d'épimérisation au DBU, **Prot. Std. 2**, **18** (510 mg : 3 mmol ; 1 éq.) conduit après 10 j. et le traitement standard à une huile incolore (485 mg : 2,85 mmol ; *95%*), qui se révèle être une mélange constitué de **18** et **19** dans un rapport 1 / 2,1.

(±)-19



$C_8H_{10}O_4$

MM=170,16 g/mol

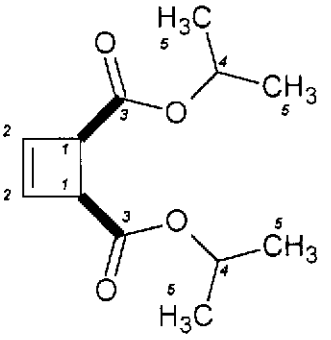
*Signaux caractéristique de **19** dans un mélange **18** / **19** dans un rapport 1 / 2,1.*

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,73 (s, 6H, H-4), 3,88 (s, 2H, H-1), 6,25 (s, 2H, H-2).

***Cis* cyclobut-3-ène-1,2-dicarboxylate d'isopropyle ; 20.**

L'anhydride **2** (500 mg : 4 mmol ; 1 éq) est dissous dans de l'isopropanol anhydre (20 mL). A cette solution on ajoute de l'acide sulfurique concentré (0,5 mL) puis on porte à 45°C (pas plus) pendant 18 h, après quoi on concentre la solution sous PR. L'huile obtenue est reprise avec CH_2Cl_2 (100 mL) puis lavée avec 40 mL de saumure. Séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous PR, elle fait place à une huile jaune qui est purifiée sur gel de silice (30 / 1 ; CH_2Cl_2) pour donner le diester **20** sous forme d'une huile incolore (832 mg : 3,68 mmol ; *92%*).

20



$C_{12}H_{18}O_4$

MM=226,27 g/mol

huile incolore

R_f=0,33 (CH_2Cl_2) ; $KMnO_4$.

Analyse élémentaire :	Calc. :	%C=63,70,	%H=8,02.
	Tr. :	%C=64,02,	%H=8,17.

IR (film) : 3073 (=CH), 2972, 2963, 1748, (C=O), 1568 (C=C), 1441, 1285, 1201 cm^{-1}.

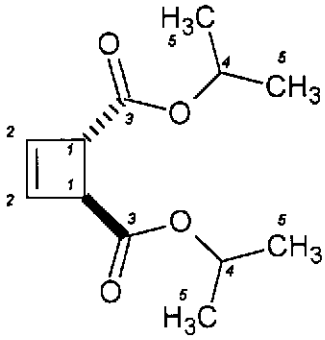
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,24 (d, 6H, $J_{5\text{-}4}$=6,2, H-5), 3,86 (s, 2H, H-1), 5,09 (7-uplet, 2H, $J_{4\text{-}5}$=6,2, H-4), 6,25 (s, 2H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 21,7 (C-5), 49,0 (C-1), 68,1 (C-4), 136,6 (C-2), 170,2 (C-3).

(±)-*Trans* cyclobutène-3-èn-1,2-dicarboxylate d'isopropyle ; (±)-21.

Selon le protocole standard d'épimérisation au DBU, **Prot. Std. 2, 20** (679 mg : 3 mmol ; 1 éq) conduit après 12 j. et le traitement standard à une huile incolore (625 mg : 2,76 mmol ; *92%*), qui se révèle être une mélange constitué de **20** et **21** dans un rapport 1/4,6.

(±)-21



$C_{12}H_{18}O_4$

MM=226,27g/mol

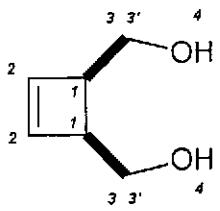
Signaux caractéristique de **(±)-21** *dans un mélange* ***20 / 21*** *dans un rapport 1/4,6.*

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,25 (d, 6H, $J_{5\text{-}4}$=6,2, H-5), 3,80 (s, 2H, H-1), 5,07 (7-uplet, 2H, $J_{4\text{-}5}$=6,2, H-4), 6,23 (s, 2H, H-2).

***Cis*-3,4-bis(hydroxyméthyl)cyclobut-2-ène ; 22[3d].**

Une solution d'anhydride **2** (12,40 g : 0,1 mol ; 1 éq.) dans 100 mL de THF anhydre est additionnée en 20 min., à 0°C et sous agitation, à une suspension de $LiAlH_4$ (15,18 g : 0,4 mol ; 4 éq.) dans 700 mL de THF anhydre. Le mélange réactionnel est alors porté à reflux pendant 23 h, puis refroidi à 0°C. Une très lente addition (1 h) de 94 mL d'une solution de KOH 2M est opérée sous le plus grand contrôle (dégagement d'H_2). La suspension est ensuite agitée pendant 2 h à TA (disparition de la suspension grise au profit d'un gel blanc laiteux). Les résidus minéraux sont filtrés et lavés au THF chaud (4×80 mL). L'évaporation des solvants sous PR fournit une huile jaune-vert qui est dissoute dans 100 mL de NaOH 0,5 M que l'on sature avec NaCl. La phase aqueuse est extraite en continu avec de l'éther (3 j.). La phase éthérée est ensuite concentrée sous PR, on effectue ensuite 6 coévaporations avec 50 mL de toluène. On obtient **22** sous la forme d'une huile incolore (11,18 g : 97,9 mmol ; *98%*).

22



$C_6H_{10}O_2$

MM= 114,14 g/mol

huile incolore

R_f=0,20 (CH_2Cl_2 / Et_2O 7 /3) ; **R_f**=0,51 (Et_2O) ; AMP, $KMnO_4$.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,24 (m, 2H, H-1), 3,52 (s, 2H, H-4),. 3,73 ($d^{AB}d$, 2H, $^{AB}J_{3'-3}$=11,3 et $J_{3'-1}$=10,8, H-3'), 3,85 ($d^{AB}d$, 2H, $^{AB}J_{3-3'}$=11,3 et J_{3-1}=3,9, H-3), 6,04 (s, 2H, H-2).

(+)-(1*S*,4*S*)-3,4-Bis(hydroxyméthyl)cyclobut-2-ène ; (+)-14[16a].

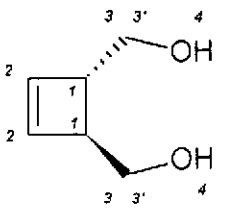
✓ **Préparation de (±)-14 par réduction du mélange d'hémiester 16 / 17 :**

A une solution de $LiAlH_4$ (8,65 g : 228 mmol ; 4 éq.) dans du THF anhydre (500 mL), sous balayage d'azote, on additionne à 0°C avec précaution et sous agitation une solution préparée par dilution du mélange d'hémiester **16** / **17** (8,90 g : 56,99 mmol ; 1éq) dans du THF (60 mL). En fin d'addition, l'agitation est poursuivie pendant 1 h à TA puis 27 h au reflux. Revenu à 0°C, on hydrolyse l'excès d'hydrure par une très lente addition de KOH 2M (21,4 mL). L'agitation est poursuivie à TA en fin d'addition jusqu'à ce que le gel grisâtre laisse place à une suspension blanche (2 h). La suspension est ensuite filtrée sur verre fritté, puis rincée avec du THF chaud (6×100 mL). La concentration sous PR permet non seulement d'éliminer les solvants organiques mais aussi une très grande partie de l'eau (4 à 5 mL). Le résidu huileux est ensuite directement purifié par chromatographie sur gel de silice (1 / 30 ; CH_2Cl_2 / AcOEt : de 5 / 5 à 0 / 10). On obtient, après séchage sur $MgSO_4$ et concentration des fractions, tout d'abord le diol *cis* **22** (852 mg : 7,50 mmol : *13%*) puis le diol *trans*, **(±)-14** (5,52 g : 48,4 mmol : *85%*).

✓ **Préparation de (+)-14 par réduction du mélange d'épimères 42 / 37 :**

A une suspension de $LiAlH_4$ (380 mg : 10 mol ; 2 éq.) dans du THF anhydre (10 mL), est additionnée à 0°C sous N_2 et sous agitation une solution du mélange d'épimères **42** / **(+)-37** dans un rapport 4,5 / 1 (920 mg : 5 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (10 mL). La solution est ensuite portée à reflux pendant 15 min., avant d'être ramenée à 0°C pour être hydrolysée par une solution de KOH 2M (2,3 µL). Après 2 h d'agitation supplémentaire à TA, les sels métalliques sont éliminés par filtration sur verre fritté et rincés avec du THF chaud (4×4 mL). Le filtrat est concentré sous PR et l'huile obtenue est directement purifiée sur gel de silice (30 / 1 ; CH_2Cl_2/AcOEt de 5/5 à 0/10). Les fractions contenant le diol **15** sont réunies et séchées sur $MgSO_4$ avant d'être concentrées sous PR pour fournir **(+)-14** sous forme d'une huile incolore (423 mg : 3,7 mmol ; *74%*). ee=98,2%.déterminé sur **(+)-15**.

(+)-14



$C_6H_{10}O_2$
MM=114,14 g/mol
huile incolore

R_f=0,16 (Et_2O) ; AMP, $KMnO_4$.

IR (film) : 3210, 1565, 1420 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,69 (dd, 2H, $J_{1\text{-}3}$=4,7, $J_{1\text{-}3'}$=9,7, H-1), 3,56 (dd, 2H, $J_{3'\text{-}3}$=10,9, $J_{3'\text{-}1}$=9,7, H-3'), 3,79 (dd, 2H, $J_{3\text{-}3'}$=10,9, $J_{3\text{-}1}$=4,7, H-3), 3,85 (s large, 2H, H-4), 6,11 (s, 2H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 49,4 (C-3), 64,2 (C-1), 137,0 (C-2).

(+)-*(1S,2S)*-1,2-Bis(hydroxyméthyl)cyclobutane ; (+)-15[67].

✓ **Par hydrogénation de (+)-14 :**

Selon le protocole standard d'hydrogénation, **Prot. Std. 3** (solvant de rinçage avec MeOH), **(+)-14** (20 mg ; 0,17 mmol ; 1 éq.) conduit à **(+)-15** (20 mg : 0,17 mmol ; *quantitatif*) sous la forme d'une huile incolore qui est analysée par CPG (ee=98,2%).

✓ **Par réduction de (+)-56 :**

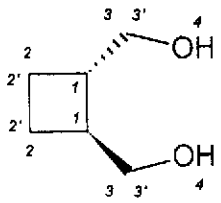
A une suspension de $LiAlH_4$ (76 mg ; 2 mol ; 2 éq.) dans du THF anhydre (1 mL), est additionnée à 0°C sous N_2 et sous agitation une solution de **(+)-56** (157 mg : 1 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre 2 mL). La solution est ensuite portée à reflux pendant 15 min., avant d'être ramenée à 0°C pour être hydrolysée par une solution de KOH 2M (450 µL). Après 2 h d'agitation supplémentaire à TA, les sels métalliques sont éliminés par filtration sur verre fritté et rincés avec du THF chaud (4×1 mL). Le filtrat est concentré sous PR et l'huile obtenue est directement purifiée sur gel de silice (30 / 1 ; AcOEt). Les fractions contenant le diol **15** sont réunies et séchées sur $MgSO_4$ avant d'être concentrées sous PR pour fournir **(+)-15** sous forme d'une huile incolore (105 mg : 0,9 mmol ; *90 %*) ee>99,9%.

✓ **Par réduction de (-)-62 :**

A une suspension de $LiAlH_4$ (570 mg : 15 mol ; 3 éq.) dans du THF anhydre (15 mL), est additionnée à 0°C sous N_2 et sous agitation une solution de diester de menthyle **(-)-62** (1,97 g : 5 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (15 mL). La solution est ensuite portée à reflux pendant 15 min. avant d'être ramenée à 0°C pour être hydrolysée par une solution de KOH 2M (3,4 mL). Après 2 h d'agitation supplémentaire à TA, les sels métalliques sont éliminés par filtration sur verre frité et rincés avec du THF chaud (5×10 mL). Le filtrat est concentré sous PR et l'huile obtenue est directement purifiée sur gel de silice (30 / 1 ; AcOEt). Les fractions contenant le diol **15** sont

réunies et séchées sur $MgSO_4$ avant d'être concentrées sous PR pour fournir **(+)-15** sous forme d'une huile incolore (567 mg : 4,9 mmol ; *98%*). ee>99,9%.

(+)-15



$C_6H_{12}O_2$
MM=116,16 g/mol
huile incolore

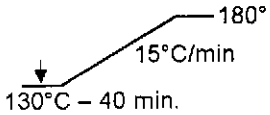
R_f=0,17 (Et_2O) ; AMP, $KMnO_4$.

IR (film) : 3240, 2950, 2875, 1420, 1210 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,56-1,68 (m, 2H, H-2 ou H-2'), 1,82-1,95 (m, 2H, H-2 ou H-2'), 2,19-2,30 (m, 2H, H-1), 3,05 (s large, 2H, H-4), 3,40 (dd, 2H, $J_{3\text{-}3'}$=11,1, $J_{3\text{-}1}$=5,4, H-3), 3,67 (dd, 2H, $J_{3'\text{-}3}$=11,1, $J_{3'\text{-}1}$=9,1, H-3').

CPG (phase chirale) :

T_{inj} : 250°C
$T_{dét}$: 270°C



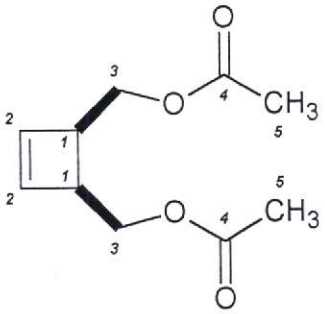
(-)-(31) t=17,6 min. **(+)-(31)** t=18,1 min. R=2,5

$[\alpha]^D_{20}$ = + 4,8 (c=1, $CHCl_3$).

***Cis* 1,4-Bis(acétyloxyméthyl)cyclobut-2-ène ; 28$^{2g\,3f\,4o}$.**

Le diol **22** (6,84 g : 60 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans de la pyridine anhydre (5,1 mL : 63 mmol ; 2,1 éq.) avec de la DMAP (50 mg). A 0°C et sous agitation on ajoute (en 2 min.) l'anhydride acétique (6,3 mL : 66,9 mmol ; 2,2 éq). L'agitation est poursuivie pendant 4 h à TA, puis on ajoute une solution saturée de $NaHCO_3$. Lorsque le dégagement gazeux cesse, l'huile est transférée dans une ampoule à décanter puis diluée avec une solution saturée de NH_4Cl (200 mL). La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (4×150 mL). Les phases organiques réunies sont tour à tour lavées avec de l'eau (2×100 mL) et enfin de la saumure (100 mL). Séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous PR, l'huile incolore est purifiée sur gel de silice (30 / 1 ; CH_2Cl_2/Et_2O de 9/1 à 8/2) pour fournir **28** sous forme d'un liquide incolore odorant (11,43 g : 57,6 mmol ; *96%*).

28



$C_{10}H_{14}O_4$
MM= 198,22 g/mol
huile incolore

R_f=0,87 (CH_2Cl_2:Et_2O 7:3).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,95 (s, 6H, H-5), 3,12-3,18 (m, 2H, H-1), 4,09-4,13 (m, 4H, H-3), 6,02 (s, 2H, H-2).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 21,0 (C-5), 44,3 (C-1), 63,9 (C-3), 137,9 (C-2), 170,9 (C-4).

***Cis* acétate de [4-(hydroxyméthyl)cyclobut-2-ényl]méthyle, 26**[2g 3f 4o].

✓ **Préparation du racémique, (±)-26 :**

Le diol **22** (682 g : 6 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans de la pyridine anhydre (490 µL : 6 mmol ; 1 éq.) avec de la DMAP (10 mg). A 0°C et sous agitation on ajoute l'anhydride acétique (530 µL: 6 mmol ; 1 éq.). L'agitation est poursuivie pendant 3 h à TA, puis on ajoute une solution saturée de $NaHCO_3$ (5 mL).L'huile est diluée avec une solution demi saturée de NH_4Cl (40 mL). La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (4×50 mL). Les phases organiques réunies sont tour à tour lavées avec la saumure (2×50 mL). Par séchage sur $MgSO_4$ puis concentration sous PR, on obtient une huile incolore qui est purifiée sur gel de silice (35 / 1 ; CH_2Cl_2/Et_2O : de 10/0 à 6/4) pour fournir (±)-**26** (335 mg ; 2,16 mmol ; *36%*). ee=0%.

✓ **Préparation du pseudoracémique, (±)-26 :**

Le diol **22** (1,141 g : 10 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans de l'acétate de vinyle distillé (22 mL). A 0°C, on ajoute, sous agitation, la PFL recyclée (110 mg). Le suivi cinétique est effectué par CCM. Après 8 h, la solution est filtrée sur papier filtre. La PFL est rincé avec de l'éther (4×10 mL). Le filtrat est concentré sous PR et fournit une huile qui est purifiée sur gel de silice (30 : 1 ; CH_2Cl_2/Et_2O de 8/0 à 6/4). **(±)-26** (1,479 mg ; 9,5 mmol ; *95%* ; ee=92%) est obtenu sous la forme d'un liquide incolore. La PFL est récupérée et séchée sous vide pour fournir la PFL recyclée.

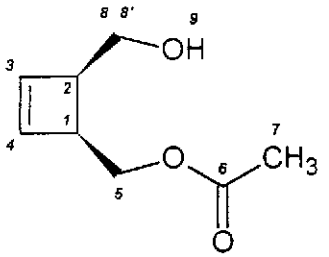
✓ **Préparation de (+)-(1*S*,4*R*)-26 par hydrolyse enzymatique :**

Le diacétate **28** (595 mg : 3 mmol ; 1 éq.) est placé en suspension sous agitation dans une solution tampon phosphate (3 mL ; 1 M). Le pH de cette solution est amené et maintenu entre 7 et 7,2 grâce à un pH-stat contrôlant l'addition d'une solution de NaOH 1M. Au temps 0 on ajoute la PFL (15 mg), le pH tend a baisser mais est maintenu à 7–7,2. Au bout de 13 h, plus aucune évolution n'est observée (pH, addition de NaOH). La solution est alors diluée avec de l'eau (10 mL), saturée avec NaCl et extraite par de l'acétate d'éthyle (3×15 mL). Séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR, les phases organiques fournissent une huile incolore. Cette dernière est purifiée sur gel de silice (35 / 1 , CH_2Cl_2/Et_2O : de 95/5 à70/30) et fournit **(+)-26** sous forme d'une huile incolore (384 mg : 2,46 mmol ; *81%*) ee=82%.

✓ **Préparation de (-)-(1*R*,4*S*)-26 par acylation enzymatique à –25°C :**

A –25°C, le diol **22** (1,143 g : 10 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans de l'acétate de vinyle fraîchement distillé sous Ar et sur K_2CO_3 (22 mL). A -25°C, on ajoute, sous agitation, la PFL (100 mg). Le suivi cinétique est effectué par CCM. Dès l'apparition de la moindre trace de **28** ou dès la quasi absence de **22**, après 27 h, la solution est diluée avec de l'éther (50 mL) puis filtrée sur papier filtre. L'enzyme et le papier sont rincés avec de l'éther. Le résidu solide présent sur le papier filtre est récupéré avec soin, séché sous vide puis stocké sous Ar à 4°C, pour fournir l'enzyme recyclée. Le filtrat est concentré sous PR et fournit une huile qui est purifiée sur gel de silice (30 / 1 ; CH_2Cl_2/Et_2O : de 8/0 à 6/4). **(-)-26** (1,479 g : 9,5 mmol ; *97%*) est obtenue sous la forme d'un liquide incolore. L'excès énantiomérique est déterminé sur **(+)-27** : ee=98,2%.

(-)-26



$C_8H_{12}O_3$
MM= 156,18 g/mol
huile incolore

R_f=0,49 (CH_2Cl_2 / Et_2O : 7 / 3). AMP, $KMnO_4$.

IR (film) : 3455, 2957, 1735, 1440, 1282 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,08 (s, 3H, H-7), 2,33 (s large, 1H, H-9), 3,19 (m, 1H, H-2), 3, 24 (m, 1H, H-1), 3,76 (d, 2H, *J*=6,9, H-5), 4,18 (dd, 1H, $J_{8\text{-}8'}$=11,3, $J_{8\text{-}2}$=8,6, H-8), 4,35 (dd, 1H, $J_{8'\text{-}8}$=11,3, $J_{8'\text{-}2}$=6,1, H-8'), 6,12 (d, 1H, *J*=3,1, H-3 ou H-4), 6,15 (s, 1H, *J*=3,1, H-3 ou H-4).

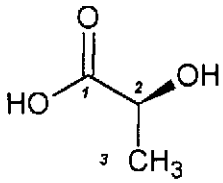
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,9 (C-7), 44,2 (C-2), 47,8 (C-1), 62,0 (C-8), 64,1 (C-5), 137,4 (C-3 ou C-4), 138,2 (C-3 ou C-4), 170,8 (C-6).

$[\alpha]_D^{22}$ =-8,9 (c=1, $CHCl_3$), pour **(-)-16**, ee=98,2%.

(+) Acide (2*S*)-2-hydroxypropanoïque, *dit* acide lactique ; (+)-30[35].

On additionne sous agitation à 0°C le lactate de lithium (4,8 g : 50 mmol ; 1 éq.) à une solution 4N d'HCl (20 mL). On agite pendant 3 min., puis on extrait avec de l'éther (8×40 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$. On obtient après concentration sous PR l'acide lactique **(+)-30**, pur à 94% (3,24g : 36 mmol ; *72 %*) sous la forme d'une huile incolore..

(+)-30



$C_3H_6O_3$
MM=90,08 g/mol
huile incolore

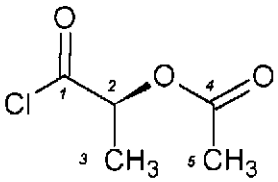
RMN ^{1}H (D_2O) : 1,41 (d, 3H, $J_{3\text{-}2}$=7,0, H-3), 4,38 (q, 1H, $J_{2\text{-}3}$=7,0, H-2).

$[\alpha]^D_{20}$ = - 13,1* (c=2,5, NaOH aq. 1,5 N).

Acétate de (1*S*)-2-chloro-1-méthyl-2-oxoéthyle, *dit* (*S*) chlorure de l'acide *O*-acétyllactique ; (-)-31[35].

A de l'acide lactique fraîchement préparé (3,2 g : 35 mmol ; 1 éq.) est additionné à 0°C, très rapidement du chlorure d'acétyle (10 mL : 140 mmol ; 4 éq.). La solution ainsi formée s'échauffe alors très rapidement. Après 10 min., le chlorure d'acétyle restant est éliminé sous PR. Une coévaporation est effectuée avec 5 mL de cyclohexane. L'huile résiduelle ainsi obtenue est diluée par 35 mL de dichlorométhane anhydre. A cette solution on ajoute 12,8 mL de chlorure de thionyle (5 éq.), puis on porte le mélange à reflux pendant 5h. La solution est ensuite concentrée sous PR. L'huile est distillée sous PR. On obtient un liquide incolore, **(-)-31** (3,11 g : 20,6 mmol ; *59%*).

(-)-31



$C_5H_7O_3Cl$
MM= 150,56 g/mol
liquide incolore

Eb(40) : 95-98°C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,61 (d, 3H, $J_{3\text{-}2}$=7,1, H-3), 2.16 (s, 3H, H-5), 5,20 (q, 1H, $J_{2\text{-}3}$=7,1, H-2).

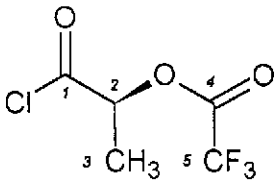
---

* La plupart des sels métalliques de (+)-30 sont lévogyres, ici le dérivé sodé en solution.

(-) 2,2,2-trifluoroacétate de (1*S*)-2-chloro-1-méthyl-2-oxoéthyle, *dit* chlorure de l'acide *O*-trifluoroacétyllactique ; (-)-32.

A de l'acide lactique fraîchement préparé (3,2 g : 35 mmol ; 1 éq.) en solution dans de l'éther anhydre (35 mL) est additionnée à –10°C, une solution d'anhydre trifluoroacétique (5,4 mL : 38,5 mmol ; 1,1 éq.) dans 5,4 mL d'éther anhydre. Après 30 min. à TA, l'éther est éliminé sous PR. L'huile est ensuite diluée par 35 mL de dichlorométhane anhydre. A cette solution, on ajoute 12,8 mL de chlorure de thionyle (5 éq.), puis on porte le mélange au reflux pendant 26 h. La solution est ensuite concentrée sous PR. L'huile est ensuite purifiée par distillation à pression atmosphérique. On obtient un liquide incolore extrêmement volatil, **(-)-32** (3,43g : 16,8 mmol ; *48%*).

(-)-32



$C_5H_4O_3F_3Cl$
MM=204,53 g/mol
liquide incolore très volatil

Eb(760)=60-62°C.

d^{20}=1,36-1,37.

HRMS

pour **$[M–CO^{\cdot}-Cl]^+$:**	Calc. : 141,01634,	Tr. : 141,0159,	(Δ = 2 ppm).
pour **$[CO^{35}Cl]^+$:**	Calc. : 62,96377,	Tr. : 62,9639,	(Δ = 2 ppm).

IR (KBr) : 1831 (C=O), 1793 (C=O), 1452, 1375, 1228, 1151, 948, 881 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,77(d, 3H, $J_{3\text{-}2}$=7,1, H-3), 5,41 (q, 1H, $J_{2\text{-}3}$=7,1, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 170,6 (C-1), 156,4 (q, $^2J_{CF}$=44,3, C-4), 114,2 (q, $^1J_{CF}$=285,4, C-5), 77,3 (C-2), 16,0 (C-3).

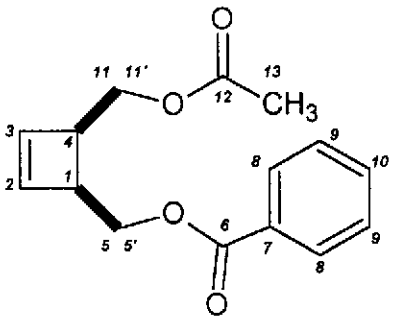
$[\alpha]^D_{20}$ = -40,3 (c=2,5, $CHCl_3$).

(±)-Benzoate de *trans*-4-[(acétyloxy)méthyl]-2-cyclobuténylméthyle ; (±)-77.

A une solution de **(±)-26** (78 mg : 0,5 mmol ; 1 éq.), de DMAP (2 mg ; cat.) dans 1 mL de CH_2Cl_2, on ajoute très lentement une solution de chlorure de benzoyle (74 mg : 0,52 mmol ; 1,05 éq) dans 1 mL de CH_2Cl_2, puis très lentement, à 0°C, la triéthylamine anhydre (84 µL : 1,2 éq.) Après 3h sous agitation à TA, la solution est diluée par 10 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée tour à tour par 5 mL d'HCl 10%, 5 mL de K_2CO_3 10%, 5 mL d'eau et enfin 5

mL de saumure. Séchée sur $MgSO_4$, concentrée sous PR, la phase organique libère une huile qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (30 : 1 ; CH_2Cl_2). On obtient, après concentration sous PR, **(±)-77** sous forme d'une huile incolore (118 mg : 0,45 mmol ; *91%*).

(±)-77



$C_{15}H_{16}O_4$
MM= 260,28 g/mol
huile incolore

R_f=0,41 (CH_2Cl_2) $KMnO_4$.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=69,22, %H=6,20.
Tr. : %C=68,97, %H=5,99.

IR (film) : 3049, 2952, 1741 (C=O acétate), 1720 (C=O benzoate), 1585 (C=C), 1450, 1274, 1234, 1112, 1026 cm^{-1}.

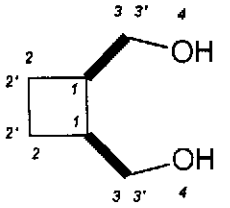
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,99 (s, 3H, H-13), 3,32 ($d^{AB}dd$, 1H, $^{AB}J_{4\text{-}1}$=11,7, $J_{4\text{-}11'}$=7,9, $J_{4\text{-}11}$=6,5, H-4), 3,42 ($d^{AB}dd$, 1H, $^{AB}J_{1\text{-}4}$=11,7, $J_{1\text{-}5}$=7,7, $J_{1\text{-}5'}$=6,3, H-1), 4,26 ($d^{AB}d$, 1H, $^{AB}J_{11'\text{-}11}$=11,4, $J_{11'\text{-}4}$=7,9, H-11'), 4,31 ($d^{AB}d$, 1H, $^{AB}J_{11\text{-}11'}$=11,4, $J_{11\text{-}4}$=6,5, H-11), 4,49 ($d^{AB}d$, 1H, $^{AB}J_{5\text{-}5'}$=11,4, $J_{5\text{-}1}$=7,7, H-5), 4,51 ($d^{AB}d$, 1H, $^{AB}J_{5'\text{-}5}$=11,4, $J_{5\text{-}1}$=6,6, H-5'), 6,15 (d, 1H, $J_{3\text{-}2}$=2,8, H-3 ou H-2), 6,19 (d, 1H, $J_{3\text{-}2}$=2,8, H-2 ou H-3), 7,45 (dd, 2H, $^3J_{9\text{-}10}$=7,4, $^3J_{9\text{-}8}$=7,1, H-9), 7,56 (tt, 2H, $^3J_{10\text{-}9}$=7,4, $^4J_{10\text{-}8}$=1,4, H-10), 8,04 (dd, 2H, $^3J_{8\text{-}9}$=7,1, $^4J_{8\text{-}10}$=1,4, H-8).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 21;2 (C-13), 44,8 (C-1 & C-4), 64,2 (C-11), 64,6 (C-5), 128,7 (C-9), 129,9 (C-8), 130,5 (C-13), 133,3 (C-10), 138,16 (C-3 ou C-2), 138,24 (C-3 ou C-2), 166,7 (C-6), 171,2 (C-12).

Cis-1,2-Bis(hydroxyméthyl)cyclobutane ; 23[68].

Selon le protocole standard d'hydrogénation, **Prt. Std. 3**, et un rinçage efficace avec du méthanol anhydre, **22** (3,42 g : 30 mmol : 1 éq.), on obtient **23** (3,47 g : 29,9 mmol ; *quantitatif*) sous la forme d'une huile incolore.

23



$C_6H_{12}O_2$
MM= 116,16 g/mol
huile incolore

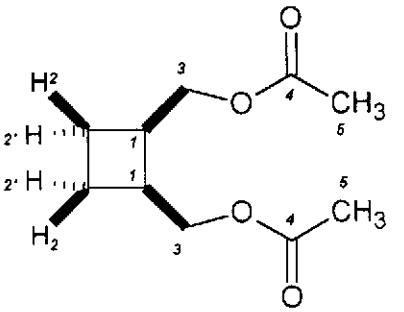
R_f=0,24 (CH_2Cl_2 / Et_2O : 7/3).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,52-1,61 (m, 2H, H-2), 1,96-2,07 (m, 2H, H-2'), 2,69-2,79 (m, 2H, H-1), 3,24-3,29 (s large, 2H, H-4), 3,54-3,62 (m, 2H, H-3), 3,91-3,90 (m, 2H, H-3').

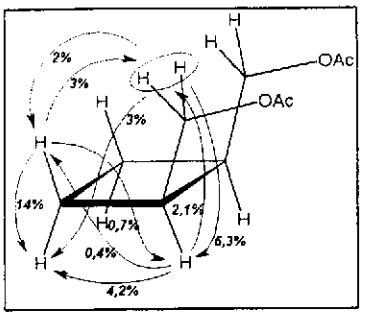
***Cis* 1,2-Bis(acétyloxyméthyl)cyclobutane ; 29[68].**

Selon le protocole standard d'hydrogénation, **Prot. Std. 3**, le diacétate **28** (990 mg : 5 mmol ; 1 éq.) fournit **29** (991 mg : 5 mmol ; *quantitatif*) sous forme d'un liquide incolore odorant.

29



$C_{10}H_{16}O_4$
MM= 200,24 g/mol
huile incolore



R_f=0,87 (CH_2Cl_2/Et_2O 7/3), $KMnO_4$, AMP.

IR (film) : 2975, 2925, 2859, 1740, 1430, 1210 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,72- 1,78 (m, 2H, H-2), 2,03 (s, 6H, H-5), 2,05-2,11 (2H, H-2'), 2,72-2,79 (m, 2H, H-1), 4,09-4,21 (m, 4H, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,7 (C-2), 21,4 (C-5), 34,7 (C-1), 64,5 (C-3), 170,9 (C-4).

***Cis* acétate de [2-(hydroxyméthyl)cyclobutanyl]méthyle ; 27[68].**

✓ **Préparation de (±)-27 par hydrogénation de (±)-26 :**

Selon le protocole standard d'hydrogénation, **Prt. Std 3**, (±)-**26** (469 mg ; 3 mmol ; 1 éq.) conduit à (±)-**26** (465 mg ; 2,94 mmol ; *98%*)

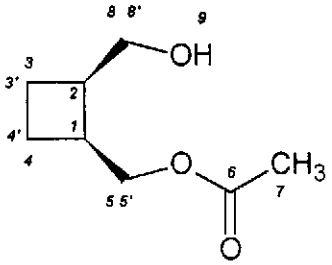
✓ **Préparation de (-)-(1*S*,2*R*)-27 par hydrolyse enzymatique :**

Le diacétate **29** (400 mg : 2 mmol ; 1 éq.) est placé en suspension sous agitation dans une solution tampon phosphate (2 mL ; 1 M). Le pH de cette solution est amené et maintenu entre 7 et 7,2 grâce à un pH-stat contrôlant l'addition d'une solution de NaOH 1M. Au temps 0 on ajoute la PFL (10 mg), le pH tend à baisser mais est maintenu à 7–7,2. Au bout de 18 h, plus aucune évolution n'est observée (pH, addition de NaOH). La solution est alors diluée avec de l'eau (10 mL), saturée avec NaCl et extraite par de l'acétate d'éthyle (3×15 mL). Séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR, les phases organiques fournissent une huile incolore. Cette dernière est purifiée sur gel de silice (35 / 1 ; CH_2Cl_2/Et_2O : de 95/5 à70/30) et fournit **(-)-27** sous forme d'une huile incolore (275 mg ; 1,74 mmol ; *87%*). ee=88%.

✓ **Préparation de (+)-(1*R*,2*S*)-27 par acylation enzymatique à –15°C :**

A –25°C, le diol **23** (1,1613 g : 10 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans de l'acétate de vinyle fraîchement distillé sous Ar et sur K_2CO_3 (22 mL). A -10/-15°C, on ajoute, sous agitation, la PFL recyclée (110 mg). Le suivi cinétique est effectué par CPG. Après disparition de **23** (17 h), la solution est diluée avec de l'éther (50 mL) puis filtrée sur papier filtre. L'enzyme et le papier sont rincés avec de l'éther. Le résidu solide présent sur le papier filtre est récupéré avec soin, séché sous vide puis stocké sous Ar à 4°C, pour fournir l'enzyme recyclée une fois de plus. Le filtrat est concentré sous PR et fournit **(+)-27** (1,579 g : 10 mmol ; *quantitatif*) sous forme d'une huile qui est analysée par CPG (P%>99% ; ee>99,9%).

(+)-27



$C_8H_{14}O_3$
MM= 158,20 g/mol
huile incolore

R_f=0,49 (CH_2Cl_2 / Et_2O : 7/3), $KMnO_4$.

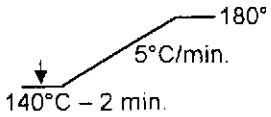
IR (film) : 3411, 2943, 2868, 1735, 1367, 1248 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,63-1,76 (m, 2H, H-9 et H-3 et H-4), 2,01-2,17 (m, 2H, H-3' ou H-4'), 2,06 (s, 3H, H-7), 2,64-2,80 (m, 2H, H-1 ou H-2), 3,63 (dd, $J_{8\text{-}8'}$=11,3, $J_{8\text{-}2}$=6,3, H-8), 3,77 (dd, 1H, $J_{8'\text{-}2}$=11,3, $J_{8'\text{-}2}$=8,5, H-8'), 4,20 (dd, 1H, $J_{5\text{-}5'}$=17,3, $J_{5\text{-}1}$=6,4, H-5), 4,23 (dd, 1H, $J_{5'\text{-}5}$=17,3, $J_{5'\text{-}1}$=3,1, H-5').

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,7 (C-7), 21,0 (C-3 ou C-4), 21,1 (C-3 ou C-4), 34,5 (C-1 ou C-2), 37,9 (C-1 ou C-2), 64,7 (C-5 et C-8), 170,9 (C-6).

CPG (phase normale) :

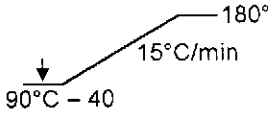
T_{inj} : 260°C
$T_{dét}$: 260°C



23	**27**	**29**
t=3,1 min.	t=4,3 min.	t=5,2 min.

CPG (phase chirale) :

T_{inj} : 250°C
$T_{dét}$: 270°C



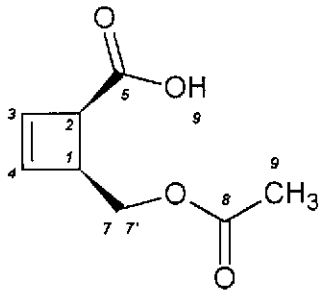
(-)-(27)	**(+)-(27)**	R=1,7
$t_{rét}$=42,8 min.	$t_{rét}$=43,1 min.	

$[\alpha]_D^{22}$ = + 2,1 (c=1,05, $CDCl_3$).

(+)-(1*R*,4*S*)-Acide 4-[(acétyloxy)méthyl]cyclobut-2-ène-1-carboxylique ; (+)-33.

A –10°C, dans un erlenmeyer, on place le réactif de Jones (26,7 g de CrO_3, 40 mL d'H_2O, 23 mL d'H_2SO_4 conc., complété à 100 mL) précalculé en excès (9 mL) dans de l'acétone distillée (30 mL). A cette solution orange, on ajoute goutte à goutte (en 1 h), une solution de **(-)-27** (1,401 g : 9 mmol ; 1 éq) dans de l'acétone (30 mL). 30 min. après la fin de l'addition, on ajoute goutte à goutte de l'isopropanol jusqu'à décoloration. Après 30 min. d'agitation à TA, on ajoute de la célite (1 g), puis on filtre sur célite (1 cm). Le lit de célite est rincé avec de l'acétone (3×30 mL). Le filtrat est concentré sous PR. L'huile est ensuite reprise avec CH_2Cl_2 (100 mL) et une solution de HCl à 10% saturée en sel (50 mL). Après séparation des phases, et réextraction avec CH_2Cl_2 (3×50 mL), les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR pour fournir **(+)-33** sous forme d'une huile incolore (1,271 g : 7,47 mmol ; *83%*). ee =98,2%.

(+)-33



$C_8H_{10}O_4$
MM= 170,16 g/mol
huile incolore

Analyse élémentaire : Calc. : %C=56,47, %H=5,92.
Tr. : %C=56,19, %H=5,81.

IR (film) : 3467 (O-H), 1741 (C=O acétate), 1704 (C=O acide), 1386, 1367, 1273, 1037 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,02 (s, 3H, H-9), 2,65 (s, 1H, H-9), 3,50 (ddd, J, $J_{1-7'}$=6,9, J_{1-7}=5,9, J_{1-2}=4,9, H-1), 3,81 (dd, 1H, J_{2-1}=4,9, J_{2-3}=0,9, H-2), 4,19 (dd, 1H, $J_{7-7'}$=11,8, J_{7-1}=5,9, H-7), 4,41 (dd,

1H, $J_{7'-7}$=11,8, $J_{7'-1}$=6,9, H-7'), 6,17 (d, 1H, J_{4-3}=2,9, H-4), 6,19 (dd, 1H, J_{3-4}=2,9, J_{3-2}=0,9, H-3).

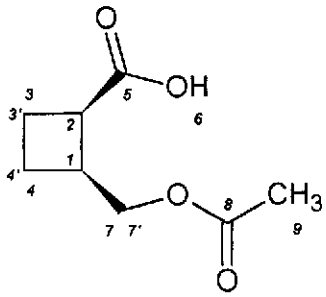
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,6, (C-9), 45,5 (C-1), 47,3 (C-2), 63,5 (C-7), 134,8 (C-4), 138,9 (C-3), 171,1 (C-8), 177,1 (C-5).

$[\alpha]^{D}_{20}$=+118,5 (c=1, $CHCl_3$). ee=98,2%.

(+)-(1*R*,2*S*) Acide 2-[(acétyloxy)méthyl]cyclobutane-1-carboxylique ; (+)-34.

A –10°C, dans un erlenmeyer, on place le réactif de Jones précalculé en excès (10 mL) dans de l'acétone distillée (33 mL). A cette solution orange, on ajoute goutte à goutte (en 1 h), une solution de **(+)-27** (1,579 g : 10 mmol ; 1 éq) dans de l'acétone (33 mL). 30 min. après la fin de l'addition, on ajoute goutte à goutte de l'isopropanol jusqu'à décoloration. Après 30 min. d'agitation à TA, on ajoute de la célite (1 g), puis on filtre sur célite (1 cm). Le lit de célite est ensuite rincé avec de l'acétone (3×30 mL). Le filtrat est concentré sous PR. L'huile est ensuite reprise avec CH_2Cl_2 (100 mL) et une solution de HCl à 10% saturée en sel (50 mL). Après séparation des phases, et réextraction avec CH_2Cl_2 (3×50 mL), les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR pour fournir **(+)-34** sous forme d'une huile incolore (1,394 g : 8,11 mmol ; *81%*). ee >99,9%.

(+)-34



$C_8H_{12}O_4$
MM= 172,18 g/mol
huile incolore

Analyse élémentaire : Calc. : %C=55,80, %H=7,02.
Tr. : %C=55,66, %H=7,12.

IR (film) : 3390 (O-H), 1740 (C=O acétate), 1702 (C=O acide) cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,80-1,90 (m,1H, H-4'), 2,03 (s, 3H, H-9), 2,10-2,17 (m, 2H, H-4 et H-4'), 2,34-2,43 (m, 1H, H-3), 2,95-3,04 (m, 1H, H-1), 3,28-3,36 (m, 1H, H-2), 4,21 (dd, 1H, $J_{7-7'}$=11,3, J_{7-1}=6,5, H-7), 4,27 (dd, 1H, $J_{7'-7}$=11,3, $J_{7'-1}$=7,3, H-7'), 9,80 (s très large, OH).

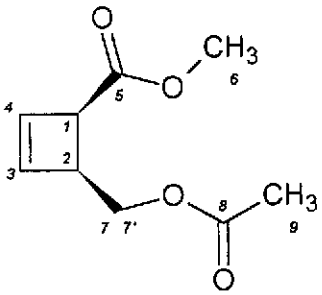
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,7 (C-9), 21,0 (C-3 ou C-4), 21,5 (C-3 ou C-4), 36,3 (C-1), 39,3 (C-2), 64,6 (C-7), 171,2 (C-8), 179,2 (C-5).

$[\alpha]_{20}^{D}$ = + 9,1 (c=1, $CHCl_3$). ee>99,9%.

(+)-(1*R*,4*S*)-4-(Acétyloxyméthyl)cyclobut-2-ène-1carboxylate de méthyle ; (+)-37.

Selon le protocole classique d'estérification au diazométhane, **Prot. Std. 1**, **(+)-33** (1,270 g : 7,47 mmol ; 1 éq.) conduit à **(+)-37** sous forme d'une huile incolore (1,373 g : 7,46 mmol ; *quantitatif*). ee=98,2%.

(+)-37



$C_9H_{12}O_4$
MM= 184,19 g/mol
huile incolore

Analyse élémentaire :	Calc. :	%C=55,80,	%H=7,02.
	Tr. :	%C=55,66,	%H=7,12.

R_f=0,81 (CH_2Cl_2 / Et_2O : 7/3).

IR (film) : 3015, 2970, 1743, 1739, 1560 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,02 (s, 3H, H-9), 3,46 (ddd, 1H, $J_{2\text{-}7'}$=6,9, $J_{2\text{-}7}$=5,4, $J_{2\text{-}1}$=4,9, H-2), 3,70 (s, 3H, H-6), 3,77 (1H, $J_{1\text{-}2}$=4,9, H-1), 4,15 ($d^{AB}d$, 1H, $^{AB}J_{7\text{-}7'}$=11,3, $J_{7\text{-}2}$=5,4, H-7), 4,32 ($d^{AB}d$, 1H, $^{AB}J_{7'\text{-}7}$=11,3, $J_{7'\text{-}2}$=6,9, H-7'), 6,16 (d, 1H, J=3,4, H-3 ou H-4), 6,17 (d, 1H, J=3,4, H-3 ou H-4).

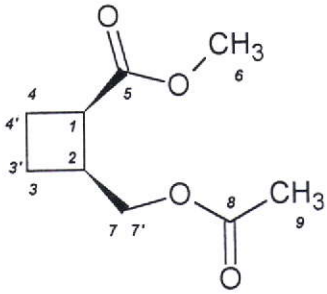
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,2 (C-9), 45,3 (C-2), 47,3 (C-1), 51,7 (C-6), 63,6 (C-7), 135,2 (C-3), 138,7 (C-4), 170,8 (C-8), 171,9 (C-5).

$[\alpha]_{20}^{D}$ = +42 (c=1,1, $CHCl_3$). ee=98,2%.

(+)-(1*R*,2*S*)-2-(Acétyloxyméthyl)cyclobutane-1-carboxylate de méthyle ; (+)-38.

Selon le protocole classique d'estérification au diazométhane, **Prot. Std. 3**, **(+)-34** (1,394 g : 8,11 mmol ; 1 éq.) conduit à **(+)-38** sous forme d'une huile incolore (1,504 g : 8,10 mmol ; *quantitatif*). ee>99,9%.

(+)-38



$C_9H_{14}O_4$
MM= 186,20 g/mol
huile incolore

R_f=0,79 (CH_2Cl_2 / Et_2O : 7/3).

Analyse élémentaire : Calc. : %C=58,08, %H=7,58.
Tr. : %C=58,05, %H=7,63.

IR (film) : 2985, 2970, 1742, 1738, 1440 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,77-1,86 (m, 1H, H-3'), 2,02 (s, 3H, H-9), 2,05-2,15 (m, 2H, H-3 et H-4'), 2,35-2,44 (m, 1H, H-4), 2,90-3,00 (m, 1H, H-2), 3,25-3,33 (m, 1H, H-1), 3,67 (s, 3H, H-6), 4,15 (dd, 1H, $J_{7\text{-}7'}$=11,3, $J_{7\text{-}2}$=6,4, H-7), 4,20 (dd, 1H, $J_{7'\text{-}7}$=11,3, $J_{7'\text{-}7}$=7,5, H-7').

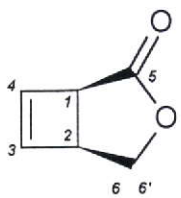
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,9 (C-9), 21,4 (C-3 ou C-4), 21,6 (C-3 ou C-4), 38,2 (C-1), 38,2 (C-2), 51,1 (C-6), 64,6 (C-7), 170,1 (C-8), 179,3 (C-5).

$[\alpha]^D_{20}$ = + 38 (c=1, $CHCl_3$).

(-)-(1*R*,5*S*)-3-Oxabicyclo[3.2.0]hept-6-ène-2-one ; (-)-35[3b 4h].

(+)-33 (680 g : 4 mmol ; 1 éq.) est placé en solution à 0°C dans un mélange THF/eau (1/1 ; 8 mL). Par petites portions, on ajoute de la lithine (576 mg : 24 mmol ; 6 éq.). La solution est agitée à TA pendant 26 h. Le THF est ensuite éliminé sous PR. La solution est alors diluée par une solution de HCl 6N (20 mL) et saturée en NaCl. Après 3h à 0°C, la phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (5×30 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (30 mL), séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (30 / 1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O : de 10/0 à 9/1) ce qui conduit à **(-)-35** sous forme d'un liquide incolore (371 mg : 3,36 mmol ; *84%*). L'huile est analysée par CPG (ee=98,1%).

(-)-35

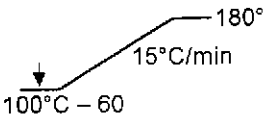


$C_6H_6O_2$
MM=110,11 g/mol
hule incolore

Même caractéristiques spectrales que (±)-35 (p 217).

CPG (phase chirale) :

T_{inj} : 250°C
$T_{dét}$: 270°C



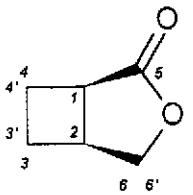
(-)-(35) t=48,10 min. **(+)-(35)** t=48,3 min. R=2,9

$[\alpha]_{20}^{D}$ = -338 (c=1, $CHCl_3$), ee=98,1%.

(-)-(1*R*,5*S*)-3-Oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-one ; (-)-36[68].

(+)-34 (1,028 g : 6 mmol ; 1 éq.) est placé en solution à 0°C dans un mélange THF eau (1/1 ; 12 mL). Par petites portions, on ajoute de la lithine (864 mg ; 36 mmol ; 6 éq.). La solution est agitée à TA pendant 29 h. Le THF est ensuite éliminé sous PR. La solution est alors diluée par une solution de HCl 6N (25 mL) et saturée en NaCl. Après 3h à 0°C, la phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (5×35 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (35 mL), séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice (30 / 1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O : de 10/0 à 9/1) ce qui conduit à **(-)-36** sous forme d'un liquide incolore (588 mg : 5,25 mmol ; *87%*). L'huile est analysée par CPG (ee>99,9%).

(-)-36



$C_6H_8O_2$
MM=112,13 g/mol
huile incolore

Rf : 0,79 (CH_2Cl_2 / Et_2O : 7/3), $KMnO_4$.

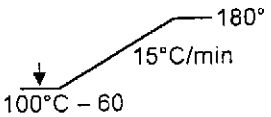
IR (film) : 2975, 2880, 1759 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,08-2,21 (m, 2H, H-3 et H-4), 2,37-2,45 (m, 1H, H-3'), 2,50-2,61 (m, 1H, H-4'), 3,08-3,14 (m, 1H, H-2), 3,16-3,22 (m, 1H, H-1), 4,23 (m, 1H, H-6), 4,36 (m, 1H, H-6').

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 23,4 (C-4), 25,3 (C-3), 34,3 (C-2), 38,1 (C-1), 74,1 (C-6), 180,8 (C-5).

CPG (phase chirale) :

T_{inj} : 250°C
$T_{dét}$: 270°C



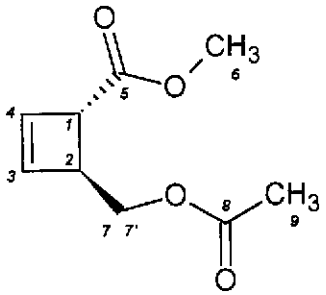
(-)-(36) t=50,5 min. **(+)-(36)** t=50,7 min. R=3,0

$[\alpha]_{20}^{D}$ = -62 (c=1,3, $CHCl_3$).

(1*S*,4*S*)-4-(Acétyloxyméthyl)cyclobut-2-ène-1carboxylate de méthyle ; 42.

Selon le protocole standard d'épimérisation au DBU, **Prot. Std. 2**, **(+)-37** (1,503 g : 8,10 mmol ; 1 éq.) conduit après 8 j. au mélange d'épimères **37/42** (1,404 g : 7,62 mmol ; *94%*) dans un rapport 1/4,5.

42



$C_9H_{12}O_4$
MM= 184,19 g/mol
huile incolore

Caractéristiques de 42 dans ce mélange.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,06 (s, 3H, H-9), 3,30 (ddd, 1H, $J_{2\text{-}7}$=6,6, $J_{2\text{-}7'}$=5,7, $J_{2\text{-}1}$=1,6, H-2), 3,41 (dd, 1H, $J_{1\text{-}2}$=1,6, $J_{1\text{-}4}$=0,9, H-1), 3,70 (s, 3H, H-6), 4,16 (dd, 1H, $J_{7'\text{-}7}$=11,3, $J_{7'\text{-}2}$=5,7, H-7'), 4,26 (dd, 1H, $J_{7\text{-}7'}$=11,3, $J_{7\text{-}2}$=6,6, H-7), 6,14 (d, 1H, $J_{3\text{-}4}$=2,8, H-3), 6,20 (dd, 1H, $J_{4\text{-}3}$=2,8, $J_{4\text{-}1}$=0,9, H-4).

$[\alpha]^D_{20}$ = +139 (c=1, $CHCl_3$).ee=98,2. mélange **37/42** dans un rapport 1/4,5.

(1*S*,2*S*)-2-(acétyloxyméthyl)cyclobutan-1-carboxylate de méthyle ; 43.

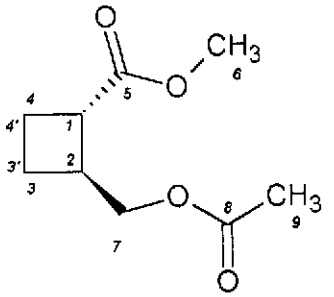
✓ **Par épimérisation de (+)-38 avec la LDA :**

A une solution de LDA dans le THF (iPr_2NH : 1,8 mL : 15,6 mmol ; 2,6 éq. ; *n*BuLi 1,6 M ; 9,4 mL : 15 mmol ; 2,5 éq. ; THF : 40 mL), on ajoute à -78 °C une solution de **(+)-38** (1,029 g : 6 mmol ; 1 éq.) en solution dans du THF anhydre (10 mL). Après 1 h., la solution devenue jaune est hydrolysée avec une solution d'acide acétique 2M dans le THF (10 mL) puis concentrée sous PR. Le résidu huileux est repris avec CH_2Cl_2 (200 mL) et lavé avec une solution saturée de NH_4Cl (100 mL), de l'eau (100 mL) et de la saumure (100 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis concentrée sous PR, fournissant une huile jaune pâle qui est purifiée sur gel de silice (40 / 1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O de 10/0 à 8/2). Un mélange d'épimères **38/43** dans un rapport 1/2,3 est obtenu sous la forme d'une huile incolore (712 mg : 4,14 mmol ; *69%*). ee>99,9%.

✓ **Par estérification de 58 avec le diazométhane :**

Selon la méthode standard d'estérification au diazométhane, **Prot. Std. 1, 58** (1,028 g : 6 mmol ; 1 éq.) fournit le mélange d'épimères **38/43** dans un rapport >1/20, sous forme d'une huile très légèrement jaune (1,109 g : 5,97 mmol ; *quantitatif*). ee>99,9%.

43



$C_9H_{14}O_4$

MM= 186,20 g/mol

huile incolore

Analyse élémentaire :	Calc. :	%C=58,05,	%H=7,58.
	Tr. :	%C=58,09,	%H=7,65.

R_f=0,79 (CH_2Cl_2 / Et_2O : 7/3).

IR (film) : 2980,2920,2870, 1741, 1739, 1410 cm^{-1}.

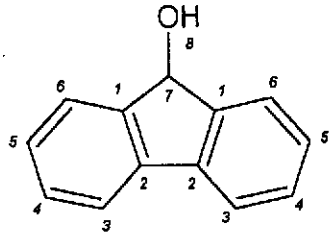
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,72-1,83 (m, 1H, H-3), 1,97 (dddd, 1H, *J*=17,3, *J*=9,1, *J*=3,2, *J*=0,9, H-4), 2,07 (s, 3H, H-9), 2,06-2,23 (2 m, 2H, H-3' et H-4'), 2,81-2,91 (m, 1H, *J*=8,8, *J*=6,1, H-2), 2,91-2,99 (m, 1H, *J*=8,9, H-1), 3,68 (s, 3H, H-6), 4,05 (dd, 1H, $J_{7\text{-}7'}$=11,3, $J_{7\text{-}2}$=5,5, H-7), 4,11 (dd, 1H, $J_{7'\text{-}7}$=11,3, $J_{7'\text{-}2}$=6,0, H-7').

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,7 (C-3 ou C-4), 20,9 (C-9), 21,5 (C-3 ou C-4), 37,6 (C-2), 51,6 (C-1), 66,3 (C-7), 171,1 (C-8), 174,6 (C-9).

9*H*-fluorén-9-ol ; 39[46a].

A une suspension de $LiAlH_4$ (476 mg : 12,5 mmol ; 0,5 éq.) dans de l'éther anhydre (75 mL), à 0°C et sous agitation, est ajoutée une solution de fluorénone (4,550 g : 25 mmol ; 1 éq.) dans de l'éther (25 mL). La solution est ensuite portée à reflux pendant 1 h. Revenue à 0°C, une solution aqueuse de KOH 2M (2,8 mL) est ajoutée avec la plus grande prudence. Après 2h, la solution est filtrée et les sels métalliques sont rincés avec de l'éther (4×30 mL). Le filtrat est séché sur $MgSO_4$ et concentré sous PR. Le résidu solide blanc est ensuite recristallisé dans l'éther de pétrole. **39** est obtenu sous la forme d'un solide blanc cotonneux qui est séché sous vide (3,879 g : 21,3 mmol ; *85%*).

39



$C_{13}H_{10}O$
MM= 182,22 g/mol
solide blanc cotonneux

R_f=0,36 (CH_2Cl_2) AMP, UV.

F= 153-155 (EP).

IR (film) : 3188 (O-H), 1508 (C=C), 1406, 1191, 1036, 737 cm^{-1}.

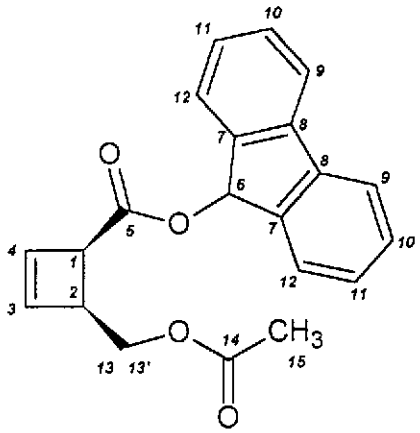
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,18 (d, 1H, $J_{8\text{-}7}$=10,0, H-8), 5,56 (d, 1H, $J_{7\text{-}8}$=10,0, H-7), 7,32 (t, 2H, $J_{6\text{-}5}$=7,4, $J_{6\text{-}4}$=1,0, H-6), 7,39 (t, 2H, $J_{4\text{-}5}$=$J_{5\text{-}4}$=7,5, H-4), 7,64 (m, 4H, H-6 et H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 75,1 (C-7), 119,9 (C-3), 125,1 (C-6), 127,8 (C-5), 129,0 (C-4), 139,9 (C-2), 145,6 (C-1).

(-)-(1*R*,4*S*)-4-(Acétyloxyméthyl)cyclobut-2-ène-1-carboxylate de 9*H*-fluorèn-9-yle ; (-)-40.

A une suspension de fluorénol (1,400 g ; 7,7 mmol ; 1,1 éq.), de DMAP (40 mg) et de **(+)-33** (1,191 g ; 7 mmol ; 1 éq) dans CH_2Cl_2 anhydre (14 mL), à 0°C, sous agitation, on ajoute lentement une solution de DIC (1,2 mL ; 7,7 mmol; 1,1 éq.) dans CH_2Cl_2 anhydre (8 mL). Après 4h à TA, on ajoute de l'acide oxalique (100 mg) et on laisse réagir pendant 3 h. supplémentaires. La solution est concentrée sous PR et le résidu pâteux est purifié sur gel de silice (40 : 1 ; C_6H_{12}/Et_2O de 90/10 à 70/30). **(-)-40** (2,031 g ; 6,07 mmol; *87%*) est obtenu sous la forme d'une pâte épaisse qui se solidifie à −10°C. ee=98,2%.

(-)-40



$C_{21}H_{18}O_4$
MM= 334,36 g/mol
pâte épaisse

R_f=0,47 (CH_2Cl_2), UV, $KMnO_4$.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=75,43, %H=5,43.
Tr. : %C=75,27, %H=5,37.

IR (film) : 3009, 2978, 1743, 1738, 1410 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,85 (s, 3H, H-15), 3,46 (m, 1H, $J_{2\text{-}13}$=6,9, $J_{2\text{-}13'}$=5,6, $J_{2\text{-}1}$=4,7, H-2), 3,89 (dt, 1H, $J_{1\text{-}2}$=4,7, $J_{1\text{-}4}$=$J_{1\text{-}3}$=1,0, H-1), 4,26 (dd, $J_{13'\text{-}13}$=11,4, $J_{13'\text{-}2}$=5,6, H-13'), 4,37 (dd, 1H, $J_{13\text{-}13'}$=11,4, $J_{13\text{-}2}$=6,9, H-13), 6,18 (dt, 1H, $J_{3\text{-}4}$=2,9, $J_{3\text{-}2}$=$J_{3\text{-}1}$=1,0, H-3), 6,21 (dm, 1H, $J_{4\text{-}3}$=2,9, $J_{4\text{-}1}$=1, $J_{4\text{-}2}$=0,8, H-4), 6,80 (s, 1H, H-6), 7,30 (tdd, 2H, $J_{11\text{-}12}$=$J_{11\text{-}10}$=7,4, $J_{11\text{-}9}$=2,8, H-11), 7,41 (tm, 2H, $J_{10\text{-}9}$=$J_{10\text{-}11}$=7,4, H-10), 7,55 (dm, 1H, $J_{12\text{-}11}$=7,4, H-12), 7,67 (dm, 1H, $J_{9\text{-}10}$=7,4, H-9).

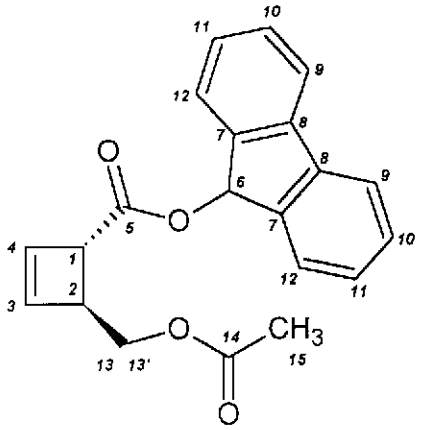
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,6 (C-15), 45,9 (C-2), 47,7 (C-1), 63,6 (C-13), 75,4 (C-6), 120,0 (C-9), 126,1 (C-11), 127,9 (C-10), 129,5 (C-12), 135,2 (C-3), 138,8 (C-4), 141,0 (C-7), 141,8 (C-8), 170,9 (C-14), 172,3 (C-5).

$[\alpha]^D_{20}$ = -2 (c=1, $CHCl_3$). ee=98,2%.

(1*R*,4*S*)-4-(Acétyloxyméthyl)cyclobut-2-ène-1-carboxylate de 9*H*-fluorèn-9-yle ; 44.

Selon le protocole standard d'épimérisation au DBU, **Prt. Std. 2** , **(-)-44** (335 mg : 1 mmol ; 1 éq.) conduit après 10j. à un mélange **40/44** dans un rapport 1/6,5 sous la forme d'une pâte blanchâtre épaisse (322 mmol : 0,96 mmol ; *96%*).

44



$C_{21}H_{18}O_4$
MM= 334,36 g/mol
pâte épaisse

*Signaux caractéristiques de **44** dans ce mélange.*

R_f=0,47 (CH_2Cl_2).

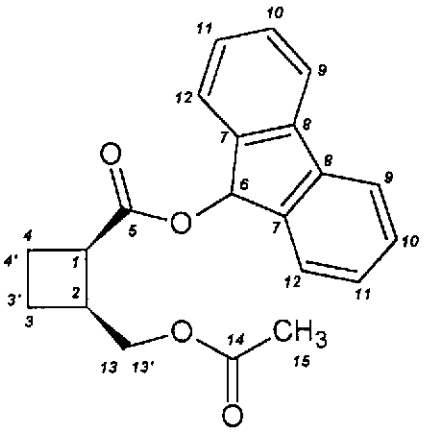
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,91 (s, 3H, H-15), 3,37 (m, 1H, $J_{2\text{-}13}$=6,9, H-2), 3,54 (m, 1H, H-1), 4,18 (dd, $J_{13'\text{-}13}$=11,3, $J_{13'\text{-}2}$=5,6, H-13'), 4,22 (dd, 1H, $J_{13\text{-}13'}$=11,3, $J_{13\text{-}2}$=7,0, H-13), 6,18 (d, 1H,

$J_{3\text{-}4}$=2,8, H-3), 6,21 (dd, 1H, $J_{4\text{-}3}$=2,8, $J_{4\text{-}1}$=0,9, H-4), 6,81 (s, 1H, H-6), 7,28-7,32 (m, 2H, H-11), 7,50-7,56 (m, 2H, H-10), 7,57-7,59 (m, 1H, H-12), 7,67 (d, 1H, $J_{9\text{-}10}$=7,5, H-9).

(+)-(1*R*,2*S*)-2-(Acétyloxyméthyl)cyclobutane-1-carboxylate de 9*H*-fluorèn-9-yle ; (+)-41.

A une suspension de fluorénol (1,400 g : 7,7 mmol ; 1,1 éq.), de DMAP (40 mg) et de **(+)-34** (1,192 g : 7 mmol ; 1 éq) dans CH_2Cl_2 anhydre (14 mL), à 0°C, sous agitation, on ajoute lentement une solution de DIC (1,2 mL : 7,7 mmol ; 1,1 éq.) dans CH_2Cl_2 anhydre (8 mL). Après 4h à TA, on ajoute de l'acide oxalique (100 mg) et on laisse réagir pendant 3 h. supplémentaires. La solution est concentrée sous PR et le résidu pâteux est purifié sur gel de silice (40 / 1 ; C_6H_{12} / Et_2O : de 90/10 à 70/30). **(+)-41** (1,927 g : 5,74 mmol ; *82%*) est obtenu sous la forme d'une pâte épaisse qui se solidifie à –10°C.

(+)-41



$C_{21}H_{20}O_4$
MM= 336,38 g/mol
huile épaisse

R_f=0,49 (CH_2Cl_2).

Analyse élémentaire : Calc. : %C=74,98, %H=5,99.
Tr. : %C=75,16, %H=6,17.

IR (film) : 3007, 2948, 1736, 1731, 1452, 1365, 1240, 1170, 1039, 762, 742.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,90 (s, 3H, H-15), 1,91 (m, 1H, H-3), 2,16 (m, 2H, H-3' et H-4), 2,47 (m, 1H, H-4'), 2,97 (m, 1H, H-2), 3,39 (m, 1H, H-1), 4,26 (d, 2H, $J_{13\text{-}2}$=6,8, H-13), 6,78 (s, 1H, H-6), 7,30 (dd, 1H, *J*=7,5, *J*=2,5, H-9), 7,41 (td, 2H, *J*=7,5, *J*=0,6, H-10), 7,57 (td, 2H, J=7,7, J=0,6, H-9), 7,66 (d, 2H, J=7,5, H-12).

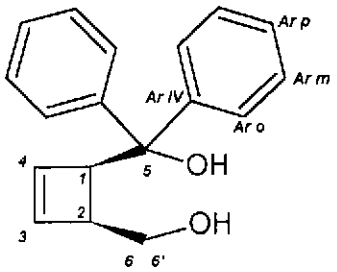
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,6 (C-15), 21,2 (C-3 ou C-4), 21,5 (C-3 ou C-4), 36,1 (C-2), 39,4 (C-1), 64,5 (C-13), 75,2 (C-6), 119,8 (C-9), 125,9 & 126,0 (C-11), 127,7 & 127,8 (C-10), 129,3 (C-12), 140,9 (C-7), 141,8 & 141,9 (C-8), 170,8 (C-14), 174,0 (C-5).

$[\alpha]^D_{20}$ = +16 (c=1, $CHCl_3$). ee>99,9%.

(+)-(1*R*,4*S*)-2-(Hydroxyméthyl)cyclobutényl](diphényl)méthanol ; (+)-46.

A une solution de bromure de phénylmagnésium commerciale 1M dans le THF (13,5 mL : 13,5 mmol ; 4 éq.), on ajoute, goutte à goutte une solution de **(-)-35** (370 mg : 3,36 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (7 mL), à 0°C et sous N_2. Après 15 min à TA la solution est portée à 40°C pendant 30 min. puis ramenée à 0°C pour être hydrolysée par une solution saturée de NH_4Cl (10 mL). Le THF est éliminé sous PR. La phase aqueuse est diluée avec de l'eau (40 mL) et extraite avec CH_2Cl_2 (3×60 mL). Ces phases organiques réunies sont lavée avec de la saumure (50 mL) puis séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR (trompe à eau puis pompe à palettes). La pâte obtenue est dissoute dans 20 mL de cyclohexane à 60°C. **46** cristallise lentement sous forme de fines aiguilles blanches qui sont séchées sous vide (829 mg : 3,12 mmol ; *93%*). ee=98,2%.

(+)-46



$C_{18}H_{18}O_2$
MM=266,33 g/mol
fines aiguilles blanches

R_f=0,42 (CH_2Cl_2 / Et_2O : 7/3).

F= 127-128 (C_6H_{12}).

Analyse élémentaire :	Calc. :	%C=81,17,	%H=6,81.
	Tr. :	%C=81,16,	%H=6,17.

IR (film) : 3270, 3006, 1320, 1130 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) :.2,93 (s, 1H, OH), 3,21-3,29 (m, 2H, H-6' et H-2), 3,59 (dd, 1H, $J_{6\text{-}6'}$=11,9, $J_{6\text{-}2}$=5,9, H-6), 4,16 (d, 1H, $J_{1\text{-}2}$=1,9, H-1), 6,10 (d, 1H, $J_{3\text{-}4}$=2,9, H-3), 6,18 (d, 1H, $J_{4\text{-}3}$=2,9, H-2), 7,14-7,34 (m, 6H, H-Ar), 7,42-7,46 (m, 2H, H-Ar), 7,53-7,58 (m, 2H, H-Ar).

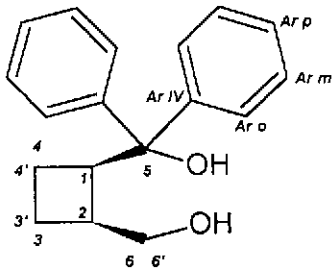
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 49,7 (C-3), 56,5 (C-4), 60,1 (C-2), 76,1 (C-1), 125,8 (C-Ar), 125,9 (C-Ar), 126,5 (C-Ar), 126,8 (C-Ar), 128,0 (C-Ar), 128,3 (C-Ar), 137,1 (C-Ar_{IV}), 137,5 (C-Ar_{IV}), 146,5 (C-3), 147,0 (C-4).

$[\alpha]^D_{20}$ = + 126 (c=1, $CHCl_3$).

(+)-(1*R*,2*S*)-2-(Hydroxyméthyl)cyclobutyl](diphényl)méthanol ; (+)-47.

A une solution de bromure de phénylmagnésium commerciale 1M dans le THF (21 mL : 21 mmol ; 4 éq.), on ajoute, goutte à goutte une solution de **(-)-36** (588 mg : 5,25 mmol; 1 éq.) dans du THF anhydre (10 mL), à 0°C et sous N_2. Après 15 min à TA la solution est portée à reflux pendant 15 min. puis ramenée à 0°C pour être hydrolysée par une solution saturée de NH_4Cl (15 mL). Le THF est éliminé sous PR. La phase aqueuse est diluée avec de l'eau (50 mL) et extraite avec CH_2Cl_2 (3×80 mL). Ces phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (80 mL) puis séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR (trompe à eau puis pompe à palettes). La pâte obtenue est dissoute dans 25 mL de cyclohexane bouillant. **47** cristallise lentement sous forme de fines aiguilles blanches qui sont séchées sous vide (1,307 g : 4,89 mmol ; *93%*). ee>99,9%.

(+)-47



$C_{18}H_{20}O_2$
MM=268,35 g/mol
fines aiguilles blanches

R_f= 0,42 (CH_2Cl_2 / Et_2O : 7/3) AMP, UV.

F= 136-137 (C_6H_{12}).

Analyse élémentaire :	Calc. :	%C=80,56,	%H=7,56.
	Tr. :	%C=80,69,	%H=7,64.

IR (film) : 3285, 2970, 2920, 2875, 1410, 1150 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,66-1,82 (2m, 2H, H-3, H-4), 2,01 (m, 1H, *J*=11,2, *J*=8,9, H-3'), 2,20 (s large, 1H, OH), 2,33 (m, 1H, *J*=9,9, *J*=1,1, H-4'), 2,76 (m, 1H, H-2), 3,53 (dd, 1H, J=11,9, J=3,0, H-1), 3,63 (m, 2H, H-6 et H-6'), 4,77 (s large, 1H, OH), 7,15 (m, 1H, H-Ar), 7,20-7,26 (m, 4H, H-Ar), 7,30-7,35 (m, 4H, H-Ar), 7,51-7,54 (m, 1H, H-Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 19,9 (C-3 ou C-4), 21,3 (C-3 ou C-4), 40,0 (C-2), 45,7 (C-1), 62,4 (C-5), 125,7 (C-Ar), 126,1 (C-Ar), 126,3 (C-Ar_{IV}), 126,6 (C-Ar_{IV}), 127,8 (C-Ar), 128,2 (C-Ar).

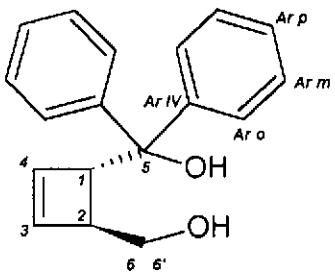
$[\alpha]_{20}^{D}$ = +72 (c=1, $CHCl_3$).

(+)-*(1S,4S)*-[2-(Hydroxyméthyl)cyclobutyl](diphényl)méthanol ; (+)-48.

A une solution de bromure de phénylmagnésium commerciale 1M dans le THF (61 mL : 61 mmol ; 8 éq.), on ajoute, goutte à goutte une solution de **37/42** dans un rapport 1/4,5 (1,404 g : 7,62

mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (10 mL), à 0°C et sous N_2. Après 15 min à TA la solution est portée à 50°C pendant 1 h. puis ramenée à 0°C pour être hydrolysée par une solution saturée de NH_4Cl (55 mL). Le THF est éliminé sous PR. La phase aqueuse est diluée avec de l'eau (50 mL) et extraite avec CH_2Cl_2 (3×80 mL). Ces phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (80 mL) puis séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR (trompe à eau puis pompe à palettes). Le résidu huileux est purifié sur gel de silice (1 / 50 ; C_6H_{12} / Et_2O de 90/10 à 70/30) et fournit **(+)-48** sous forme d'une huile épaisse blanchâtre (1,352 g : 5,10 mmol ; *67%*). ee=98,2%.

(+)-48



$C_{18}H_{18}O_2$
MM=266,33 g/mol
huile épaisse

IR (film) : 3200, 3008, 2975, 1610, 1420 cm^{-1}.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=81,17, %H=6,81.
Tr. : %C=81,06, %H=6,67.

R_f=0,35 (CH_2Cl_2/Et_2O 7/3).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,75 (s, 1H, OH), 2,87 (m(t), 1H, $J_{2\text{-}6}$=$J_{2\text{-}6'}$=8,0, H-2), 3,47 (m, 2H, H-6), 3,69 (s, 1H, OH), 6,20 (dd, 1H, $J_{3\text{-}4}$=2,9, J=0,9, H-3 ou H-4), 6,25 (dd, 1H, $J_{3\text{-}4}$=2,9, J=0,7, H-3 ou H-4), 7,18-7,34 (m, 6H, H-Ar_o, et H-Ar_p), 7,42-7,49 (m, 4H, H-Ar_m).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 46,4 (C-1 ou C-2), 55,8 (C-1 ou C-2), 63,9 (C-6), 76,8 (C-5), 125,7 (C-Ar_o), 126,5 (C-Ar_o), 127,0 (C-Ar_p), 128,0 et 128,1 (C-Ar_m), 137,0 (C-4), 140,4 (C-3), 145,8 et 145,0 (C-Ar_{IV}).

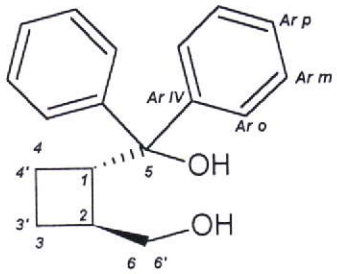
$[\alpha]^D_{20}$ = + 75 (c=1, $CHCl_3$). ee=98,2%.

(+)-(1*S*,2*S*)-2-(Hydroxyméthyl)cyclobutyl](diphényl)méthanol ; (+)-49.

A une solution de bromure de phénylmagnésium commerciale 1M dans le THF (42 mL : 42 mmol ; 8 éq.), on ajoute, goutte à goutte une solution de **43/38** dans un rapport >20/1 (968 mg : 5,20 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (10 mL), à 0°C et sous N_2. Après 15 min à TA la solution est portée à reflux pendant 30 min. puis ramenée à 0°C pour être hydrolysée par une solution saturée de NH_4Cl (50 mL). Le THF est éliminé sous PR. La phase aqueuse est diluée avec de l'eau (50 mL) et extraite avec CH_2Cl_2 (3×80 mL). Ces phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (80

mL) puis séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR (trompe à eau puis pompe à palettes). Le résidu huileux est purifié sur gel de silice (1 / 50 ; C_6H_{12} / Et_2O : de 90/10 à 70/30) et fournit **(+)-49** sous forme d'une huile très visqueuse blanchâtre (1,157 g : 4,31 mmol ; *83%*). ee>99,9%.

(+)-49



$C_{18}H_{20}O_2$
MM=268,35 g/mol
huile épaisse

R_f= 0,45 (CH_2Cl_2 / Et_20 : 7/3) $KMnO_4$, AMP, UV.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=80,56, %H=7,56.
Tr. : %C=80,69, %H=7,64.

IR (film) : 3300, 2970, 1420, 1170 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,91-2,42 (m, 6H, H-3, H-3', H-4, H-4', H-1, H-2), 3,11 (dd, 1H, $J_{6\text{-}6'}$=11,5, $J_{6\text{-}2}$=5,4, H-6), 3,20 (s large, 1H, OH), 3,63 (dd, 1H, $J_{6'\text{-}6}$=11,5, $J_{6'\text{-}2}$=6,7, H-6'), 4,21 (s large, 1H, OH), 7,15-7,34 (m, 10 H, H-Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 23,2 (C-4), 24,5 (C-3), 38,7 (C-1), 45,7 (C-2), 68,6 (C-6), 89,5 (C-5), 26,1 (C-Ar), 126,2 (C-Ar), 126,9 (C-Ar), 127,0 (C-Ar), 127,2 (C-Ar), 143,1 (C-Ar_{IV}), 143,6 (C-$_{IV}$).

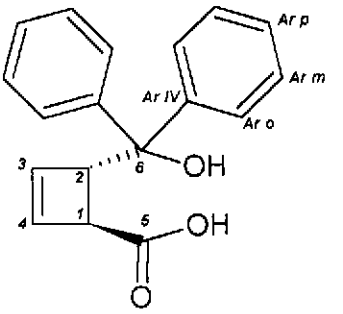
$[\alpha]_{20}^{D}$ = +99 (c=1, $CHCl_3$), ee>99,9%.

(+)-(1*S*,4*S*) Acide 4-[hydroxy(diphényl)méthyl]-2-cyclobutène-1-carboxylique ; (+)-50.

Dans un erlenmeyer, à –10°C et sous agitation, **(+)-48** (800 mg : 3 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans de l'acétone distillée (8 mL). On ajoute doucement goutte à goutte le réactif de Jones jusqu'à persistance de la couleur orangée. Après 3h à –10°C, on ajoute quelques gouttes d'isopropanol pour décolorer la solution. Après 1 h supplémentaire, on ajoute de la célite (0,5 g) avant de filtrer sur célite (1 cm). Le lit solide est rincé avec de l'acétone (3×5 mL). Le filtrat est concentré sous PR. Le résidu est repris avec une solution de HCl 1N saturée en NaCl (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (3×40 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR pour fournir **(+)-50** sous forme d'une huile jaune pâle (721 mg : 2,59 mmol ; *86%*). ee=98,2%

Un échantillon analytique peut être préparé par purification sur gel de silice (30 / 1 ; C_6H_{12} / Et_2O de 90/10 à 75/25). **(+)-50** est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

(+)-50



$C_{18}H_{16}O_3$
MM=280,32 g/mol
huile épaisse

Evolue assez rapidement à l'état concentre à TA.

R_f= 0,3 (CH_2Cl_2) AMP, UV.

Analyse élémentaire : pour **50** + 0,2 H_20 Calc. %C=76,15 %H=5,82
Tr. %C=76,40 %H=5,78.

IR (film) : 3400, 1708, 1420,1166 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,36 (s, 1H, OH), 3,55 (m, 1H, H-2), 4,20 (m, 1H, H-1), 6,19 (dt, 1H, $J_{3\text{-}4}$=2,8, $J_{3\text{-}2}$=1,2, $J_{3\text{-}1}$=0,7, H-3), 7,18-7,33 (m, 6H, H-Ar_o et H-Ar_p), 7,41-7,44 (m, 4H, H-Ar_m).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 46,7 (C-2), 55,3 (C-1), 77,0 (C-6), 125,8 (C-Ar), 126,1 (C-Ar), 127,2 (C-Ar), 128,2 (C-Ar), 137,5 (C-3), 139,0 (C-4), 144,8 et 145,3 (C-Ar_{IV}), 178,1 (C-5).

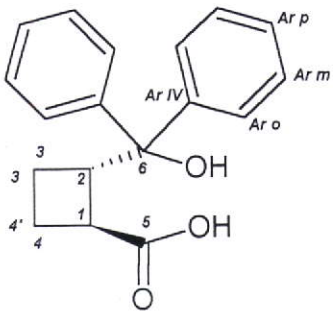
$[\alpha]_{20}^{D}$ = +170 (c=1, $CHCl_3$), ee=98,2%.

(+)-(1*S*,2*S*) Acide 2-[hydroxy(diphényl)méthyl]cyclobutanecarboxylique ; (+)-51.

Dans un erlenmeyer, à –10°C et sous agitation, **(+)-40** (803 mg : 3 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans de l'acétone distillée (8 mL). On ajoute doucement goutte à goutte le réactif de Jones jusqu'à persistance de la couleur orangée. Après 3h à –10°C, on ajoute quelques gouttes d'isopropanol pour décolorer la solution. Après 1 h supplémentaire, on ajoute de la célite (0,5 g) avant de filtrer sur célite (1 cm). Le lit solide est rincé avec de l'acétone (3×5 mL). Le filtrat est concentré sous PR. Le résidu est repris avec une solution de HCl 1N saturée en NaCl (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 (3×40 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR pour fournir **(+)-51** sous forme d'une huile jaune pâle (694 mg : 2,46 mmol ; *82%*). ee>99,9%

Un échantillon analytique peut être préparé par purification sur gel de silice (30 / 1 ; C_6H_{12} / Et_2O de 90/10 à 75/25). **(+)-51** est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

(+)-51



$C_{18}H_{18}O_3$
MM=282,33 g/mol
huile épaisse

R_f= 0,3 (CH_2Cl_2) AMP, UV.

Analyse élémentaire : pour **51** + 0,2 H_2O Calc. : %C=75,61, %H=6,49.
Tr. : %C=75,77, %H=6,78.

IR (film) : 3430, 1709, 1424,1170 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,01-2,07 (m, 2H, H-3' et H-4'), 2,19-2,25 (m, 2H, H-3 et H-4), 2,28-2,38 (m, 1H, H-2), 3,31 (s large, 1H, OH), 3,58-3,63 (m, 1H, H-1), 7,22-7,42 (m, 5H, H-Ar), 7,42 (m (t), 2H, *J*=7,2, H-Ar), 7,58 (m (t), 1H, *J*=7,1, H-Ar), 7,91 (m(d), 2H, *J*=7,1, H-Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 21,8 (C-3), 22,9 (C-4), 44,1 (C-2), 46,1 (C-1), 79,5 (C-6), 125,9 (C-Ar), 126,0 (C-Ar), 126,1 (C-Ar), 127,3 (C-Ar), 128,1 (C-Ar), 144,7 (C-Ar_{IV}), 145,2 (C-Ar_{IV}), 178,2 (C-5).

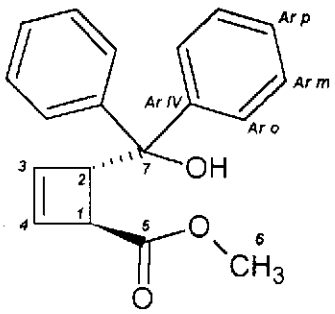
$[\alpha]_{20}^{D}$ = +93 (c=1, $CHCl_3$). ee>99,9%.

(+)-(1*S*,4*S*)-4-[Hydroxy(diphényl)méthyl]-2-cyclobutène-1-carboxylate de méthyle ; (+)-52.

Selon le protocole standard d'estérification au diazométhane, **Prot. Std. 1**, **(+)-50** (563 mg : 2,01 mmol ; 1 éq.) conduit à **(+)-52** (585 mg : 1,99 mmol ; *quantitatif*) sous la forme d'une huile légèrement jaune qui sera utilisée sans autres purifications dans l'étape suivante.

Le produit peut être purifié sur gel de silice (30 / 1 ; C_6H_{12} / Et_2O de 90/10 à 80/20) pour fournir **(+)-52** sous la forme d'une huile incolore (*94%*). ee=98,2%

(+)-52



$C_{19}H_{18}O_3$
MM=294,34 g/mol
huile incolore

R_f= 0,55 (CH_2Cl_2) AMP, UV.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=77,53, %H=6,16.
Tr. : %C=77,38, %H=6,12.

IR (film) : 3220, 1740, 1420, 1320, 1160 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,48 (s, 2H, OH), 3,54 (m, 1H, H-2), 3,57 (s, 3H, H-6), 4,19 (m, H-1), 6,19 (dt, 1H, $J_{3\text{-}4}$=2,9, $J_{3\text{-}2}$=$J_{3\text{-}1}$=1,0, H-3), 6,28 (ddd, 1H, $J_{4\text{-}3}$=2,9, $J_{4\text{-}1}$=1,0, $J_{4\text{-}2}$=0,5, H-4), 7,19-7,33 (m, 6H, H-Ar$_o$ et H-Ar$_p$), 7,41-7,46 (m, 4H, H-Ar$_m$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 46,7 (C-2), 52,1 (C-6), 55,3 (C-1), 77,0 (C-7), 125,8 (C-Ar), 126,1 (C-Ar), 127,2 (C-Ar), 128,2 (C-Ar), 137,5 (C-3), 139,0 (C-4), 144,8 et 145,3 (C-Ar$_{IV}$), 178,1 (C-5).

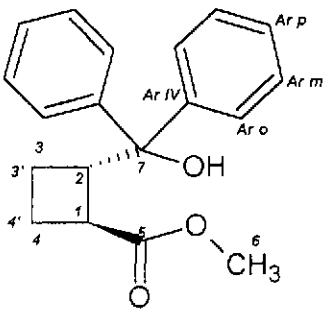
$[\alpha]_{20}^{D}$ = +176 (c=1, $CHCl_3$). ee=98,2%.

(+)-(1*S*,2*S*)-2-[Hydroxy(diphényl)méthyl]cyclobutanecarboxylate de méthyle ; (+)-53.

Selon le protocole standard d'estérification au diazométhane, **Prot. Std. 1**, **(+)-51** (563 mg ; 1,99 mmol ; 1 éq.) conduit à **(+)-53** (580 mg ; 1,97 mmol ; *quantitatif*) sous la forme d'une huile légèrement orangée qui sera utilisée sans autres purifications dans l'étape suivante.

Le produit peut être purifié sur gel de silice (30 : 1 ; C_6H_{12}/Et_2O de 90/10 à 80/20) pour fournir **(+)-53** sous la forme d'une huile incolore (*91%*).

(+)-53



$C_{19}H_{20}O_3$
MM=296,36 g/mol
huile incolore

R_f= 0,57 (CH_2Cl_2) AMP, UV.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=77,00, %H=6,80.
Tr. : %C=76,89, %H=6,89.

IR (film) : 3210, 2970, 1741, 1445, 1355, 1154 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,99-2,05 (m, 2H, H-3' et H-4'), 2,18-2,25 (m, 2H, H-3 et H-4), 2,27-2,35 (m, 1H, H-2), 3,47 (s large, 1H, OH), 3,58-3,63 (m, 1H, H-1), 3,59 (s, 3H, H-6), 7,22-7,42 (m, 5H, H-Ar), 7,42 (m (t), 2H, *J*=7,2, H-Ar), 7,58 (m (t), 1H, *J*=7,1, H-Ar), 7,93 (m(d), 2H, *J*=7,1, H-Ar).

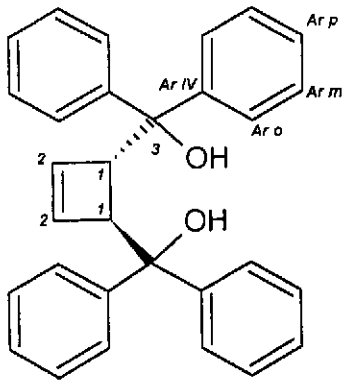
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 21,9 (C-3), 22,8 (C-4), 44,0 (C-2), 45,8 (C-1), 50,8 (C-6), 79,4 (C-7), 125,9 (C-Ar), 126,0 (C-Ar), 126,1 (C-Ar), 127,3 (C-Ar), 128,1 (C-Ar), 144,7 (C-Ar$_{IV}$), 145,2 (C-Ar$_{IV}$), 175,7 (C-5).

$[\alpha]^D_{20}$ = + 135 (c=1, $CHCl_3$). ee>99,9%.

(+)-(1*S*,4*S*)-3,4-Bis(hydroxydiphénylméthyl)cyclobut-2-ène ; (+)-54.

A une solution de bromure de phényl magnésium commerciale 1M dans le THF (5 mL : 5 mmol ; 5 éq.), on ajoute, goutte à goutte une solution de **(+)-52** (292 mg : 1 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (3 mL), à 0°C et sous N_2. Après 15 min à TA la solution est portée à 40°C pendant 1 h. puis ramenée à 0°C pour être hydrolysée par une solution saturée de NH_4Cl (2 mL). Le THF est éliminé sous PR. La phase aqueuse est diluée avec de l'eau (10 mL) et extraite avec CH_2Cl_2 (3×10 mL). Ces phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR (trompe à eau puis pompe à palettes). La pâte obtenue est dissoute dans 5 mL de cyclohexane à 40°C. En refroidissant, **(+)-54** précipite sous forme d'un solide blanc qui est séché sous vide (354 mg : 0,85 mmol ; *85%*). ee=98,2%.

(+)-54



$C_{30}H_{26}O_2$
MM=418,52 g/mol
solide blanc

R_f= 0,85 (CH_2Cl_2), $KMnO_4$ AMP, UV.

F : 135-140 (décomposition).

Analyse élémentaire : Calc. : %C=86,09, %H=6,26.
Tr. : %C=86,14, %H=6,31.

IR (film) : 3215, 3006, 1610, 1332 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,59 (s, 2H, H-1), 5,52 (s large, 2H, OH), 6,13 (s, 2H, H-2), 6,76-6,79 (m, 4H, *J*=7,6, *J*=1,1, H-Ar), 6,90 (tt, 2H, *J*=7,4, *J*=1,1, H-Ar), 7,14-7,41 (m, 14H, H-Ar).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 50,0 (C-6), 78,2,0 (C-3), 125,8 (C-Ar), 126,1 (C-Ar), 127,6 (C-Ar), 127,7 (C-Ar), 128,2 (C-Ar), 128,3 (C-Ar), 139,0 (C-4), 144,7 et 145,5 (C-Ar_{IV}).

$[\alpha]_{20}^{D}$ = +76 (c=1, $CHCl_3$). ee=98,2%.

(+)(1*S*,2*S*) 1,2-Bis(hydroxydiphénylméthyl)cyclobutane ; (+)-55[50]

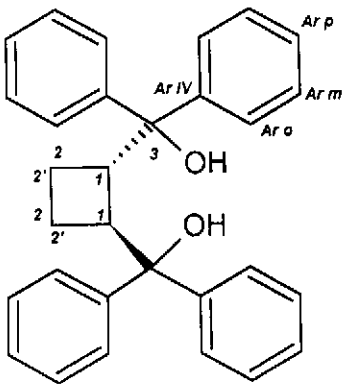
✓ **Par réduction de (+)-53 :**

A une solution de bromure de phényl magnésium commerciale 1M dans le THF (5 mL : 5 mmol ; 5 éq.), on ajoute, goutte à goutte une solution de **(+)-52** (292 mg : 1 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (3 mL), à 0°C et sous N_2. Après 15 min à TA la solution est portée à reflux pendant 1 h. puis ramenée à 0°C pour être hydrolysée par une solution saturée de NH_4Cl (2 mL). Le THF est éliminé sous PR. La phase aqueuse est diluée avec de l'eau (10 mL) et extraite avec CH_2Cl_2 (3×10 mL). Ces phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (20 mL) puis séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR (trompe à eau puis pompe à palettes). La pâte obtenue est dissoute dans 5 mL de cyclohexane à 40°C. En refroidissant, **(+)-55** précipite sous forme d'un solide blanc qui est séché sous vide (372 mg : 0,89 mmol ; *89%*). ee>99,9%.

✓ **Par réduction de (+)-66 :**

A une solution de bromure de phényl magnésium commerciale 1M dans le THF (32 mL : 32 mmol ; 8 éq.), on ajoute, goutte à goutte une solution de **(+)-66** (689 mg ; 4 mmol ; 1 éq.) dans du THF anhydre (10 mL), à 0°C et sous N_2. Après 15 min à TA la solution est portée à reflux pendant 30 min. puis ramenée à 0°C pour être hydrolysée par une solution saturée de NH_4Cl (20 mL). Le THF est éliminé sous PR. La phase aqueuse est diluée avec de l'eau (60 mL) et extraite avec CH_2Cl_2 (3×80 mL). Ces phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure (100 mL) puis séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR (trompe à eau puis pompe à palettes). La pâte obtenue est dissoute dans du cyclohexane au reflux. Lors de son refroidissement lent, **(+)-55** précipite sous forme d'un solide blanc cassé qui est séché sous vide (1,546 g : 3,61 mmol ; *92%*). ee>99,9%.

(+)-55



$C_{30}H_{28}O_2$
MM=420,54 g/mol
solide blanc

R_f= 0,88 (CH_2Cl_2) AMP, UV.

F : 181-182 (C_6H_{12}).

Analyse élémentaire : Calc. : %C=85,68, %H=6,71.
Tr. : %C=85,71, %H=6,73.

IR (film) : 3217, 2975, 2910, 2874, 1615, 1430, 1142 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,65-1,77 (m, 2H, H-2), 1,83-1,95 (m, 2H, H-2), 3,21-3,28 (m, 2H, H-1), 3,52 (s large, OH).

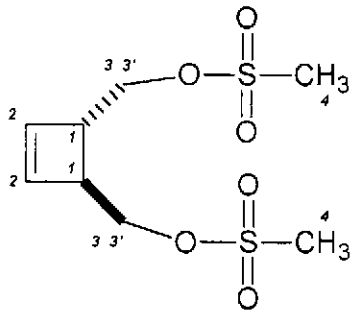
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 21,7 (C-2), 44,1 (C-1), 79,4 (C-3), 126,7 (C-Ar), 127,6 (C-Ar), 128,0 (C-Ar), 128,1 (C-Ar), 145,0 (C-Ar_{IV}), 146,5 ((C-Ar_{IV}).

$[\alpha]_{20}^{D}$ = +189 (c=2, $CHCl_3$).

***(±)-Trans*-3,4-(méthylsulfonyl)oxy]méthyl)cyclobut-1-ène ; (±)-67.**

A une solution de **(±)-14** (1,140 g : 10 mmol ; 1 éq.), de triéthylamine (3,1 mL : 22 mmol ; 2,2 éq.) et de DMAP (30 mg) dans du dichlorométhane (60 mL), on ajoute goutte à goutte à 0°C une solution de chlorure de mésyle distillé sur P_2O_5 (1,6 mL : 21 mmol ; 2,1 éq.) dans CH_2Cl_2 (5 mL). Après 5 h sous agitation, la solution est étendue avec CH_2Cl_2 (200 mL), lavée avec une solution saturée de NH_4Cl (100 mL), de l'eau (100 mL) et enfin de la saumure (100 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR (trompe à eau, puis pompe à palettes). A cette huile récupérée, on ajoute une mélange de dichlorométhane et d'éther diisopropylique (1/1 ; 20 mL). Ce mélange est partiellement concentré (au 1/3 du volume) sous PR partielle (400 mmHg) dans un bain à 0°C. **(±)-67** précipite. Après une nuit à –25°C, le liquide surnageant est soutiré et le solide séché sous vide poussé. **(±)-67** est obtenu sous la forme d'un solide blanc (2,590 g : 9,58 mmol ; *96%*). ee=0%.

(±)-67



$C_8H_{14}O_6S_2$

MM=270,32 g/mol

solide blanc

R_f= 0,2 (CH_2Cl_2) AMP.

F : 65-67 (Et_2O).

Analyse élémentaire : Calc. : %C=35,34, %H=5,22.
Tr. : %C=35,03, %H=5,45.

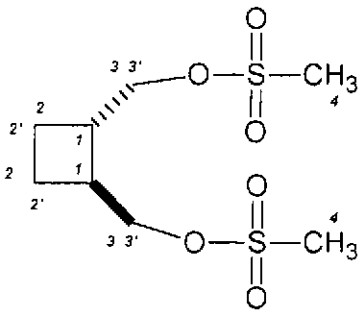
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,99 (dd, 2H, $J_{1\text{-}3}$=5,6, $J_{1\text{-}3'}$=7,5, H-1), 3,04 (s, 6H, H-4), 4,28 (dd, 2H, $J_{3'\text{-}1}$=7,5, $J_{3'\text{-}3}$=10,3, H-3'), 4.36 (dd, 2H, $J_{3\text{-}1}$=5,6, $J_{3\text{-}3'}$=10,3, H-3), 6,18 (s, 2H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 37,5 (C-4), 45,6 (C-3), 70,45 (C-1), 137,3 (C-2).

(±)-*Trans*-1,2-(méthylsulfonyl)oxy]méthyl)cyclobutane ; (±)-68.

A une solution de **(±)-15** (581 mg : 5 mmol ; 1 éq.), de triéthylamine (1,55 mL : 11 mmol ; 2,2 éq.) et de DMAP (20 mg) dans du dichlorométhane (30 mL), on ajoute goutte à goutte à 0°C une solution de chlorure de mésyle distillé sur P_2O_5 (0,8 mL : 10,5 mmol ; 2,1 éq.) dans CH_2Cl_2 (5 mL). Après 5 h sous agitation, la solution est étendue avec CH_2Cl_2 (100 mL), lavée avec une solution saturée de NH_4Cl (50 mL), de l'eau (50 mL) et enfin de la saumure (50 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR (trompe à eau, puis pompe à palette). Cette huile est purifiée sur gel de silice (35 / 1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O de 95/5 à 85/15). **(±)-68** est obtenu sous la forme d'un solide blanc (1,295 g : 4,76 mmol ; *95%*). ee=0%.

(±)-68



$C_8H_{16}O_6S_2$

MM=272,34g/mol

solide blanc

R_f= 0,2 (CH_2Cl_2) AMP.

F : 92-93 (Et_2O)

Analyse élémentaire : Calc. : %C=35,28, %H=5,92, %S=23,54.
Tr. : %C=35,35, %H=5,99, %S=23,12.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,81 (m, 2H, H-2), 2,04 (m, 2H, H-2'), 2,60 (m, 2H, H-1), 3,03 (s, 6H, H-4), 4,19 ($d^{AB}d$, 2H, $^{AB}J_{3\text{-}3'}$=10,2, $J_{3\text{-}1}$=6,3, H-3), 4,24($d^{AB}d$, 2H, $^{AB}J_{3'\text{-}3}$=10,2, $J_{3'\text{-}1}$=5,2, H-3').

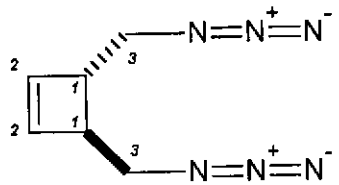
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,5 (C-2), 37,0 (C-1), 37,3 (C-4), 71,8 (C-3).

$[\alpha]^D_{20}$ = +24 (c=1, $CHCl_3$), pour **(1*S*,2*S*)-68**.

(±)-*Trans*-3,4-bis(azidométhyl)-cyclobut-1-ène ; (±)-69.

Une solution de **(±)-67** (810 mg : 3 mmol ; 1 éq.), de NaN_3 (789 mg : 12 mmol; 4 éq.) dans du DMF distillé sur BaO (15 mL) est portée à 45°C pendant 13 h. Ramenée à TA, la solution est partiellement concentrée sous vide (à environ 1-2 mL), puis reprise avec CH_2Cl_2 (100 mL). Cette phase organique est lavée avec de l'eau (4×50 mL) puis de la saumure (50 mL). Séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous PR, elle fournit une huile orangée qui est purifiée sur gel de silice (50 : 1 ; CH_2Cl_2). **(±)-69** est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (425 mg : 2,6 mmol ; *87%*).

(±)-69



$C_6H_8N_6$
MM=164,17 g/mol
liquide incolore

(±)-69 se dégrade à l'état concentré. A conserver en solution diluée CH_2Cl_2 à –25°C. Ne pas pomper sous vide poussé très longtemps.

R_f= 0,82 (CH_2Cl_2) AMP, UV.

HRMS : Calc. pour $C_6H_8N_6$: 164,0810 Tr. : 164,0811.

MS/EI : 164 (1), 121 (2,1 : M-HN_3), 94 (8,6 : M-N_2-N_3), 80 (26,6), 67 (65,3), 53 (35,2), 41 (44,7), 39 (25,6), 28 (100).

IR (KBr) : 3050, 2923, 2096($\nu_a N_3$), 1450, 1265 ($\nu_s N_3$) cm^{-1}.

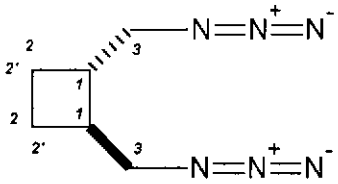
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,79 (t, 2H, $J_{1\text{-}3}$=6,9, H-1), 3.42 (d, 4H, $J_{3\text{-}1}$=6,9, H-3), 6,19 (s, 2H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 47,0 (C-1), 53,8 (C-3), 138,13 (C-2).

(±)-*Trans*-1,2-bis(azidométhyl)-cyclobut-1-ane ; (±)-70.

Une solution de **(±)-68** (817 mg ; 3 mmol ; 1 éq.), de NaN_3 (791 mg ; 12 mmol ; 4 éq.) dans du DMF distillé sur BaO (10 mL) est portée à 70°C pendant 6 h. Ramenée à TA, la solution est partiellement concentrée sous vide (à environ 1-2 mL), puis reprise avec CH_2Cl_2 (100 mL). Cette phase organique est lavée avec de l'eau (4×50 mL) puis de la saumure (50 mL). Séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous PR, elle fournit une huile orangée qui est purifiée sur gel de silice (50 : 1 ; CH_2Cl_2). **(±)-70** est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (442 mg ; 2,67 mmol ; *89%*).

(±)-70



$C_6H_{10}N_6$
MM=166,19 g/mol
liquide incolore

Ne pas pomper sous vide poussé très longtemps.

R_f= 0,82 (CH_2Cl_2) AMP, UV.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=43,36, %H=6,07, %N=50,57.
Tr. : %C=43,24, %H=6,34, %N=50,89.

IR (KBr) :. 2975, 2920, 2102($\nu_a N_3$), 1268 ($\nu_s N_3$) cm^{-1}.

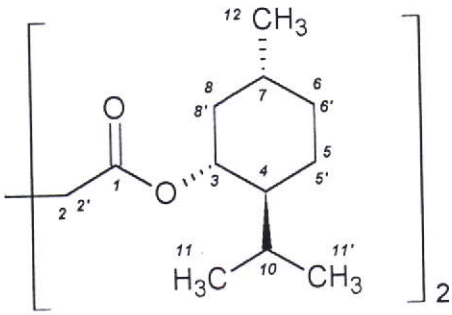
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,66-1,77 (m, 2H, H-2), 1,99-2,09 (m, 2H, H-2'), 2,30-2,40 (m, 2H, H-1), 3,28-3,39 (m, 4H, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 22,2 (C-2), 38,6 (C-1), 55,4 (C-3).

(-)-Succinate de (1'*R*,2'*S*,5'*R*)-menthyle ; (-)-65[44].

Dans un ballon de 250 mL, on place le (-)-menthol (23,60 g : 152,3 mmol ; 2 éq.), l'acide succinique (9,00 g : 76,3 mmol ; 1 éq.), l'APTS (200 mg ; cat.) en suspension dans du toluène (180 mL). Le mélange est chauffé à reflux sous agitation de manière à éliminer l'eau par distillation azéotropique à l'aide d'un montage de type Dean-Stark (17 h). Revenu à TA, la solution est étendue avec de l'acétate d'éthyle (180 mL). La phase organique est successivement lavée avec une solution à 10% de K_2CO_3 (100 mL), de l'eau (100 mL), puis avec de la saumure (2×100 mL). Séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous PR, elle abandonne un résidu pâteux blanchâtre qui est dissous, en chauffant si nécessaire, dans 150 mL de méthanol anhydre. Cette solution est lentement amenée à -25°C pour entraîner la cristallisation. Le solide blanc est filtré sur verre fritté et lavé avec du méthanol très froid (2×30 mL). Ce solide est recristallisé dans le méthanol. On obtient après séchage sous vide poussé **(-)-65** sous forme de cristaux incolores (23,02g : 58,3 mmol ; *77%*).

(-)-65



$C_{24}H_{42}O_4$

MM=394,59 g/mol

cristaux blancs translucides

R_f= 0,69 (CH_2Cl_2), AMP, $KMnO_4$.

F=65-66 (MeOH).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 0,75 (d, 6H, $J_{12\text{-}7}$=6,9, H-12), 0,80-1,11 (m, 6H), 0,89 (d, 6H, $J_{11\text{-}10}$=7,1, H-11), 0,90 (d, 6H, $J_{11'\text{-}10}$=6,5, H-11'), 1,36 (dtd, 2H, J=12,4, J=9,3, J=3,3), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,66-1,71 (m, 4H), 1,86 (tdd, 2H, J=13,9, J=7,0, J=2,6), 1,95-2,01 (m, 2H, J=12), 2,54-2,67 (2 m ($d^{AB}dd$), 4H, $J_{2\text{-}2'}$=13,9, J=4,5, H-2 et H-2'), 4,70 (td, 2H, $J_{3\text{-}4}$=$J_{3\text{-}8}$=10,9, $J_{3\text{-}8'}$=4,4, H-3').

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) .16,3, 20,8, 22,0, 23,4, 26,2, 29,5, 31,3 (C-2), 34,2 (C-8), 47,0 (C-4), 74,4 (C-3), 171,8 (C-1).

$[\alpha]^D_{20}$ = -89 (c=1, $CHCl_3$).

(-)-(1*S*,2*S*)-1,2-Cyclobutanedicarboxylate de (1'*R*,2'*S*,5'*R*)-menthyle ; (-)-62[43].

✓ **Par estérification du diacide trans racémique (±)-61 :**

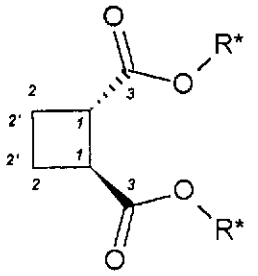
Dans un ballon de 500 mL, on place le diacide **(±)-61** (10,00 g : 69,4 mmol ; 1,05 éq.), le (-)-menthol (20,6 g : 131,9 mmol ; 2 éq.) et l'APTS (900 mg) en suspension dans le toluène (150 mL). Porté à reflux sous agitation, le mélange devient homogène et une distillation azéotropique permet d'éliminer l'eau formée au cours de la réaction par condensation et décantation à l'aide d'un montage de type Dean-Stark. Après 21 h, le mélange est refroidi et concentré sous PR. Le résidu huileux est repris avec CH_2Cl_2 (600 mL). Lavée successivement avec une solution à 10% de K_2CO_3 (200 mL), de l'eau (200 mL) et de la saumure (200 mL), la phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR pour conduire à une huile jaune pâle (25,24 g : 64,0 mmol ; Rdt_{Brut}=97%). Cette huile, constituée d'un mélange équimolaire de **62** et **63**, est diluée par du méthanol (150 mL). Après une nuit à –25°C, une fraction précipite accompagnée d'un résidu huileux. Afin de dissoudre cette huile, la solution est ramenée à 4°C pendant 8 h, puis la précipitation est prolongée pendant une nuit à –25°C. Ces opérations (-25°C ; 4°C) sont répétées

pendant une semaine. Les cristaux sont alors filtrés à –25°C sur verre fritté et rincé avec du méthanol anhydre (20 mL à -25°C).

Les cristaux sont ensuite recristallisés deux fois : dans 30 mL de méthanol anhydre (cristallisation à TA (7h) puis 4°C (1 nuit) et à –25°C (3h) suivie d'une filtration). Systématiquement les cristaux sont rincés avec de méthanol anhydre à –25°C (10 mL). On obtient après séchage sous vide, **(-)-62** sous forme de fines aiguilles incolores (8,070 g : 20,4 mmol ; *31%*). ed> 99,9% (par mesure de l'ee de **(+)-15**, résultant de la réduction de **(-)-62**).

Les eaux-mères sont réunies et concentrées sous PR, fournissant **63** (16,40 g : 41,55 mmol ; *63%*). ed=44% (intégration en RMN ^{13}C en *gate inverse* sur C3).

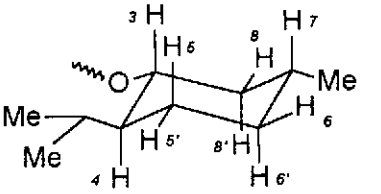
(-)-62



$C_{24}H_{42}O_4$

MM=394,59 g/mol

cristaux blancs translucides



R_f= 0,69 (CH_2Cl_2), AMP, $KMnO_4$.

F=53-54 (MeOH).

Analyse élémentaire :	Calc. :	%C=72,99,	%H=10,64.
	Tr. :	%C=73,06,	%H=10,54.

IR (KBr) : 2995, 2930, 2870, 2850, 1740, 1430, 1320, 1260 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 0,75 (d, 6H, $J_{11\text{-}7}$=6,9, H-11), 0,81-1,11 (m, 4H), 0,88 (d, 6H, $J_{10\text{-}9}$=7,1, H-10), 0,90 (d, 6H, $J_{10'\text{-}9}$=6,9, 6H), 1,37 (ddt, 2H, J=12,9, J=9,3, J=3,1), 1,42-1,56 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 4H), 1,83 (dtd, 2H, J=13,9, J=6,9, J=2,7), 1,94-2,08 (m, 2H, J=11,9), 2,13-2,17 (m, 4H), 3,32-3,37 (m, 2H, H-1), 4,62 (td, 2H, $J_{3\text{-}4}$=$J_{3\text{-}8'}$=11,9, $J_{3\text{-}8}$=4,4, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 16,4, 20,8, 21,8, 22,1, 23,5, 26,3, 31,4, 34,3, 40,92, 40,94, 74,4 , 173,2.

$[\alpha]^D_{20}$ = -69 (c=1, $CHCl_3$) ; ed>99,9 %, ee> 99,9%

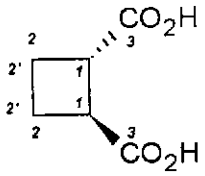
(+)-(1*S*,2*S*) Acide 1,2-cyclobutanedicarboxylique ; (+)-61[43].

A TA, **(-)-62** (3,948 g : 10 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans du THF distillé (8 mL). On ajoute alors successivement sous agitation de l'eau distillée (8 mL), de la lithine (360 mg : 60 mmol

; 6 éq.) et du méthanol (4 mL). La solution est ensuite portée à reflux pendant 6h, puis refroidie, et concentrée avec précaution sous PR pour éliminer les solvants organiques. La solution aqueuse est alors étendue avec de l'eau (20 mL) et lavée avec de l'éther (4×30 mL). La phase aqueuse est alors acidifiée avec une solution d'HCl 6N jusqu'à obtenir un pH de 2. Elle est ensuite saturée avec NaCl et extraite avec de l'éther (5×30 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, concentrée sous PR pour conduire à **(+)-61** sous la forme d'une poudre blanche (1,366 g : 9,49 mmol ; *95%*).

NB : si après évaporation le résidu est plutôt huileux, une coévaporation avec 10 mL de toluène fournira (+)-61 sous la forme précédemment décrite.

(+)-61



$C_6H_8O_4$
MM=144,12 g/mol
poudre blanche

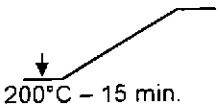
F : 128-130 (Et_2O).

RMN ^{1}H (acetone D_6) : 2,12-2,17 (m, 4H, H-2 et H-2'), 3,35-3,39 (m, 2H, H-1), 10,1 (s très large, 2H, OH).

RMN ^{13}H (acetone D_6) : 22,2 (C-2), 40,7 (C-1), 175,0 (C-3).

CPG (phase chirale) :

T_{inj} : 250°C
$T_{dét}$: 270°C



(+)-(61) t=6,8 min. **(-)-(61)** t=7,3 min. R=3,6

$[\alpha]^D_{20}$ = + 155 (c=1, EtOH) ; ed>99,9 %, ee> 99,9%.

(+)-(1*R*,2*R*)-1,2-Cyclobutanedicarboxylate de (1'*S*,2'*R*,5'*S*)-menthyle ; (+)-62.

Le mélange **63** / **62** (16,40 g : 41,55 mmol ; 1 éq.), obtenu par concentration des eaux mères lors de la préparation de **(-)-62**, est saponifié selon le protocole opératoire ci-dessus en utilisant les quantités suivantes : LiOH (1,496 g : 249 mmol ; 6 éq.), THF (33 mL), MeOH (22 mL), eau (33 mL). **(+)-61** (5,736 g : 39,8 mmol ; *96 %*) sous forme de poudre blanche (ee=44%, CPG).

(+)-61 (5,736 g : 39,8 mmol ; 1,04 éq.), est estérifié en diester de (+)-menthyle selon le protocole opératoire décrit pour la transformation **(±)-61 → (-)-62**, en utilisant les quantités suivantes : APTS (500 mg), toluène (100 mL), (+)-menthol (11,82 g : 75,6 mmol ; 2 éq.) on obtient un mélange **62** / **63** dans un rapport 72/28 (déterminé par RMN ^{13}C en *gate inverse*). Ce mélange est cristallisé dans du méthanol (70 mL), tout d'abord à 4 °C (6h) et à –25° (2j.). La séquence

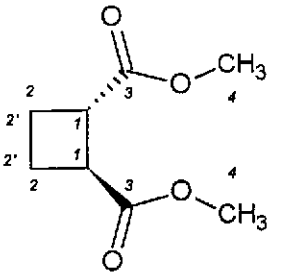
d'opérations (-25°C/ 4°C) détaillée pour la synthèse de **(-)-62** est appliquée pendant 5 j. Les cristaux sont filtrés sur verre fritté et rincé avec du méthanol anhydre à –25°C. Après deux recristallisations (même protocole que pour **(-)-62**), on obtient de fines aiguilles incolores, **(+)-62** (9,269 g : 23,5 mmol; *59%*). (ed>99,9%).

$[\alpha]_{20}^{D}$ = +69 (c=1, $CHCl_3$) ; ed>99,9 %, ee> 99,9%

(+)-(1*S*,2*S*)-1,2-Cyclobutanedicarboxylate de méthyle ; (+)-66[69].

Selon le protocole standard d'estérification au diazométhane, **Prt. Std. 1**, **(+)-61** (1,151 g ; 8 mmol ; 1 éq.) conduit à **(+)-66** (1,370 g ; 7,96 mmol ; *quantitatif*) sous la forme d'un liquide incolore (ee>99,9%).

(+)-66



$C_8H_{12}O_4$
MM=172,18 g/mol
huile incolore

Analyse élémentaire : Calc. : %C=55,81, %H=7,01.
Tr. : %C=55,98, %H=6,90.

IR (KBr) : 2979, 2921, 1741, 1420, 1132 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,15-2,18 (m, 4H, H-2 et H-2'), 3,38-3,43 (m, 2H, H-1), 3,69 (s, 3H, H-4).

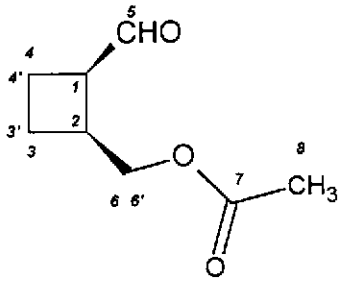
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 22,3 (C-2), 39,7 (C-1), 53,2 (C-4), 174,9 (C-3).

$[\alpha]_{20}^{D}$ = + 122,5 (c=2, $CHCl_3$) ; ee> 99,9%.

(-) Acétate de [(1*S*,2*R*)-2-formylcyclobutyl]méthyle ; (-)-56[42].

Selon le protocole standard d'oxydation de type Swern, **Prot. Std. 4**, **(+)-23** (1,563 g : 9,9 mmol; 1 éq.) conduit à **(+)-56** (1,481 g : 9,5 mmol ; *96%*) sous la forme d'une huile légèrement jaune.

(+)-56



$C_8H_{12}O_3$
MM = 156,18 g/mol
Huile jaune pâle

R_f= 0,27 (CH_2Cl_2).

IR (film) : 1741, 1725, 1360, 1237 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,72-1,81 (m, 1H, H-3), 1,98-2,06 (m, 1H, H-3'), 2,03 (s, 3H, H-8), 2,12-2,21 (m, 1H, H-4), 2,41-2,49 (m, 1H, H-4'), 2,99-3,12 (m, 1H, H-2), 3,30-3,36 (m, 1H, H-1), 4,12 (dd, 1H, $J_{6\text{-}6'}$=11,4, $J_{6\text{-}2}$=8,1, H-6), 4,19 (dd, 1H, $J_{6'\text{-}6}$=11,4, $J_{6'\text{-}2}$=5,5, H-6'), 9,85 (d, 1H, $J_{5\text{-}1}$=1,8, H-5).

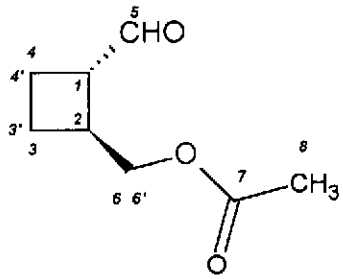
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 18,3, 20, 8 et 21,2 (C-3, C-4 et C-8), 37,2 (C-2), 47,1 (C-1), 64,2 (C-6), 170,7 (C-7), 202,4 (C-5).

$[\alpha]_D^{22}$ = -31,5 (c=1, $CDCl_3$).

Acétate de [(1*S*,2*S*)-2-formylcyclobutyl]méthyle ; 57[42].

(+)-56 (1,407 g ; 9 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans de la triéthylamine anhydre désoxygénée (90 mL), sous Ar. Devenue jaune or, la solution est agitée à TA pendant 10 j. avant d'être concentrée sous PR, pour fournir une huile qui est directement purifiée sur gel de silice (35 ; 1 ; CH_2Cl_2/Et_2O de 99/1 à 80/20). Un mélange **56/57** (1,182 g ; 7,56 mmol ; *84%*) est obtenu dans un rapport 1 / 17.

57



$C_8H_{12}O_3$
MM = 156,18 g/mol
huile incolore

R_f=0,27 (CH_2Cl_2).

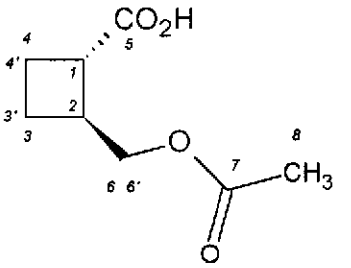
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,56-1,76 (m, 2H, H-3'), 1,94-2,02 (m, 1H, H-4), 2,04 (s, 3H, H-8), 2,07-2,16 (m, 1H, H-4'), 2,25-2,36 (m, 1H,), 2,46-2,62 (m, 3H, H-1,), 4,01 (dd, 1H, $J_{6\text{-}6'}$=11,2, $J_{6\text{-}2}$=7,0, H-6), 4,07 (dd, 1H, $J_{6'\text{-}6}$=11,2, $J_{6'\text{-}2}$=5,8, H-6'), 9,72 (d, 1H, $J_{5\text{-}1}$=1,8, H-5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,9, 21,7, 24,8, 33,1 (C-2), 40,4 (C-1), 50,1, 67,3 (C-6), 171,1 (C-7), 201,5 (C-5).

(+) Acide (1*S*,2*S*)-2-[(acétyloxy)méthyl]cyclobutanecarboxylique ; (+)-58

(+)-57 (1,171 g : 7,5 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans de l'acétone anhydre (50 mL) à 0°C. Sous agitation, on additionne goutte à goutte le réactif de Jones jusqu'à persistance de la couleur orangée. On laisse 1 h à TA, on ajoute quelques gouttes d'isopropanol. Après 1h, on filtre sur célite (1 cm). Le lit de célite est rincé avec de l'acétone (2×10 mL). Le filtrat est concentré sous PR et le résidu repris avec 50 mL d'HCl 1 N. La phase aqueuse, saturée en sel, est extraite par de l'éther (4×50 mL). Séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR, la phase organique libère un liquide incolore, **(+)-58** (1,197 g : 6,98 mmol ; *93%*).

(+)-58



$C_8H_{12}O_4$

MM = 172,18 g/mol

huile jaune pâle

RMN ^1H ($CDCl_3$) : 1,71-1,82 (m, 1H, H-3), 1,96 (dddd, 1H, *J*=17,3, *J*=9,1, *J*=3,2, *J*=0,9, H-4), 2,07 (s, 3H, H-9), 2,05-2,21 (2 m, 2H, H-3' et H-4'), 2,79-2,89 (m, 1H, *J*=8,8, *J*=6,1, H-2), 2,89-2,97 (m, 1H, *J*=8,9, H-1), 3,68 (s, 3H, H-6), 4,05 (dd, 1H, $J_{7\text{-}7'}$=11,3, $J_{7\text{-}2}$=5,5, H-7), 4,11 (dd, 1H, $J_{7'\text{-}7}$=11,3, $J_{7'\text{-}2}$=6,0, H-7').

$[\alpha]_D^{22}$ = + 38 (c=1, $CDCl_3$).

Chapitre III
Catalyse & inductions asymétriques

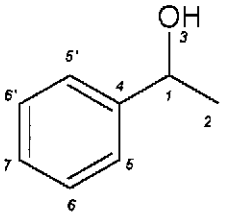
1-phénylpropan-1-ol, 78

✓ **Protocole opératoire général de réduction asymétrique de l'acétophénone[46h] :**

La verrerie est séchée à la flamme. La solution commerciale de $LiAlH_4$ dans l'éther a été titrée par la méthode de Brown (C=0,976 M)[46a-b].

Dans un bicol, on place sous balayage d'argon et sous agitation à –40°C, une solution de $LiAlH_4$ (2,05 mL : 2 mmol : 2 éq.). A cette solution, on additionne par canule et sous agitation, une solution de diol (2 mmol ; 2 éq.) dans de l'éther anhydre (6 mL). Après 30 min., on additionne à l'aide d'une seringue de l'éthanol anhydre (117 µL : 2 mmol : 2 éq.). Après 30 min supplémentaires, la solution est lentement amenée à –78°C (en 2h) et maintenue à cette température pendant 2 h avant l'addition par canule d'une solution refroidie à –78°C d'acétophénone (116 µL : 1 mmol : 1 éq.) dans de l'éther anhydre (2 mL). Dès la fin de la réaction (2-7h : suivi par CCM), la solution est hydrolysée par une solution de HCl 10% (20 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite par de l'éther (2×20 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec de l'eau (20 mL) et de la saumure (20 mL). Séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR, elles fournissent une huile qui est purifiée sur gel de silice (40 : 1 ; C_6H_{12}/Et_2O de 90 /10 à 70/10). Une partie du diol peut être récupérée (**(+)-47** : *87%* ; **(+)-55** : *75%*). **78** est obtenu sous la forme d'une huile incolore (1 éq. : 122 mg) et analysé par CPG.

(±)-78



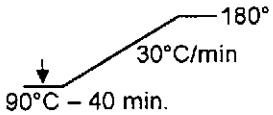
$C_8H_{10}O$
MM=122,16 g/mol
huile incolore

R_f= 0,35(CH_2Cl_2) $KMnO_4$, (UV).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,44 (d, 3H, $J_{2\text{-}1}$=7,1, H-2), 2,45 (s large, 1H, H-3), 4,82 (q large, 1H, $J_{1\text{-}2}$=7,1, H-1), 7,22-7,27 (m, 1H, H-7), 7,31-7,34 (m, 4H, H-5 H-5' H-6 et H-6').

CPG (phase chirale) :

T_{inj} : 260°C
$T_{dét}$: 260°C



(*S*)-(-)-78	(*R*)-(+)-78	R=2,5
t=30,8 min.	t=32,0 min.	

1-Phénylpropan-1-ol, 79

✓ **Protocole opératoire général d'addition asymétrique de diéthylzinc sur le benzaldéhyde sans activation au titane : mode opératoire de Carretero[47b] :**

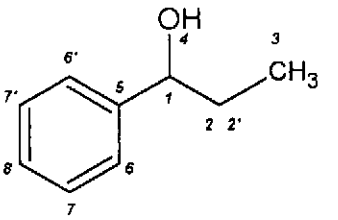
Le diol (0,05 mmol : 5 mol%) est placé en solution dans 2,5 mL de toluène anhydre. A 0°C, sous Ar et sous agitation, on ajoute du diéthylzinc (C=1 M ; 2 mL : 2 mmol ; 2 éq.). Après 1h, le benzaldéhyde fraîchement distillé (106 mL : 1 mmol ; 1 éq) est additionné. La solution est agitée à TA jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM : 2-4j.). La solution est ensuite hydrolysée par une solution de HCl à 10% (5 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2×10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (15 mL) et de la saumure (15 mL). L'analyse par CPG du mélange réactionnel brut fait apparaître la présence de traces de benzaldéhyde (1-4%), d'alcool benzylique (12-20%), de propanophénone (12-20%) et de produit souhaité **79** (66-84%). La phase organique est ensuite séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR pour fournir une huile incolore qui est purifiée sur gel de silice (50 : 1 ; C_6H_{12}/Et_2O de 90/10 à 70/30). **79** est alors obtenu sous la forme d'un liquide incolore (1 mmol : 136 mg). Le produit est ensuite analysé par CPG.

✓ **Avec activation au titane : mode opératoire de Seebach[47h] :**

Dans un bicol pourvu d'un septum et d'un robinet branché sur une double rampe, on place le diol (0,1 mmol : 10 mol% ; 0,1 éq) en solution dans du toluène anhydre (3 mL). La solution est dégazée sous vide puis ramenée à PA avec N_2 (3 fois). On additionne ensuite l'isopropylate de titane distillé, $Ti(OiPr)_4$, (30 µL ; 0,1 mmol ; 0,1 éq). La solution est portée à 40°C, et par ouverture et fermeture brève du robinet, elle est dégazée (PR : pompe à palette). La solution est ensuite ramenée à PA avec N_2 : ces deux dernières opérations sont effectuées toutes les 2 à 3 min. pendant 2-3h. Du toluène anhydre est ajouté pour garder un volume constant de la solution (3 mL). Après une ultime succession des deux opérations (PR-PA), la solution est refroidie à –30°C et étendue par 2 mL de toluène. Une solution de diéthylzinc (C=1 M ; 1,2 mL ; 1,2 mmol ; 1,2 éq) est additionnée, puis, après 10 min, le benzaldéhyde (105 µL ; 1 mmol ; 1 éq.), et enfin $Ti(OiPr)_4$ (360 µL ; 1,2 mmol ; 1,2 éq.). Dès la disparition du benzaldéhyde (2-7 h), la solution est hydrolysée par une solution de HCl 10% (15 mL), puis extraite avec de l'éther (3×15 mL). Les phases organiques réunies sont

lavées avec de l'eau (2×30 mL) et de la saumure (30 mL). Séchées sur $MgSO_4$ et concentrées sous PR, elles fournissent une huile incolore qui est purifiée sur gel de silice (35 : 1 ; C_6H_{12}/Et_2O de 90/10 à 70/30). **79** est obtenu sous la forme d'une huile incolore (1 mmol : 136 mg). Le produit est ensuite analysé par CPG.

(±)-79



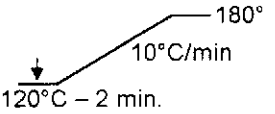
$C_9H_{12}O$
MM=136,19 g/mol
huile incolore

R_f=0,29 (CH_2Cl_2) $KMnO_4$, (UV).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 0,91 (t, 3H, $J_{3\text{-}2/2'}$=7,4, H-3), 1,77 (d^{AB}qd, 1H, $^{AB}J_{2'\text{-}2}$=19,2, $J_{2'\text{-}3}$=7,4, $J_{2'\text{-}1}$=6,6, H-2'), 1,79 (d^{AB}qd, 1H, $^{AB}J_{2\text{-}2'}$=19,2, $J_{2\text{-}3}$=7,4, $J_{2\text{-}1}$=6,6, H-2), 1,94 (s large, 1H, H-4), 4,58 (t, 1H, $J_{1\text{-}2/2'}$=6,6, H-1), 7,24-7,30 (m, 1H, H-8'), 7,32-7,37 (m, 4H, H-6 H-6' H-7 et H-7').

CPG (phase normale) :

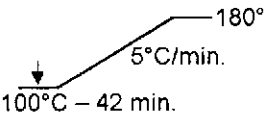
T_{inj} : 260°C
$T_{dét}$: 260°C



PhCHO	$PhCH_2OH$	**79**	PhCOEt
t=3,1 min.	t=3,8 min.	t=5,6 min.	t=5,8 min.

CPG (phase chirale) :

T_{inj} : 260°C
$T_{dét}$: 260°C



(+)-(*R*)-(79)	**(-)-(*S*)-(79)**	R=3
t=38,4 min.	t=40,3 min.	

$[\alpha]_D^{22}$ = -22,2 (c=1, $CHCl_3$) pour **(-)-(*S*)-79**, ee=97%.

(±)-*Exo* 2-bicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-yl-4,4-diméthyl-1,3-oxazol-5(4*H*)one,
***dit* (±)-*exo* NAZ ; (±)-62 ,**
(±)-*endo* 2-bicyclo[2.2.1]hept-5-èn-2-yl-4,4-diméthyl-1,3-oxazol-5(4*H*)one,
***dit* (±)-*endo* ; NAZ, (±)-61.**

✓ **Mode opératoire par activation thermique[51,59a] :**

Sous N_2, et sous agitation, on place dans un ballon anhydre la vinyldiméthylazlactone (20,90 g : 149 mmol ; 1 éq.) que l'on porte à 40°C. On ajoute alors goutte à goutte le cyclopentadiène (5,5 mL). On continue à agiter à cette température pendant 50 min. Revenu à TA, on élimine le cyclopentadiène restant sous PR, puis on effectue une distillation sous pression réduite. On recueille ainsi le mélange des deux diastéréomères racémiques (27,55 g : 134 mmol ; *90%*). Le mélange qui se présente tout d'abord sous la forme d'une huile incolore se solidifie à TA au bout de quelques

heures. Le rapport diastéréomérique est mesuré par CPG sur phase chirale (détecteur F.I.D.) et est identique à celui mesuré par intégration des signaux éthyléniques en ^{1}H RMN : *endo/exo* 4,5/1.

Les deux diastéréomères peuvent être isolés séparément. 1,5 g de mélange est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (40 : 1, C_6H_{12}/Et_2O de 9:1 à 7:3). On isole ainsi le NAZ exo **81** (240 mg : 1,17 mmol ; $Rdt_{Chromato}$=*18%*), puis le NAZ endo **80** (892 mg : 4,34 mmol ; $Rdt_{Chromato}$=*67%*).

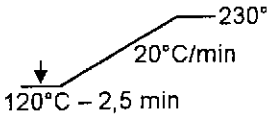
La pureté déterminée par CPG est de 100,0% pour les composés *exo* et *endo*. La pureté diastéréomérique ne peut être mesuré que par CPG en phase chirale.

✓ **Catalyse asymétrique :**

La verrerie a été séchée à la flamme sous vide. Dans un bicol, sous N_2, on place une solution commerciale de $TiCl_4$ 1M (250 µL ; 0,25 mmol ; 0,025 éq.) puis on additionne de l'isopropylate de titane (74 µL ; 0,25 mmol ; 0,025 éq.). On ajoute 2 mL de dichlorométhane anhydre. Après 2 h à TA, on dilue par du dichlorométhane anhydre (18 mL), puis on ajoute du tamis moléculaire 4Å pulvérisé (1 g) et le (+)-TADDOL (233 mg ; 0,5 mmol ; 0,05 éq.). La solution est agitée pendant 4 h à 0°C. La suspension est ensuite amenée à –78°C. On ajoute successivement la diméthylvinylazlactone (1,39 g ; 10 mmol ; 1 éq.) puis le cyclopentadiène (1 mL). Dès la disparition de la VDM (suivi cinétique par CPG), la solution est passée sur une colonne de 5 cm de hauteur, composée de silice et d'alumine dans le rapport 1/1. La colonne est ensuite rincée avec de l'éther (50 mL). Le filtrat est ensuite concentré sous PR. L'huile est concentrée sous PR puis diluée par de l'éther de pétrole (50 mL). La solution est filtrée à chaud sur papier. La solution est ensuite refroidie à –25°C pour faire cristalliser **80** qui est récupéré sous forme de grosses aiguilles (1,861 g ; 9,1 mmol ; *91%*). **(+)-(1*S*,2*S*,4*S*)-80** est ensuite analysé par CPG : ee=34%.

CPG (phase normale) :

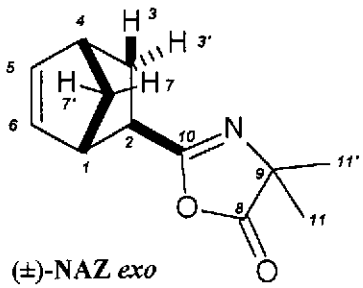
T_{inj} : 260°C
$T_{dét}$: 260°C



C_5H_6	VDM	$(C_5H_6)_2$	NAZ
CH_2Cl_2	t=3,6 min.	t=4,9 min.	*endo* et *exo*
t<2 min.			t=8,0 min.

****

(±)-81



(±)-NAZ *exo*

$C_{12}H_{15}O_2N$
MM=205,25 g/mol
cristaux blanc

R_f= 0,68 (C_6H_{12} / Et_2O : 6/4) vanilline (tache bleutée).

F : 34-35. **$Eb_{0,1}$:** 69-71.

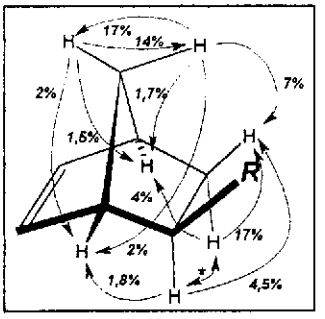
HRMS : Calc. pour $C_{12}H_{15}NO_2$: 205,11028 Tr. : 205,1099 (Δ 1ppm).

Analyse élémentaire : Calc. : %C=70,22 %H=7,36, %N=6,82.
Tr. : %C=70,56 %H=7,28, %N=6,54.

IR (KBr) : 3063 (=C-H), 2985, 2954, 2939, 2883, 1826 (C=O), 1677 (C=C), 1359, 1334, 1188, 974, 708 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,34 (s, 3H, H-11 ou H-11'), 1,37 (m, 1H, H-7), 1,38 (s, 3H, H-11 ou H-11'), 1,52 (m, 2H, H-3 et H-7'), 1,99 (ddd, 1H, $J_{3\text{-}3}$=12,3, J=9,3, J=3,7, H-3), 2,98 (s triangulaire, 1H, H-4), 3,09 (dt, 1H, J=9,3, J=3,9, H-2), 3,28 (s triangulaire, 1H, H-1), 5,87 (dd, 1H, $J_{6\text{-}5}$=5,7, $J_{6\text{-}1}$=3,1, H-6), 6,25 (dd, 1H, $J_{5\text{-}6}$=5,7, $J_{5\text{-}4}$=2,8, H-5).

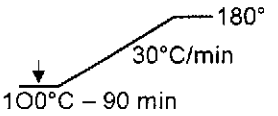
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 24,5 et 24,7 (C-11 & C-11'), 29,6 (C-3), 38,5 (C-2), 46,0 (C-1), 46,1 (C-7), 65,2 (C-9), 135,5 (C-), 138,3 (C-5), 166,6 (C-10), 181,8 (C-8).



RMN ^{1}H (C_6D_6) : 1,10 (m, 1H, H-3), 1,15 (s, 6H, H-11 et H-11'), 1,29 [⚡] (d, 1H, $J_{7\text{-}7'}$=8,6, H-7), 1,44 [⚡] (d, 1H, $J_{7'\text{-}7}$=8,6, H-7'), 2,01 [⚡] (ddd, 1H, $J_{3'\text{-}3}$=11,8, $J_{3'\text{-}2}$=4,4, $J_{3'\text{-}4}$=3,3, H-3'), 2,12 [⚡] (ddd, 1H, J=8,4, $J_{2\text{-}3'}$=4,4, J=1,4, H-2), 2,59 (s triangulaire, 1H, H-4), 2,94 (s triangulaire, 1H, H-1), 5,83 (dd, 1H, $J_{6\text{-}5}$=5,7, $J_{6\text{-}1}$=3,0, H-6), 5,87 (dd, 1H, $J_{5\text{-}6}$=5,7, $J_{5\text{-}4}$=3,0, H-5).

CPG (phase chirale) :

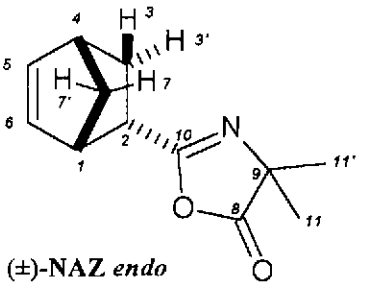
T_{inj} : 260°C
$T_{dét}$: 260°C



81 *énantiomère 1* t=75,9 min. **81** *énantiomère 2* t=78,9 R=3

****

(±)-80



(±)-NAZ *endo*

$C_{12}H_{15}O_2N$
MM=205,25 g/mol
cristaux blancs

R_f= 0,57 (C_6H_{12}: Et_2O 6:4) Vanilline (tache blanche avec auréole bleue).

F : 41-42 (EP) **$Eb_{0,1}$:** 69-71.

HRMS : **[M-CO]** Calc. pour $C_{11}H_{15}NO$: 177,11536 Tr. : 177,1153 (Δ 0ppm).

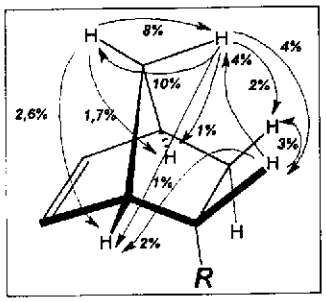
Analyse élémentaire :

Calc.	%C=70,22	%H=7,36	%N=6,82
Tr.	%C=69,82	%H=7,37	%N=6,52.

IR (KBr) : 3064 (=C-H), 2981, 2954, 2935, 2873, 1824 (C=O), 1676 (C=C), 1361, 1334, 1188, 974, 708 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,34 (s, 3H, H-11 ou H-11'), 1,37 (m, 1H, H-7 ou H-7'), 1,38 (s, 3H, H-11' ou H-11'), 1,52 (m, 2H, H-3 ou H-3' et H-7 ou H-7'), 1,99 (ddd, 1H, J=12,3, J=9,3, J=3,7, H-3 ou H-3'), 2,98 (s triangulaire, 1H, H-4), 3,09 (dt, 1H, J=9,3, J=3,9, H-2), 3,28 (s triangulaire, 1H, H-1), 5,87 (dd, 1H, $J_{6\text{-}5}$=5,7, $J_{6\text{-}1}$=3,1, H-6), 6,25 (dd, 1H, $J_{5\text{-}6}$=5,7, $J_{5\text{-}4}$=2,8, H-5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 23,8 et 24,3 (C-11 et C-11'), 28,0 (C-3), 37,7 (C-7), 42,0 (C-4), 45,1 (C-1), 49,1 (C-2), 64,6 (C-9), 131,0 (C-6), 137,7 (C-5), 165,0 (C-10), 181,4 (C-8).



RMN ^{1}H (C_6D_6) : 0,86 [⚡] (d, 1H, $J_{7'\text{-}7}$=8,1, H-7'), 1,12 (s, 3H, H-11 ou H-11'), 1,13 (s, 3H, H-11 ou H-11'), 1,26 [⚡] (d, 1H, $J_{7\text{-}7'}$=8,1, H-7), 1,54 (m, 2H, H-3 & H-3'), 2,54 (s triangulaire, 1H, H-4), 2,63 [⚡] (m, 1H, H-2), 3,02 (s triangulaire, 1H, H-1), 5,75 (dd, $J_{6\text{-}5}$=5,7, $J_{6\text{-}1}$=2,3, H-6), 5,99 (dd, 1H, $J_{5\text{-}6}$=5,7, $J_{5\text{-}4}$=2,8, H-5).

CPG (phase chirale) :

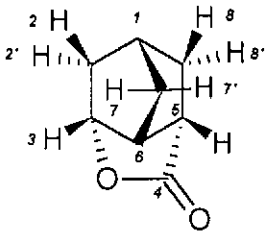
T_{inj} : 260°C $T_{dét}$: 260°C	180° 30°C/min 100°C – 90 min.	**(+)-80** t=70,7 min.	**(+)-80** t=77,0 min.	R=7,6

$[\alpha]_D^{22}$ =+9,1 (c=1, $CHCl_3$).

(+)-(1*S*,3*R*,6*S*,7*R*)-4-Oxatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonan-5-one, *dit* (+)-norbrexan-2-one ; (+)-84[70].

(+)-80 (205 mg : 1 mmol ; 1 éq ; ee=34%) est placé en solution au reflux de l'eau (5 mL) puis on additionne lentement au reflux une solution de H_2SO_4 concentrée (0,2 mL). La solution est agitée pendant 36 h au reflux. Ramené à TA, la phase aqueuse est extraite par de l'éther (5×6 mL). Les phases éthérées réunies sont ensuite lavées avec de l'eau (2×10mL), puis de la saumure (10 mL). Séchées sur $MgSO_4$, puis concentrées sous PR, elles fournissent une pâte blanchâtre qui est purifiée sur gel de silice (40 / 1 ; CH_2Cl_2/Et_2O de 99/1 à 85 /15). **(+)-84** est alors obtenu sous forme d'une poudre amorphe (115 mg : 0,84 mmol ; *84 %*).

(±)-70



$C_8H_{10}O_2$
MM=138,16 g/mol
solide blanc

R_f= 0,31 (CH_2Cl_2) $KMnO_4$.

F : 141-149 (Et_2O).

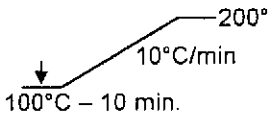
IR (KBr) : 2990, 2985, 1728, 1412, 1210 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 4,79 (dd, 1H, $J_{3\text{-}2}$=7,9, $J_{3\text{-}6}$=4,9, H-3), 3,19 (m, $J_{6\text{-}3}$=4,9, 1H, H-6), 2,54 (m, 1H, $J_{5\text{-}8}$=11,3, $J_{5\text{-}6}$=4,8, J=1,3, H-5), 2,45 (s triangulaire, 1H, H-1), 1,96 (m, 1H, $J_{8\text{-}8'}$=13,0, $J_{8\text{-}5}$=11,3, $J_{8\text{-}1}$=3,7, J=3,2, H-8), 1,76 (m, 1H, $J_{2\text{-}2'}$=14,0, $J_{2\text{-}3}$=7,9, $J_{2\text{-}1}$=3,1, H-2), 1,72 (m, 1H, $J_{2'\text{-}2}$=14,0, $J_{3\text{-}1}$=1,6 H-2'), 1,62 (m, 1H, $J_{7\text{-}7'}$=11,5, H-7 ou H-7'), 1,60 (m, 1H, $J_{7\text{-}7'}$=11,5, H-7 ou H-7'), 1,51 (m, 1H, $J_{8'\text{-}8}$=13,0, H-8').

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 34,2 (C-2), 36,2 (C-1), 37,5 (C-8), 37,8 (C-7), 38,8 (C-5), 46,2 (C-6), 80,6 (C-3), 181,2 (C-4).

CPG (phase normale) :

T_{inj} : 260°C
$T_{dét}$: 260°C



70
t=9,7 min.

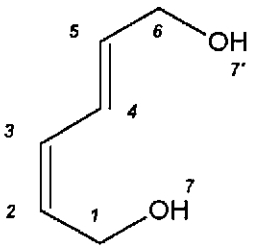
$[\alpha]_{20}^{D}$ = + 0,7 (c=3, $CHCl_3$), ee=34% ; Litt : +2,1 (c=1,58, EtOH) ee=100%.

Chapitre IV
Synthèse de polyènes linéaires fonctionnalisés

(2*Z*,4*E*)-2,4-Hexadiène-1,6-diol ; 86.

Une solution de diol **22** (1,20 g : 10,5 mmol : 1 éq.) dans du *p*-xylène désoxygéné (8 mL) est portée à reflux pendant 5h30 sous agitation et sous N_2. La solution est ensuite concentrée puis chromatographiée (30/1 ; Et_2O/MeOH de 100/0 à 95/5) pour fournir le diène **86** (950 mg : 8,3 mmol : *79%*) sous forme d'une huile incolore qui tend à se solidifier à -25°C.

86



$C_6H_{10}O_2$
MM=114,14 g/mol
huile incolore

Rf : 0,29 (Et_2O) UV, $KMnO_4$.

Analyse élémentaire : pour **66** + 0,1 H_2O Calc. : %C=62,15, %H=8,87.
Tr. : %C=62,17, %H=9,01.

IR (film) : 3230 (O-H), 1613 (C=C), 1320 et 1155 cm^{-1}.

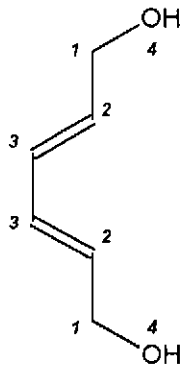
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,61 (s lg, 1H, H-7 ou H-7'), 2,48 (s lg, 1H, H-7 ou H-7'), 4,22 (dd, 2H, $J_{6\text{-}5}$=5,4, $J_{6\text{-}4}$=1,4, H-6), 4,32 (d, 2H, $J_{1\text{-}2}$=6,8, H-1), 5,65 (dt, 1H, $^{cis}J_{2\text{-}3}$=11,4, $J_{2\text{-}1}$=6,8, H-2), 5,90 (dt, 1H, $^{trans}J_{5\text{-}4}$=16,7, $J_{5\text{-}6}$=5,4, H-5), 6,13 (dd, 1H, $J_{3\text{-}2}$=$J_{3\text{-}4}$=11,4, H-3), 6,55 (ddd, 1H, $J_{4\text{-}5}$=16,7, $J_{4\text{-}3}$=11,4, $J_{4\text{-}6}$=1,4, H-4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 58,1 (C-2), 62,0 (C-6), 125,3 (C-4), 129,7 (C-3) ; 130,1 (C-5), 134,3 (C-3).

(2*E*,4*E*)-2,4-Hexadiène-1,6-diol ; 90[71].

Une solution de diol (±)-**28** (228 g : 2 mmol ; 1 éq.) dans du *p*-xylène désoxygéné (2 mL) est portée à reflux pendant 3h30 sous agitation et sous N_2. La solution est ensuite concentrée pour fournir une huile épaisse. On ajoute 1 mL de dichlorométhane. De fines aiguilles blanches apparaissent. Le liquide surnageant est soutiré à –25°C. L'opération est répétée avec 1 mL de CH_2Cl_2. On récupère **93** sous forme de fines aiguilles (198 mg : 1,74 mmol ; *87%*).

93



$C_6H_{10}O_2$
MM=114,14 g/mol
huile incolore

Rf : 0,29 (Et_2O) UV, AMP.

F : 105-107 (CH_2Cl_2).

IR (film) : 3520 (O-H), 1615 (C=C), 1310 et 1140 cm^{-1}.

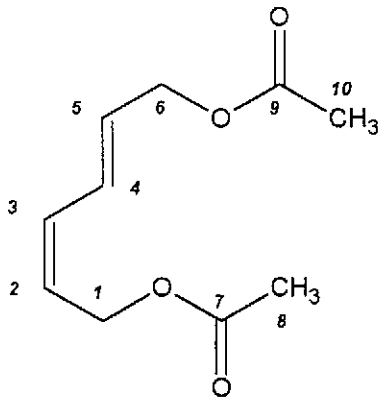
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,80 (t, 2H, $J_{4\text{-}1}$5,3, H-4), 4,11 (dd, 4H, $J_{1\text{-}2}$=6,2, $J_{1\text{-}4}$=5,3, H-1), 5,81 (m, 2H, H-2), 6,27 (m, 2H, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 62,8 (C-1), 130,2 (C-3), 134,0 (C-2).

Diacétate de (2*Z*,4*E*)-1,6-dihydroxyhexadièn-2,4-diyle ; 87.

A une solution de diol **86** (570 mg : 5 mmol ; 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (10 mL), on ajoute de la DMAP (10 mg ; cat.), de la triéthylamine anhydre (390 µL : 5,5 mmol ; 1,1 mmol) puis finalement, très lentement, le chlorure d'acétyle (373 µL : 5,25 mmol ; 1,05 mmol). La solution est agitée pendant 3h avant l'ajout de 3 mL d'une solution saturée de $NaHCO_3$. Etendue avec du dichlorométhane (50 mL), la phase organique est tour à tour lavée avec une solution ½ saturée de NH_4Cl (30 mL), de l'eau (2×20 mL) et de la saumure (30 mL). Séchée sur $MgSO_4$ et concentrée, elle délivre une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (40/1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O : de 99/1 à 85/15). Après réunion et concentration des fractions, **87** est obtenu sous forme d'une huile incolore (777 mg : 3,9 mmol ; *78%*).

87



$C_{10}H_{14}O_4$
MM=198,22 g/mol
huile incolore

Rf : 0,34 (CH_2Cl_2) UV, $KMnO_4$.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=60,59, %H=7,12.
Tr. : %C=60,65, %H=7,09.

IR (film) : 3028 (=C-H), 2960, 1740 (C=O acétate), 1610 (C=C, 1270 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,07 (s, 3H, H-8 ou H-10), 2,09 (s, 3H, H-8 ou H-10), 4,63 (d, 2H, $J_{6\text{-}5}$=6,2, H-6), 4,74 (d, 2H, $J_{1\text{-}2}$=7,1, H-1), 5,65 (dt, 1H, $^{cis}J_{2\text{-}3}$=10,8, $J_{2\text{-}1}$=7,1, H-2), 5,85 (dt, 1H, $^{trans}J_{5\text{-}4}$=15,1, $J_{5\text{-}6}$=6,2, H-5), 6,18 (dd, 1H, $J_{3\text{-}2}$=$J_{3\text{-}4}$=10,8, H-3), 6,58 (dd, 1H, $J_{4\text{-}5}$=15,1, $J_{4\text{-}3}$=10,8, H-4).

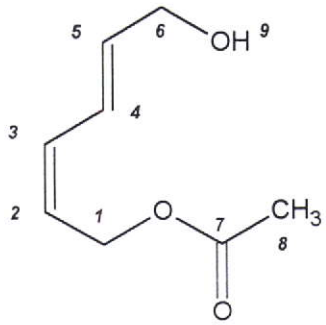
RMN ^{13}C ($CDCl_3$: 23,2 (C-8 et C-10), 65,5 (C-2), 66,7 (C-6), 127,9 (C-4), 130,3 (C-3), 132,0 (C-5), 133,8 (C-3), 173,0 (C-7 ou C-9), 173,2 (C-7 ou C-9).

(2*Z*,4*E*)-1-acétoxy-6-hydroxy-hexa-2,4-diène ; 88.

A une solution de diol **86** (456 mg : 4 mmol ; 1 éq.) dans de l'acétate de vinyle distillé sur K_2CO_3 (15 mL), sous agitation, on ajoute la lipase de *Candida cylindracea* (20 mg). Après 25 h, la solution est filtrée et concentrée sous PR. Chromatographiée sur gel de silice (30/1 ; CH_2Cl_2/Et_2O de 9/1 à 7/3), elle fournit une huile incolore (615 mg : 3,94 mmol ; *quantitatif*) constituée de **88** et **89**. dans un rapport 85/15 déterminé par intégration des signaux en RMN ^{1}H.

Cette même huile (615 mg : 3,94 mmol ; 1 éq.) est diluée par de l'acétate de vinyle distillé sur K_2CO_3 (15 mL). Sous agitation, on ajoute la lipase de *Mucor Miehei* (20 mg). Après 50 h, la solution est filtrée et concentrée sous PR. L'huile ainsi obtenue, constituée de **88** et **87** dans un rapport 70/30, est purifiée par chromatographie sur gel de silice (35/1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O : de 9/1 à 7/3). Après réunion et concentration des fractions, une huile incolore est obtenue, **88** (398 mg : 2,56 mmol ; *65%*). Aucune trace de **89** n'est détectée par RMN.

88



$C_8H_{12}O_3$

MM=198,22 g/mol

Rf : 0,47 (CH_2Cl_2/Et_2O 7/3) UV, $KMnO_4$.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=61,52, %H=7,74.
Tr. : %C=61,71, %H=7,73.

IR (film) : 3210 (O-H), 1742 (C=O acétate), 1610 (C=C) et 1270 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,08 (s, 3H, H-8), 3,19 (s large, 1H, H-9), 4,24 (d, 2H, $J_{6\text{-}5}$=5,5, H-6), 4,75 (d, 2H, $J_{1\text{-}2}$=7,1, H-1), 5,55 (dt, 1H, $^{cis}J_{2\text{-}3}$=10,9, $J_{2\text{-}1}$=7,1, H-2), 5,94 (dt, 1H, $^{trans}J_{5\text{-}4}$=15,0, $J_{5\text{-}6}$=5,5, H-5), 6,21 (dd, 1H, $J_{3\text{-}2}$=$J_{3\text{-}4}$=10,8, H-3), 6,58 (dd, 1H, $J_{4\text{-}5}$=15,0, $J_{4\text{-}3}$=10,8, H-4).

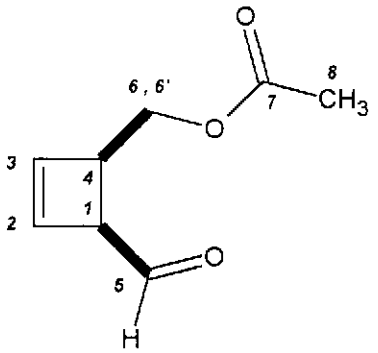
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 21,2 (C-8), 62,3 (C-6), 65,1 (C-1), 119,2 (C-4), 123,2 (C-5), 129,3 (C-3), 135,1 (C-2), 171,1 (C-7).

Acétate de [*cis* 4-formyl-2-cyclobutényl]méthyle ; (±)-91,
Acétate de (2*E*,4*Z*)-6-oxo-2,4-hexadiényle ; 92.

Le protocole standard d'oxydation de Swern, **Prt. Std. 4** légèrement modifié est utilisé (les 2 lavages avec la solution de NH_4Cl sont remplacés par 3 lavages supplémentaires avec 50 mL d'eau). **(±)-26** (780 mg : 5 mmol ; 1 éq.) fournit après le traitement ainsi modifié une huile jaune pâle constituée de **94** et de **68** dans un rapport 65/35. A ce stade du mode opératoire, 2 traitements sont possibles, fournissant chacun un composé différent.

- ***Cette opération doit être menée rapidement (<2h dans son ensemble) et avec des solvants froids (-25°C)***. Purifiée sur gel de silice (50/1 ; EP/Et_2O de 80/20 à 60/40) cette huile fournit **(±)-91** (376 mg: 2,45 mmol ; *49%*). Le produit est pollué par 3% de **92**. Cette impureté devient majoritaire après 15h à TA.

(±)-91



$C_{10}H_8O_3$
MM=154,16 g/mol
huile incolore

composé très instable thermiquement

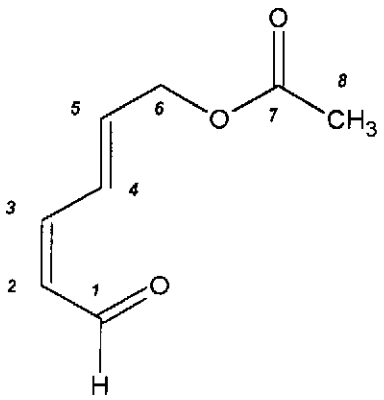
Rf : 0,36 (CH_2Cl_2) UV, AMP.

IR (film) : 3020, 2970, 1742 (C=O acétate), 1709 (C=O aldéhyde) et 1266 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,07 (s, 3H, H-8), 3,26 (m, 1H, $J_{4\text{-}6'}$=7,1, $J_{4\text{-}6}$=5,9, $J_{4\text{-}1}$=1,5, $J_{4\text{-}3}$=1, H-4), 3,38 (ddd, 1H, $J_{1\text{-}5}$=3,7, $J_{1\text{-}4}$=1,5, $J_{1\text{-}2}$=1, H-1), 4,21 (dd, 1H, $J_{6\text{-}6'}$=11,2, $J_{6\text{-}4}$=5,9, H-6), 4,26 (dd, 1H, $J_{6'\text{-}6}$=11,2, $J_{6'\text{-}4}$=7,1, H-6'), 6,21 (dd, 1H, $J_{3\text{-}2}$=2,8, $J_{3\text{-}4}$=1, H-3), 6,34 (dd, 1H, $J_{2\text{-}3}$=2,8, $J_{2\text{-}1}$=1,0, H-2), 9,64 (d, 1H, $J_{5\text{-}1}$=3,7, H-5).

- Portée au reflux de l'éther (20 mL) pendant 3h, concentrée puis chromatographiée sur gel de silice (40/1 ; CH_2Cl_2/Et_2O de 100/0 à 85/15), cette huile fournit le diène **92** (698 mg : 4,55 mmol ; *91%*). **92** peut être conservé jusqu'à 2 semaines à –25°C et sous N_2.

92



$C_{10}H_8O_3$
MM=154,16 g/mol
huile incolore

Composé assez instable à engager assez rapidement dans l'étape suivante.

Rf : 0,28 (CH_2Cl_2) UV, AMP.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=62,33, %H=6,54.
Tr. : %C=62,11, %H=6,37.

IR (film) : 3055, 2963, 1735 (C=O acétate), 1695 (C=O aldéhyde), 1240 cm^{-1}.

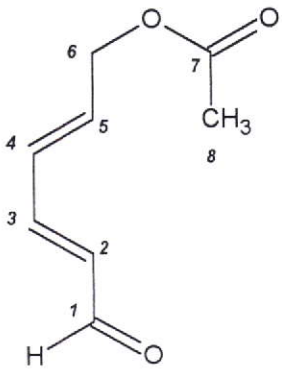
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,13 (s, 3H, H-8), 4,74 (dd, 1H, $J_{6\text{-}5}$=5,7, $J_{6\text{-}4}$=1,4, H-6), 5,93 (dd, 1H, $^{cis}J_{2\text{-}3}$=11,0, $J_{2\text{-}1}$=7,7, H-2), 6,19 (dt, 1H, $^{trans}J_{5\text{-}4}$=15,0, $J_{5\text{-}6}$=5,7, H-5), 6,94 (dd, 1H, $J_{3\text{-}4}$=12,0, $^{cis}J_{3\text{-}2}$=11,0, H-3), 7,25 (ddd, 1H, $^{trans}J_{4\text{-}5}$=15,0, $J_{4\text{-}3}$=12,0, $J_{4\text{-}6}$=1,4, H-4), 10,19 (d, 1H, $J_{1\text{-}2}$=7,7, H-1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$: 20,8 (C-8), 63,5 (C-6), 126,0 (C-2), 128,1 (C-3), 137,5 (C-5), 145,8 (C-3), 170,6 (C-7), 190,3 (C-1).

Acétate de (2*E*,4*Z*)-6-oxo-2,4-hexadiényle ; 93.

Selon le protocole standard d'oxydation de Swern, **Prt. Std. 4, (±)-26** (780 mg : 5 mmol ; 1 éq.) fournit après traitement une huile jaune pâle. Portée au reflux de $CHCl_3$ (20 mL) acidifié par de l'APTS (10 mg) pendant 1h, puis concentrée et chromatographiée sur gel de silice (40/1 ; CH_2Cl_2/Et_2O de 95/5 à 80/20), cette huile fournit **93** (683 mg : 4,45 mmol : *89%*).

93



$C_{10}H_8O_3$
MM=154,16 g/mol
huile incolore

Composé pas très stable à engager assez rapidement dans l'étape suivante.

Rf : 0,31 (CH_2Cl_2) UV, AMP.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=62,33, %H=6,54.
Tr. : %C=62,52, %H=6,59.

IR (film) : 3020, 1741 (C=O acétate), 1687 (C=O aldéhyde), et 1290 cm^{-1}.

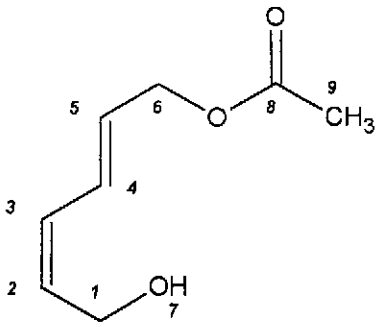
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,11 (s, 3H, H-8), 4,72 (dd, 2H, $J_{6\text{-}5}$=5,7, $J_{6\text{-}4}$=1,4, H-6), 6,18 (dd, 1H, $J_{2\text{-}3}$=15,6, $J_{2\text{-}1}$=7,7, H-2), 6,26 (dt, 1H, $J_{5\text{-}4}$=15,5, $J_{5\text{-}6}$=5,7, H-5), 6,51 (ddd, 1H, $J_{4\text{-}5}$=15,5, $J_{4\text{-}3}$=10,9, $J_{4\text{-}6}$=1,4, H-4), 7,08 (dd, 1H, $J_{3\text{-}2}$=15,6, $J_{3\text{-}4}$=10,9, H-3), 9,58 (d, 1H, $J_{1\text{-}2}$=7,7, H-1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$: 20,7 (C-8), 63,2 (C-6), 129,8 (C-2), 132,1 (C-3), 137,1 (C-4), 149,9 (C-5), 170,1 (C-7), 193,1 (C-1).

(2*E*,4*Z*)-1-Acétoxy-6-hydroxy-hexa-2,4-diène ; 89.

92 (617 mg : 4 mmol : 1 éq.) est placé en solution à −10 °C dans du THF anhydre (8 mL) sous N_2. On ajoute alors par petites portions $NaBH_4$ (151 mg : 4 mmol ; 1 éq.). Après 30 min., et toujours à cette température, on additionne une solution saturée de $NaHCO_3$ (1mL). Après 15 min., la solution est concentrée sous PR, et reprise avec CH_2Cl_2 (80 mL). Lavé avec de l'eau (2×30 mL) puis de la saumure (30 mL), elle est séchée et concentrée sous PR, pour fournir une huile qui est purifiée sur gel de silice (35/1 ; CH_2Cl_2/Et_2O de 85/15 à 75/25). On obtient **89** (597 mg : 3,84 mmol ; *96%*) sous forme d'une huile incolore.

89



$C_8H_{12}O_3$
MM=156,18 g/mol
huile incolore

Rf : 0,47 (CH_2Cl_2/Et_2O 7/3) UV, $KMnO_4$.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=61,52, %H=7,74.
Tr. : %C=61,64, %H=7,56.

IR (film) : 3250 (O-H), 1730 (C=O acétate), 1615 (C=C) et 1240 cm^{-1}.

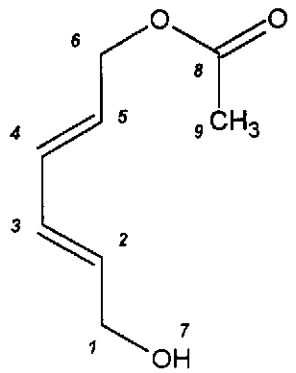
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,09 (s, 3H, H-9), 2,67 (s large, 1H, H-7), 4,34 (d, 2H, J_{1-2}=6,7, H-1), 4,63 (d, 2H, J_{6-5}=6,0, H-6), 5,68 (dt, 1H, $^{cis}J_{2-3}$=11,0, J_{2-1}=6,7, H-2), 5,85 (dt, 1H, $^{trans}J_{5-4}$=15,2, J_{5-6}=6,0, H-5), 6,10 (dd, 1H, J_{3-2}=J_{3-4}=11,0, H-3), 6,58 (dd, 1H, J_{4-5}=15,2, J_{4-3}=11,0, H-4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,8 (C-9), 58,4 (C-1), 64,6 (C-6), 128,2 (C-5), 128,6 (C-4), 129,0 (C-3), 131,2 (C-2), 170,9 (C-8).

(2*Z*,4*Z*)-1-Acétoxy-6-hydroxy-hexa-2,4-diène ; 94.

Selon exactement le même protocole décrit précédemment, **93** (615 mg : 4 mmol ; 1 éq.) fournit **94** (588 mg : 3,76 mmol ; *94%*) sous forme d'une huile incolore.

94



$C_8H_{12}O_3$
MM=156,18 g/mol
huile incolore

Rf : 0,45(CH_2Cl_2/Et_2O 7/3) UV, $KMnO_4$.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=61,52, %H=7,74.
Tr. : %C=61,56, %H=7,65.

IR (film) : 3350 (O-H), 1732 (C=O acétate), 1622 (C=C) et 1196 cm^{-1}.

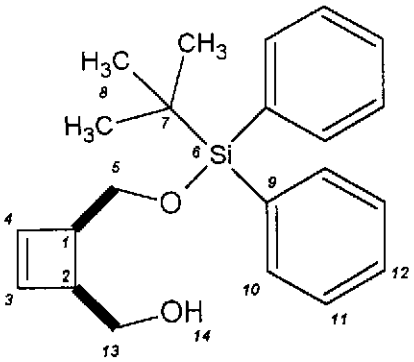
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : .1,73 (s large, 1H, H-7), 2,08 (s, 3H, H-9), 4,20 (d, 2H, $J_{1\text{-}2}$=5,6, H-1), 4,60 (d, 2H, $J_{6\text{-}5}$=6,4, H-6), 5,76 (dt, 1H, $J_{5\text{-}4}$=14,5, $J_{5\text{-}6}$=6,4, H-5), 5,89 (dt, 1H, $J_{2\text{-}3}$=14,8, $J_{2\text{-}1}$=5,6, H-2), 6,24-6,33 (m, 2H, H-3 et H-4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 21, 0 (C-9), 63,1 (C-1), 64, 6 (C-6), 126,8 (C-2), 129,8 (C-5), 133,4 (C-3 ou C-4), 133,6 (C-3 ou C-4), 170,8 (C-8).

(±) *Cis* 4-[(tertiobutyldiphénylsilyl)oxyméthyl)cyclobut-2-ényl]méthanol ; (±)-95^{3f}.

Le diol **22** (400 mg : 3,5 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans du DMF anhydre (14 mL). On ajoute par petite portion à 0°C NaH à 60% dispersé dans de l'huile (175 mg : 4,37 mmol : 1,25 éq.). Après 30 min., le dégagement gazeux ayant cessé, on ajoute le chlorure de tertiobutyldiphénylsilyle (1,01 g : 3,67 ; 1,05 éq.). Après 2h à TA, on ajoute du pentaérythritol (0,1 g). Après 30 min. La solution est concentrée sous PR et reprise avec CH_2Cl_2 (120 mL). Lavée avec de l'eau (3×50 mL), puis de la saumure (50 mL), elle est séchée et concentrée sous PR pour fournir une huile épaisse qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (45/1 ; C_6H_{12} / Et_2O : de 98/2 à 85/15). Après réunion et concentration des fractions, une huile incolore épaisse est obtenue, **(±)-95** (1,04 g : 3,04 mmol ; *87%*).

(±)-95



$C_{22}H_{28}SiO_2$
MM = 342,55 g/mol
Huile incolore

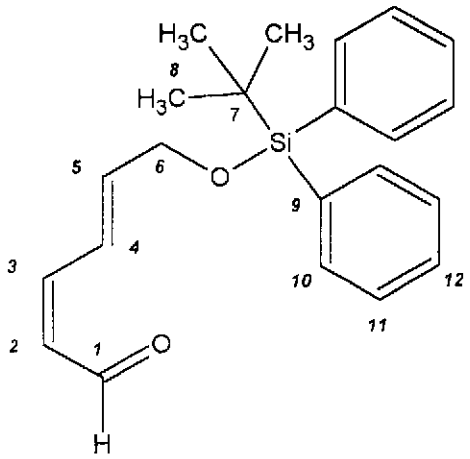
R_f=0,49 (C_6H_{12}/Et_2O 8 /2). UV, $KMnO_4$.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,04 (s, 9H, H-8), 2,84 (s large, 1H, H-14), 3,15 (ddd, 1H, $J_{1\text{-}5}$=9,2, $J_{1\text{-}5}$=7,8, $J_{1\text{-}2}$=3,8, H-2), 3,31 (ddd, 1H, $J_{2\text{-}13}$=9,2, $J_{2\text{-}13}$=7,8, $J_{2\text{-}1}$=3,8, H-2), 3,76-3,81 (m, 4H, H-5 H-13), 5,84 (d, 1H, $J_{3\text{-}4}$=2,8, H-3 ou H-4), 6,01 (d, 1H, $J_{3\text{-}4}$, H-3 ou H-4), 7,35-7,47 (m, 6H, H-10, H-11 et H-12), 7,67 (dd, 4H, $J_{10\text{-}11}$=7,8, $J_{10\text{-}12}$=1,5, H-10).

(2*Z*,4*E*)-6-[(*Tertio*butyldiphénylsilyl)oxy]-2,4-hexadiénal, 97

Le protocole standard d'oxydation de Swern, **Prt. Std. 4** est utilisé avec une légère modification (les 2 lavages avec une solution d'NH_4Cl sont remplacés par 3 lavages supplémentaires avec 50 mL d'eau). **(±)-95** (1,03 g : 3 mmol ; 1 éq.) fournit après le traitement ainsi modifié une huile jaune pâle. Chromatographiée sur colonne de florisil (30/1 ; C_6H_{12}/Et_2O de 99/1 à 90/10), elle fournit une huile incolore, **97** (976 mg : 2,79 mmol ; *93%*).

97



$C_{10}H_{26}SiO_2$
MM = 350,53 g/mol
Huile incolore

Rf : 0,31 (C_6H_{12}/Et_2O : 95/5) UV, $KMnO_4$ (sur plaque de silice)

Analyse élémentaire : Calc. : %C=75,38, %H=7,48.
Tr. : %C=75,51, %H=7,61.

IR (film) : 3022, 2975, 1680 (C=O aldéhyde), 1611 (C=C), 1112 (Si-O).

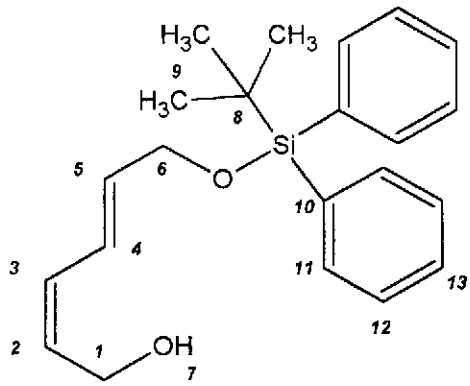
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,09 (s, 9H, H-8), 4,32 (d, 2H, $J_{6\text{-}5}$=5,6, H-6), 5,85 (dd, 1H, $^{cis}J_{2\text{-}3}$=10,9, $J_{2\text{-}1}$=8,1, H-2), 6,19 (dt, 1H, $^{trans}J_{5\text{-}4}$=14,8, $J_{5\text{-}6}$=5,6, H-5), 6,97 (dd, 1H, $J_{3\text{-}4}$=12,0, $^{cis}J_{3\text{-}2}$=10,9, H-3), 7,32-7,47 (m, 6H, H-11 et H-12), 7,68 (d, 4H, $J_{10\text{-}11}$=6,9, H-10), 7,68 (dd, 1H, $^{trans}J_{4\text{-}5}$=14,8, $J_{4\text{-}3}$=12,0, H-4), 10,19 (d, 1H, $J_{1\text{-}2}$=8,1, H-1).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 19,4 (C-8), 26,9 (C-7), 63,7 (C-6), 126,1 (C-2), 127,6 (C-3), 128,2(C-11), 129,9 (C-12), 132,9 (C-9), 135,3 (C-10), 136,1 (C-5), 144,1 (C-3), 191,1 (C-1).

(2*Z*,4*E*)-(*Tertio*butyldiphénylsilyloxyméthyl)hexa-2,4-diénol ; 98[3f].

97 (701 mg : 2 mmol : 1 éq.) est placé en solution à –10 °C dans du THF anhydre (4 mL) sous N_2. On ajoute par petites portions $NaBH_4$ (76 mg : 2 mmol : 1 éq.). Après 30 min., et à cette température, on additionne une solution saturée de $NaHCO_3$ (1 mL). Après 15 min., la solution est concentrée sous PR, et reprise avec CH_2Cl_2 (40 mL). Lavée avec de l'eau (2×10 mL) puis de la saumure (10 mL), elle est séchée et concentrée sous PR, pour fournir une huile qui est purifiée sur gel de silice (35/1 ; CH_2Cl_2/Et_2O de 99/1 à 85/15). On obtient **98** (668 mg : 1,9 mmol : *95%*) sous forme d'une huile incolore.

98



$C_{10}H_{28}SiO_2$
MM = 352,54 g/mol
Huile incolore

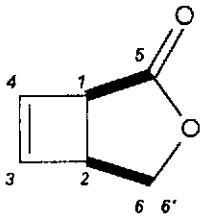
Rf : 0,14 (CH_2Cl_2) UV, $KMnO_4$.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,07 (s, 9H, H-9), 2,32 (s, 1H, H-7), 4,27 (dd, 2H, $J_{6\text{-}5}$=4,7, $J_{6\text{-}4}$=1,7, H-6), 4,30 (dd, 2H, $J_{1\text{-}2}$=6,6, $J_{1\text{-}3}$=5,5, H-1), 5,59 (dtd, 1H, $^{cis}J_{2\text{-}3}$=11,1, $J_{2\text{-}1}$=6,6, $J_{2\text{-}4}$=1,2, H-2), 5,82 (dt, 1H, $^{trans}J_{5\text{-}4}$=15,1, $J_{5\text{-}6}$=4,7, H-5), 6,11 (ddt, 1H, $J_{3\text{-}4}$=11,3, $^{cis}J_{3\text{-}2}$=11,1, $J_{3\text{-}1}$=5,5, H-3), 6,58 (ddtd, 1H, $^{trans}J_{4\text{-}5}$=15,1, $J_{4\text{-}3}$=11,3, $J_{4\text{-}6}$=1,7, $J_{4\text{-}2}$=1,2, H-4), 7,35-7,45 (m, 6H, H-12 et H-13), 7,64-7,71 (m, 4H, H-11).

(±)-*Cis*-3-oxabicyclo[3.2.0]hept-6-èn-2-one, (±)-35

2 (3,0 g : 24,2 mmol ; 1 éq.) est placé en solution dans du THF anhydre (80 mL). Sous atmosphère d'argon et sous agitation, à -70°C, on ajoute $NaBH_4$ (1,88 g : 49,5 mmol ; 2 éq.). Toujours à -70°C, on additionne du méthanol anhydre (10 mL), goutte à goutte (½ h). On continue à agiter à cette température pendant 1 h en laissant remonter la température jusqu'à –50°C. 30 mL d'HCl 1N sont alors ajoutés, suivis de 5 mL d'HCl concentré. On laisse remonter la température sous agitation, puis on évapore les solvants organiques sous PR. On ajoute alors 40 mL d'eau et on extrait avec CH_2Cl_2 (6×60 mL). Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous PR. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (50 / 1 , CH_2Cl_2 / Et_2O : de 9 / 1 à 7 / 3). **(±)-35** est obtenu sous forme d'une huile incolore (2,45 g : 22,3 mmol ; *92%*).

(±)-35



$C_6H_6O_2$
MM=110,11 g/mol
huile incolore

Rf : 0,79 (CH_2Cl_2/Et_2O 7/3) $KMnO_4$.

IR (film) : 3056, 1758, 1560, 1373, 1168 cm^{-1}.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,62 (m, 1H, H-2), 3,66 (d, 1H, $J_{1\text{-}2}$=3,5, H-1), 4,29 (m, 2H, H-6 et H-6'), 6,33 (d, 1H, $J_{6\text{-}7}$=3,0, H-3 ou H-4), 6,37 (d_{AB}, 1H, $J_{6\text{-}7}$=3,0, H-3 ou H-4).

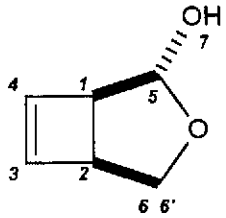
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 41,2 (C-2), 46,5 (C-6), 68,0 (C-1), 139,0 (C-3 ou C-4), 141,5 (C-3 ou C-4), 177,3 (C-5).

(±)-(1*R,2*R**,5*S**)-3-Oxabicyclo[3.2.0]hept-6-èn-2-ol ; (±)-99^{2e}.**

(±)-35 (220 mg : 2,0 mmol ; 1 éq.) est mis en solution dans du THF anhydre (5 mL). Sous agitation et sous argon, la solution est refroidie à -78°C. En 10 min., on ajoute alors le DIBAL-H en solution dans le THF (c=1 M : 2,2 mL : 1,05 éq.). On laisse réagir pendant 1 h à cette température. On hydrolyse ensuite avec 2,3 mL de HCl 1N. On laisse remonter lentement la température à -15°C. On évapore le THF sous PR (une attention toute particulière doit être portée à cette opération : bain à 5°C ; ne pas prolonger le passage sous PR). On ajoute alors 5 mL d'eau glacée et on extrait avec Et_2O (4×20 mL). On sèche sur $MgSO_4$ et on élimine les solvants sous PR (mêmes précautions). L'huile cristallisant partiellement est chromatographiée très rapidement (les solvants et les fractions de chromatographie sont refroidis par un bain de glace) sur gel de silice (50/1, CH_2Cl_2 / Et_2O de 9/1

à 7/3). Après concentration sous PR (mêmes précautions), on recueille **(±)-99** (132 mg : 1,18 mmol ; *59%*) Ce produit est contaminé par 2% de produit aldéhydique diénique.

(±)-99



$C_6H_8O_2$
MM=112,12 g/mol
Cristaux blancs

F= 48-50°C (éther éthylique)

Rf : 0,51 (CH_2Cl_2/Et_2O 7/3) $KMnO_4$.

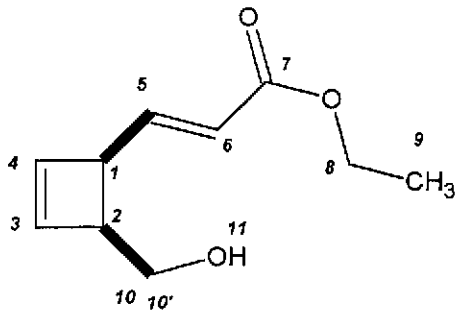
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 2,66 (d, 1H, $J_{7\text{-}5}$=2,4, H-7), 3,34 (d, 1H, $J_{1\text{-}2}$=3,5, H-1), 3.49 (dd, 1H, $J_{2\text{-}1}$=3,5, $J_{2\text{-}6}$=4,9, H-2), 3,77 (d, 1H, $J_{6'\text{-}6}$=9,2, H-6'), 3,83 (dd, 1H, $J_{6\text{-}6'}$=9,2, $J_{6\text{-}2}$=4,9, H-6), 5,34 (d, 1H, $J_{5\text{-}7}$=2,4, H-5), 6,06 (d_{AB}, 1H, J=2,4, H-3 ou H-4), 6,08 (d_{AB}, 1H, J=2,4, H-3 ou H-4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 46,4 (C-2), 54,1 (C-1), 65,2 (C-6), 96,5 (C-5), 137,2 (C-3 ou C-4), 139,3 (C-3 ou C-4).

(±)-(*E*)-3-[*Cis*-4-(hydroxyméthyl)-2-cyclobutényl]-2-propénoate d'éthyle ; (±)-101.

A une solution de **(+)-35** (440 mg : 4 mmol ; 1 éq), dans du THF anhydre (8 mL) refroidi à -78°C sous agitation, on additionne une solution de DiBAL-H (c=1M dans le toluène ; 4,2 mL : 4, 2 mmol ; 1,05 éq.). Après 1 h sous agitation, on ajoute par petites portions $Ph_3P{=}CHCO_2Et$ (4,18 g : 12 mmol ; 3 éq.). La solution est très lentement ramenée à −15°C, puis agitée à cette température pendant 5 j. La solution est ensuite hydrolysée à 0°C par une solution de NH_4Cl saturée (30 mL). La solution est ensuite extraite avec de l'éther (5×30 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec de l'eau (50 mL) puis de la saumure (50 mL). Séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous PR, elles abandonnent une huile jaune pâle qui est purifiée sur gel de silice (45 / 1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O très progressivement de 95/5 à 85/15). **(±)-101** est alors obtenu sous forme d'une huile incolore (541 mg : 2,98 mmol ; *75%*).

(±)-101



$C_{10}H_{14}O_3$
MM=182,21 g/mol
huile incolore

Rf : 0,31 (CH_2Cl_2/Et_2O 7/3) $KMnO_4$

Analyse élémentaire : Calc. : %C=65,91, %H=7,74.
Tr. : %C=66,05, %H=7,62.

IR (film) : 3250 (OH), 1710 (C=O), 1560, 1420, 1170.

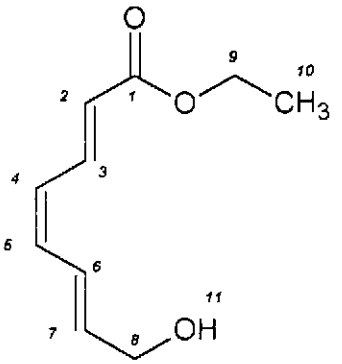
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,23 (t, 3H, $J_{9\text{-}8}$=7,1, H-9), 2,09 (s, 1H, H-11), 3,33 (dddd, $J_{2\text{-}10'}$=8,2, $J_{2\text{-}10}$=5,9, $J_{2\text{-}1}$=4,6, J=0,9, H-2), 3,62 (dd, $J_{10'\text{-}10}$=11,0, $J_{10'\text{-}2}$=8,2, H-10'), 3,69 (dd, $J_{10\text{-}10'}$=11,0, $J_{10\text{-}2}$=5,9, H-10), 3,76 (dddd, $J_{1\text{-}5}$=7,1, $J_{1\text{-}2}$=4,6, $J_{1\text{-}6}$=1,4, $J_{1\text{-}4}$=0,9, H-1), 4,19 (q, 2H, $J_{8\text{-}9}$=7,1, H-8), 5,87 (dd, 1H, $^{trans}J_{6\text{-}5}$=15,6, $J_{6\text{-}1}$=1,4, H-6), 6,20 (dd, $J_{4\text{-}3}$=2,9, $J_{4\text{-}1}$=0,9, H-4), 6,21 (d, $J_{3\text{-}4}$=2,9, H-3), 7,11 (dd, 1H, $^{trans}J_{5\text{-}6}$=15,6, $J_{5\text{-}1}$=7,1, H-5).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 14,2 (C-9), 47,0 (C-2), 50,3 (C-1), 60,3 (C-9), 62,5 (C-10), 122,7 (C-6), 137,8 (C-3), 138,4 (C-4), 147,6 (C-5), 166,7 (C-7).

(2*E*,4*Z*,6*E*)-8-Hydroxy-2,4,6-octatriènoate d'éthyle ; 103.

(±)-101 (181 mg ; 1 mmol ; 1 éq.) est porté au reflux du dichlorométhane (10 mL) pendant 4 j. La solution est ensuite concentrée et purifiée sur gel de silice (50 : 1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O très progressivement de 95/5 à 85 / 15). **103** (110 mg ; 0,61 mmol ; *61%*) est obtenue sous forme d'une huile incolore se solidifiant à –25°C.

103



$C_{10}H_{14}O_3$
MM=182,21 g/mol
huile incolore

Rf : 0,39 (CH_2Cl_2/Et_2O 7/3) UV, $KMnO_4$, AMP.

Analyse élémentaire : Calc. : %C=65,91, %H=7,74.
Tr. : %C=65,98, %H=7,71.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,31 (t, 3H, $J_{10\text{-}9}$=7,1, H-10), 1,74 (s lg, 1H, H-11), 4,23 (q, 2H, $J_{9\text{-}10}$=7,1, H-9), 4,30 (dd, 2H, $J_{8\text{-}7}$=5,4, $J_{8\text{-}6}$=1,1, H-8), 5,90 (dd, 1H, $^{trans}J_{2\text{-}3}$=14,8, $J_{2\text{-}4}$=3,8, H-2), 6,03 ("dt", 1H, $^{trans}J_{7\text{-}6}$=15,0, $J_{7\text{-}8}$=5,4, $J_{7\text{-}5}$=3,6, H-7), 6,10 ("t", 1H, $J_{5\text{-}6}$=11,5, $^{cis}J_{5\text{-}4}$=11,2, $J_{4\text{-}2}$=3,8, H-4),

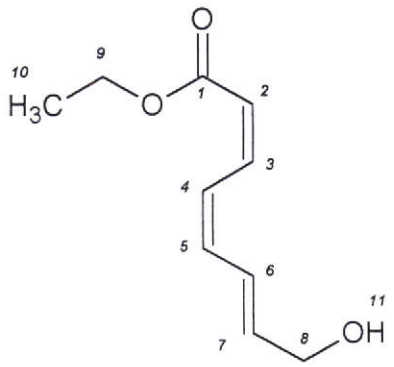
6,33 ("t", 1H, $J_{5\text{-}6}$=11,5, $^{cis}J_{5\text{-}4}$=11,2, $J_{5\text{-}7}$=3,6, $J_{5\text{-}3}$=0,8, H-5), 6,87 ("dd", 1H, $^{trans}J_{6\text{-}7}$=15,0, $J_{6\text{-}5}$=11,5, $J_{6\text{-}4}$=3,1, $J_{6\text{-}8}$=1,1, H-6), 7,75 ("dd", 1H, $^{trans}J_{3\text{-}2}$=14,8, $J_{3\text{-}4}$=11,9, $J_{3\text{-}5}$=0,8, H-3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 14,2 (C-10), 60,3 (C-9), 62,8 (C-8), 121,8 (C-2), 125,1 (C-6), 126,4 (C-4), 136,2 (C-5), 137,1 (C-7), 138,8 (C-3), 167,1 (C-1).

(2*Z*,4*E*,6*Z*)-8-Hydroxy-2,4,6-octatriènoate d'éthyle ; 105.

(±)-101 (179 mg : 1 mmol ; 1 éq.) est porté au reflux du dichlorométhane (8 mL) pendant 5 j en présence de triéthylamine anhydre (2 mL). La solution est ensuite concentrée et purifiée sur gel de silice (50 / 1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O très progressivement de 95/5 à 85 / 15). **103** (105 mg : 0,59 mmol ; *59%*) est obtenu sous forme d'une huile incolore se solidifiant à –25°C, puis **105** (34 mg : 0,19 mmol ; *19%*) partiellement pur (P%=92%).

105



$C_{10}H_{14}O_3$
MM=182,21 g/mol
huile incolore

Rf : 0,36 (CH_2Cl_2/Et_2O 7/3) UV, $KMnO_4$, AMP.

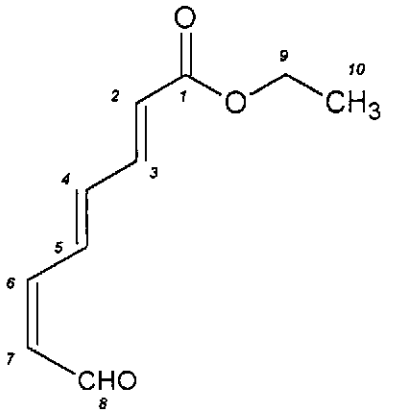
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,30 (t, 3H, $J_{10\text{-}9}$=7,1, H-10), 1,70 (s lg, 1H, H-11), 4,19 (q, 2H, $J_{9\text{-}10}$=7,1, H-9), 4,29 (dd, 2H, $J_{8\text{-}7}$=5,3, $J_{8\text{-}6}$=1,7, H-8), 5,72 (dd, 2H, $^{cis}J_{2\text{-}3}$=11,1, $J_{2\text{-}4}$=2,5, H-2), 6,04 ("td", 1H, $^{trans}J_{7\text{-}6}$=15,0, $J_{7\text{-}8}$=5,3, $J_{7\text{-}5}$=1,1, H-7), 6,36 ("tt", 1H, $J_{5\text{-}6}$=11,6, $^{trans}J_{5\text{-}4}$=10,9, $J_{5\text{-}7}$=1,1, $J_{5\text{-}3}$=0,9, H-5), 6,84 ("dd", 1H, $^{trans}J_{6\text{-}7}$=15,0, $J_{6\text{-}5}$=11,6, $J_{6\text{-}4}$=2,3, $J_{6\text{-}8}$=1,7, H-6), 7,04 ("t", 1H, $J_{3\text{-}4}$=12,3, $^{cis}J_{3\text{-}2}$=11,1, $J_{3\text{-}5}$=0,9, H-3), 7,30 ("t", 1H, $J_{4\text{-}3}$=12,3, $^{cis}J_{4\text{-}5}$=10,9, $J_{4\text{-}2}$=2,5, $J_{4\text{-}6}$=2,3, H-4).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 14,3 (C-10), 53,5 (C-9), 65,9 (C-8), 118,2 (C-2), 124,6 (C-4 ou C-6), 124,5 (C-4 ou C-6), 136,2 (C-5 ou C-7), 137,0 (C-5 ou C-7), 138,2 (C-3), 166,5 (C-1).

(2*E*,4*E*,6*Z*)-8-Oxo-2,4,6-octatriénoate d'éthyle ; 106.

Selon le protocole d'oxydation de Swern, **Prot. Std. 4**, **(±)-101** (91 mg : 0,50 mmol ; 1 éq.) conduit à un mélange de **106** et **107** dans un rapport 82 / 18 sous la forme d'un liquide orangé (85 mg : 0,46 mmol ; *93%*).

106



$C_{10}H_{12}O_3$
MM=180,20 g/mol
huile jaune pale

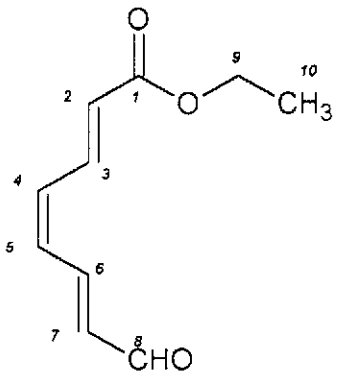
*Signaux caractéristiques de **106** dans un mélange **106 / 107** dans une proportion 82 / 18. **106** s'isomérise très rapidement en diène tous trans.*

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,32 (t, 3H, $J_{10\text{-}9}$=7,2, H-10), 4,24 (q, 2H, $J_{9\text{-}10}$=7,1, H-9), 6,01 (dd, 1H, $J_{7\text{-}8}$=7,7, $^{cis}J_{7\text{-}6}$=11,0, H-7), 6,10 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$=15,4, H-2), 6,65 (ddd, 1H, $^{trans}J_{4\text{-}5}$=14,8, $J_{4\text{-}3}$=11,3, J=0,7, H-4), 6,98 (t, 1H, $^{cis}J_{6\text{-}7}$=$J_{6\text{-}5}$=11,0, H-6), 7,39 (dd, 1H, $^{trans}J_{3\text{-}2}$=15,4, $J_{3\text{-}4}$=11,3, H-3), 7,49 (dd, 1H, $J_{5\text{-}4}$=14,8, $J_{5\text{-}6}$=11,0, H-5), 10,22 (d, 1H, J8-7=7,7, H-8).

(2*E*,4*Z*,6*E*)-8-Oxo-2,4,6-octatriénoate d'éthyle ; 107.

Selon le protocole d'oxydation de Swern, **Prot. Std. 4**, **103** (46 mg : 0,25 mmol ; 1 éq.) conduit à un **107** sous la forme d'un liquide jaune pâle (42 mg : 0,23 mmol ; *93%*).

107



$C_{10}H_{12}O_3$
MM=180,20 g/mol
huile jaune pale

106 s'isomérise très rapidement en diène tous trans.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,21 (t, 3H, $J_{10\text{-}9}$=7,1, H-10), 4,26 (q, 2H, $J_{9\text{-}10}$=7,1, H-9), 6,11 (d, 1H, $^{trans}J_{2\text{-}3}$=15,3, H-2), 6,26 (dd, $^{trans}J_{7\text{-}6}$=14,8, $J_{7\text{-}8}$=7,8, H-7), 6,52 (dd, 1H, $^{trans}J$=15,1, J=11,8, H-4 ou H-5), 6,75 (dd, 1H, $^{trans}J$=15,1, J=11,8, H-4 ou H-5), 7,68 (dd, 1H, $^{trans}J_{3\text{-}2}$=15,1, $J_{3\text{-}4}$=11,8, H-6), 7,80 (dd, 1H, $^{trans}J_{6\text{-}7}$=14,8, $J_{6\text{-}5}$=11,8, H-6), 9,71 (d, 1H, $J_{8\text{-}7}$=7,9, H-8).

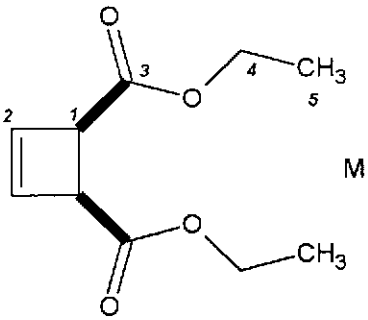
Chapitre V
Cyclobutènes et polymérisation par ouverture de cycle par métathèse : ROMP

Les synthèses de 2, (±)-16, 18, (±)-35 et 28 ont déjà été décrites dans les chapitres précédents.

Cis cyclobut-3-ène dicarboxylate de diéthyle ; 108[3b].

L'anhydride cyclobuténique **2** (1,00 g : 8,06 mmol ; 1 éq.) est additionné à 0°C à une solution d'éthanol anhydre (50 mL) acidifiée par H_2SO_4 (0,1 mL). La solution devenue homogène est ensuite portée à 45°C pendant 17 h. Revenue à TA, puis concentrée sous PR, l'huile est reprise avec CH_2Cl_2 (100 mL) et lavée avec de l'eau (3×50 mL). Séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR, la phase organique libère **108** sous forme d'une huile incolore (1,48 g : 7,48 mmol ; *93%*).

108



$C_{10}H_{14}O_4$
MM=198,21 g/mol
huile incolore

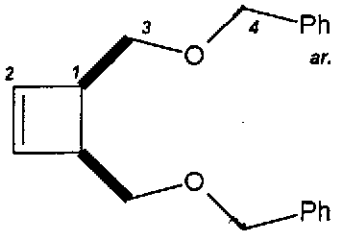
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 1,24 (t, 6H, $J_{5\text{-}4}$=7,1, H-5), 3,94 (s, 2H, H-1), 4,13 (q, $J_{4\text{-}5}$=7,1, H-4), 6,25 (s, 2H, H-2).

Cis 3,4-bis(benzyloxyméthyl)cyclobut-1-ène ; 110.

Nous avons légèrement modifié le mode opératoire de N. Gauvry[3d].

Sous N_2 et à 0°C, on additionne à une solution de diol **22** (0,880 mg : 7,7 mmol ; 1 éq.) dans du DMF anhydre (9 mL), NaH à 60% par petites portions (740 mg : 18,5 mmol ; 2,4 éq.). Après 30 min., le dégagement gazeux ayant cessé, on ajoute le bromure de benzyle (2,2 mL : 18,5 mmol ; 2,4 éq). La solution est agitée à TA pendant 17 h puis on ajoute du pentaérythritol (0,2 g). Après 30 min. supplémentaires, la solution est concentrée sous PR et reprise avec CH_2Cl_2 (100 mL). La phase organique est tour à tour lavée avec de l'eau (3×30 mL) et de la saumure (30 mL) avant d'être séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR. Le résidu huileux est purifié sur gel de silice (30 / 1 ; C_6H_{12} / Et_2O : 20 : 1) pour fournir **110** sous forme d'une huile incolore (2,08 g : 7,1 mmol ; *92%*).

110



$C_{20}H_{22}O_2$
MM=294,39 g/mol
huile incolore

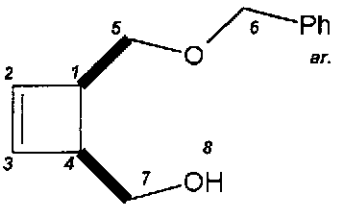
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,25 (m, 2H, H-1), 3,55 (dd, 2H, $J_{4\text{-}4'}$=9,3, $J_{4\text{-}1}$=6,5, H-4), 3,66 (dd, 2H, $J_{4'\text{-}4}$=9,3, $J_{4'\text{-}1}$=6,7, H-4'), 4,48 (m, 4H, H-4), 6,19 (s, 2H, H-2), 7,24-7,37 (m, 10H, H-ar.).

***Cis* 4-benzyloxyméthyl-3-hydroxyméthylcyclobut-1-ène ; (±)-109.**

Nous avons appliqué le mode opératoire de N. Gauvry[3d].

Sous N_2 et à 0°C, on additionne à une solution de diol **24** (0,860 mg ; 7,5 mmol : 1 éq.) dans du DMF anhydre (21 mL), NaH à 60% par petites portions (330 mg ; 8,3 mmol ; 1,1 éq.). Après 30 min., le dégagement gazeux ayant cessé, on ajoute le bromure de benzyle (985 µL: 8,3 mmol : 1,1 éq). La solution est agité à TA pendant 4 h puis on ajoute du méthanol (3 mL). Après 30 min. supplémentaires, la solution est concentrée sous PR et reprise avec CH_2Cl_2 (100 mL). La phase organique est tour à tour lavée avec de l'eau (3 × 30 mL) et de la saumure (30 mL) avant d'être séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR. Le résidu huileux est purifié sur gel de silice (35 / 1 ; C_6H_{12} / Et_2O : 5 / 1) pour fournir **110** sous forme d'une huile incolore (1,36 g : 6,7 mmol ; *89%*).

(±)-109



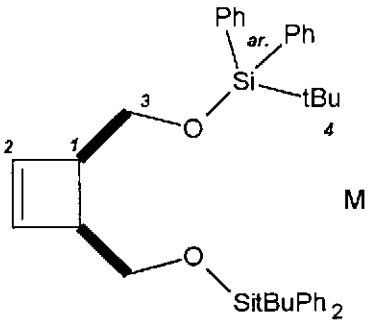
$C_{13}H_{16}O_2$
MM=204,26 g/mol
huile incolore

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 3,24 (m, 1H, H-1 ou H-4), 3,31 (m, 1H, H-1 ou H-4), 3,52 (dd, 1H, J=10,0, J=3,0, H-5 ou H-7), 3,58-3,73 (m, 4H, H-5, 2 H-7 et H-8), 4,56 (m, 2H, H-6), 6,00 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$=2,9, H-2 ou H-3), 6,04 (d, 1H, $J_{2\text{-}3}$=2,9, H-2 ou H-3), 7,28-7,38 (m, 5H, H-ar.).

Cis 3,4-bis(diphényl_tertio_butylsilyloxyméthyl)cyclobut-1-ène ; 96.

Sous N_2 et à 0°C, on additionne à une solution de diol **22** (0,880 mg : 7,7 mmol ; 1 éq.) dans du DMF anhydre (9 mL), NaH à 60% par petites portions (5,08 g : 18,5 mmol ; 2,4 éq.). Après 30 min., le dégagement gazeux ayant cessé, on ajoute le chlorure de *tertio*butyldiphénylsilyle (2,2 g : 18,5 mmol ; 2,4 éq). La solution est agité à TA pendant 27 h puis on ajoute du pentaérythritol (0,2 g). Après 30 min. supplémentaires, la solution est concentré sous PR et reprise avec CH_2Cl_2 (100 mL). La phase organique est tour à tour lavée avec de l'eau (3×30 mL) et de la saumure (30 mL) avant d'être séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous PR. Le résidu huileux est purifié sur gel de silice (30 / 1 ; C_6H_{12} / Et_2O : 20 / 1) pour fournir **96** sous forme d'une huile incolore très épaisse (4,22 g : 7,16 mmol ; *93%*).

96



$C_{38}H_{46}O_2$

MM=590,12 g/mol

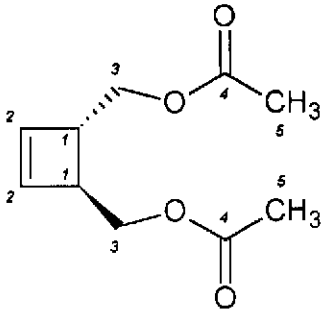
huile incolore épaisse

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 0,98 (s, 18H, H-4), 3,14 (m, 2H, H-1), 3,78-3,88 (m, 4H, H-3), 6,15 (2H, s, H-2), 7,28-7,43 (m, 10H, H-ar.), 7,59-7,67 (m, 10H, H-ar.).

(+) *(1S,4S)* 1,4-Bis(acétyloxyméthyl)cyclobut-2-ène ; (+)-113

Le diol (+)-**14** (300 mg : 2,63 mmol ; 1 éq. , ee=98,2%) est placé en solution dans de la pyridine anhydre (0,5 mL) avec de la DMAP (5 mg). A 0°C et sous agitation on ajoute (en 2 min.) l'anhydride acétique (0,5 mL). L'agitation est poursuivie pendant 3 h à TA, puis on ajoute une solution saturée de $NaHCO_3$. Lorsque le dégagement gazeux cesse, l'huile est transférée dans une ampoule à décanter puis diluée avec une solution saturée de NH_4Cl (10 mL). La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (3×30 mL), et ces dernières réunies sont tour à tour lavée avec de l'eau (20 mL) et enfin de la saumure (20 mL). Séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous PR, l'huile incolore est purifiée sur gel de silice (30 / 1 ; CH_2Cl_2 / Et_2O de 9 / 1 à 8 / 2) pour fournir **(+)-113** sous forme d'un liquide incolore (495 mg : 2,5 mmol ; *95%*).

(+)-113



$C_{10}H_{14}O_4$
MM= 198,22 g/mol
huile incolore

R_f=0,88 (CH_2Cl_2 / Et_2O : 7 / 3).

Analyse élémentaire : Calc. : %C=60,59, %H=7,12.
Tr. : %C=60,52, %H=7,31.

IR (film) : 3022, 2975, 1740 (C=O), 1625 (C=C), 1421.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : .2,06 (s, 6H, H-5), 2,83 (t, 2H, $J_{1\text{-}3}$=6,2, $J_{1\text{-}3'}$=5,8, H-1), 4,14 (dd, 2H, $J_{3\text{-}3'}$=11,3, $J_{3\text{-}1}$=6,2, H-3), 4,18 (dd, 2H, $J_{3'\text{-}3}$=11,3, $J_{3'\text{-}1}$=5,8, H-3'), 6,12 (s, 2H, H-2).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 20,8 (C-5), 45,7 (C-1), 65,8 (C-3), 137,5 (C-2), 171,1 (C-4).

$[\alpha]_{20}^{D}$ = +181 (c=1, $CHCl_3$) ; ee =98,2%.

Les modes opératoires des réactions de polymérisations et les caractérisations spectroscopiques et physicochimiques des polymères obtenus seront fournis dans le mémoire de thèse de Vincent Lapinte.

Références bibliographiques

1. *Publications de l'équipe de M.L. Snapper :*

a) J.A. Tallarico, M.L. Randall, M.L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc*, **1996**, *118 (38)*, 9196-97 ; **b)** J.A. Tallarico, P.B. Bonitetabus Jr., M.L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119 (30)*, 7157-58 ; **c)** M.L. Snapper, J.A. Tallacarico, M.L. Randall, *J. Am. Chem. Soc*, **1997**, *119 (6)*, 1478-79 ; **d)** J. Limanto, M.L Snapper, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6440-41 ; **e)** J.A. Tallacarico, M.L. Randall, M.L. Snapper, *Tetrahedron*, **1997**, *53 (48)*, 16511-20 ; **f)** M.L. Randall, P. C-K. Lo, P.J. Bonitabus, M.L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121 (18)*, 4534-35 ; **g)** J. Limanto, M.L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122 (33)*, 8071-72 **h)** P. C.-K. Lo, M. L. Snapper, *Org. Lett.*, **2001**, *3 (18)*, 2819-21 ; **i)** H.L. Deak, S.S. Stokes, M.L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123 (21)*, 5152-53.

2. *Publications de l'équipe de T.W. Wallace :*

a) S. Ingham, R.W. Turner, T.W. Wallace, *J. Chem. Soc. : Chem. Comm.*, **1985**, 1664-66 ; **b)** R. Hayes, S. Ingham, S.T. Saengchantara, T.W. Wallace, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32 (25)*, 2953-54 ; **c)** F. Binns & al., *Tetrahedron*, **1992**, *48 (3)*, 515-30 ; **d)** K.J. Hodgetts, S.T. Saengchantara, C.J. Wallis, T.W. Wallace, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34 (39)*, 6321-24 ; **e)** K.J. Hodgetts, C. Wallis, T.W. Wallace, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35 (26)*, 4645-48 ; **f)** K.J. Hodgetts, C.J. Wallis, T.W. Wallace, *Synlett*, **1995**, 1235-36 ; **g)** F. Binns & al., *Tetrahedron*, **1996**, *52 (10)*, 3613-58.

3. *Mémoires soutenus à l'Université du Maine sous la direction de F. Huet :*

a) Laurence Mévellec, *"Synthèse d'analogues de nucléosides cyclobutaniques et cyclopropaniques"*, **1995**, *Thèse de doctorat ;* **b)** Marie-Edith Gourdel-Martin, *"Première synthèse d'analogues de nucléosides cyclobuténiques* cis-*disubstitués en position allylique"*, **1996**, *Thèse de doctorat* ; **c)** François-René Alexandre, *" Asymétrisation enzymatique de 2-alkoxyméthylmalonate de dialkyle et de diol-1,3 prochiraux – utilisation pour la synthèse de β-lactones à visée antitumorale "*, **1999**, *Thèse de doctorat* **d)** Noëlle Gauvry, *"Synthèse d'analogues de nucléosides carbocycliques à partir de précurseurs cyclobuténiques"*, **1999**, *Thèse de doctorat* ; **e)** Cyrille Lescop, *"Synthèse d'analogues de nucléosides bicycliques et d'analogues de la 2,4-méthanoproline à partir de cyclobutènes"*, **2000**, *Thèse de doctorat ;* **f)**

Cécile Hubert, " *Synthèse d'analoques de nucléosides cyclobuténiques et diéniques*", **2001**, *Thèse de doctorat*.

4. *Publications de l'équipe de F. Huet :*

a) L. Mévellec, F. Huet, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 13145-54 ; **b)** M.-E. Gourdel Martin, D. Planchenault, F. Huet, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4985-90 ; **c)** L. Mévellec, F. Huet, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7441-44 ; **d)** L. Mévellec, M. Evers, F. Huet, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 15103-16 ; **e)** M.-E. Gourdel-Martin, F. Huet, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37 (43)*, 7745-48 ; **f)** M.-E. Gourdel-Martin, F. Huet, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2166-72 ; **g)** L. Mévellec, F. Huet, *Tetrahedron*, **1997**, *53 (16)*, 5797-5818 ; **h)** M.-E. Gourdel-Martin, C. Comoy, F. Huet, *Tetrahedron :Asymm.*, **1999**, *10*, 403-04 ; **i)** N. Gauvry, C. Comoy, C. Lescop, F. Huet, *Synthesis*, **1999**, 574-76 ; **j)** N. Gauvry, F. Huet, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 1321-28 ; **k)** M.-E. Gourdel-Martin, F. Huet, *Nucléosides et Nucléotides*, **1999**, *18 (4&5)*, 645-48 ; **l)** N. Gauvry, L. Bhat, L. Mévellec, M. Zucco, F. Huet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2717-22 ; **m)** C. Lescop, P.-P. Nguyen Kim, F. Huet, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3057-60 ; **n)** C. Lescop, F. Huet, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2995-3003 ; **o)** C. Pichon, C. Hubert, C. Alexandre, F. Huet, *Tetrahedron :Asymm.*, **2000**, *11*, 2429-34 ; **p)** N. Gauvry, F. Huet, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 583-88 ; **q)** C. Lescop, L. Mévellec, F. Huet, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4187-93 ; **r)** C. Hubert, C. Alexandre, F. Huet, *Tetrahedron*, **2002**, *sous presse*.

5. *Publications de l'équipe de K.N. Houk :*

a) W. Kirmse, N.G. Rondan, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7989-91 ; **b)** N. Rondan, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2099-111 ; **c)** K. Rudolf, D.C. Spellmeyer, K.N. Houk, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3708-10 ; **d)** K.N. Houk & Coll., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53 (9)*, 2125-2127 ; **e)** A.B. Buda, Y. Wang, K.N. Houk, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2264-66 ; **f)** C.W. Jefford, Y. Wang, K.N. Houk, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 856-58 ; **g)** S. Niwayama, K.N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33 (7)*, 883-86 ; **h)** S. Niwayama, K.N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1251-54 ; **i)** S. Niwayama, K.N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *35*, 527-30 ; **j)** S. Niwayama, K.N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *35*, 6201-04 ; **k)** S. Niwayama & al., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61 (8)*, 2813-25 ; **l)** W.R. Dolbier Jr, H. Koroniak, K.N. Houk, C. Sheu, *Acc. Chem. Res.*, **1996**, *29 (10)*, 471-77.

6. *Publications de l'équipe de R. Gandolfi et M. Freccero :*

a) R. Gandolfi, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26 (38)*, 4653-56 ; **b)** R. Gandolfi & Coll., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2123-2125 ; **c)** M. Burdisso, R. Gandolfi, P. Pevarello, A. Rastelelli, *J. Chem. Soc. : Perkin Trans. I*, , **1998**, 753-58 ; **d)** R. Gandolfi & Coll., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3311-21 ; **e)** M. Burdisso, R. Gandolfi, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32 (23)*, 2659-62 ; **f)** M. Freccero, R. Gandolfi, M. Sarzi-Amadé, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 11309-30 ; **g)** M. Freccero, R. Gandolfi, M. Sarzi-Amadé, A. Rastelli, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3853-60.

[7]. ***Couplage entre un alcyne et un alcène***

a) D.C. Owsley, J.J. Bloomfield, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3768-73; **b)** J. Font & Coll., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 6695-97; **c)** R.W. Jordan, W. Tam., *Org. Lett.*, **2001**, *3 (15)*, 2367-70 ; **d)** R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92 (22)*, 6693 ; **e)** S.J. Lee, S.C. Shim, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31 (43)*, 6197-6200 ; **f)** R.N. Warrener, G.M. Elsey, G.I. Pitt, R.A. Russel, *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48 (2)*, 241-60 ; ; **g)** C.L. Bradford, S.A. Fleming, S.C. Ward, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36 (24)*, 4189-92 ; **h)** M. Miesch, G. Mislin, M. Franck-Neumann, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38 (43)*, 7551-54 ; **i)** R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92 (22)*, 6693 ; **j)** K.C. Chao, D. K. Rayabarapu, C.-C. Wang, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66 (26)*, 8804-10.

[8]. ***Fermetures conrotatoires de polyènes conjugués***

a) D.A. Pasto, S.-H. Yang, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54 (15)*, 3444-49 ; **b)** M.E. Squillacote, A. Bergman, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3911-13 ; **c)** G. Mehta, R. Vidya, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66 (21)*, 6913-18 ; **d)** K.B. Cosstick, M.G.B. Drew, A. Gilbert, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1987**, 1867-68.

[9]. ***Fermetures conrotatoires de 2-hydroxypyridines***

a) R.C De Selms, W.R. Schleigh, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3563-66 ; **b)** W.L. Dilling, *Org. Photochem. Synth.*, **1976**, *2*, 5-6 **; c)**Y. Nakamura, T. Kato, Y. Morita, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1025-28 ; **d)** N. Katagiri & al., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1985**, 189-90 ; **e)** T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Org. Lett.*, **2001**, *3 (4)*, 601-03 ; **f)** M. Sato, & al., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27 (50)*, 6091-94.

[10]. ***Fermetures conrotatoires de pyridones***

B.R. Arnold, C.E. Brown, J. Lusztyk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1576-77.

[11]. ***Elimination sur cyclobutanes***

a) M. Ohkita & al., *J. Org. Chem.*, **1990,** *55*, 1506-13 ; **b)** Y. Tobe, K. Kakuichi, Y. Odaira, *Synthesis*, **1993**, 460-62 ; **c)** B.R. Maughon, R.H. Grubbs, *Macromolecules*, **1997**, *30*, 3459-69 ; **d)** J. Delaunay, A. Orliac, J. Simonet, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36 (12)*, 2083-84 ; **e)** Z. Wu, R.H. Grubbs, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 3502-08 ; **f)** E. Gil-Av, J. Shabtai, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29 (2)*, 257-62. ; **g)** M.J Bassindale, P. Hamley, J.P.A. Harrity, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42 (51)*, 9055-57.

[12]. ***Autres méthodes de synthèses de cyclobutènes***

a) W. Kirmse, F. Scheidt, H.-J. Vater, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100,* 3945-46; **b)** K.I. Milburn-Booker & al., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 5875-88 ; **c)** I. Yavari, S. Asghari,

Tetrahedron, **1999**, *55*, 11853-58 ; **d)** A. Barbero & Al., *J.Org. Chem.*, **1998**, *63 (21)*, 7531-33.

13. ***Méthodes hautes températures conduisant directement aux produits d'ouvertures***

a) B.M. Trost, S.A. Godleski, J. Ippen, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4559-64 ; **b)** E. Vogel, *Angew. Chem.*, **1954**, *66*, 640-41 ; **c)** R.A. Aitken & coll., *J. Chem. Soc. : Perkin Trans. I*, **1994**, 1983-89.

14. ***Hydrogénation de cyclobutènes***

a) G. Mehta, K. Srinivas, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4877-80 ; **b)** S. Fietz-Razavian, S. Schulz, I. Dix, P.G. Jones, *Chem. Comm.*, **2001**, 2154-55 ; **c)** A. Quendo, G. Rousseau, *Tetrahedon Lett.*, **1988**, *29 (49)*, 6443-46.

15. B.-K. Le NGuyen, "*Etude de la régio- et stéréosélectivité d'additions électrophiles sur des cyclobutènes 3,4-disubstitués*", **2001**, Rapport d'activité de DEA de chimie du Mans.

16. **a)** M.E. Jung, A.W. Sledeski, *J. Chem. Soc. : Chem. Comm.*, **1993**, 589-91 ; **b)** M.E. Jung, I.D. Trifunovich, A.W. Sledeski, *Heterocycles*, **1993**, *35 (1)*, 273-79.

17. G.A. Jacobs, J.A. Tino, R. Zahler, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6955-58.

18. ***Additions radicalaires***

a) Z. Ferjančić, Ž. Čeković, R.N. Saičić, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2979-2982 ; **b)** N. Legrand, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9815-18.

19. S. Hatayama & *Al.*, *Synlett*, **1992**, *2*, 114-16.

20. ***Les règles de Woodward et Hoffmann***

a) R.B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 395-97 ; **b)** J. Breulet, H.F. Shaeffer III, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 1221-26 ; **c)** R.B. Woodward R. Hoffmann, *Angew. Chem. ; Int. Ed. Engl.*, **1962**, *8*, 781-853.

21. ***Mesure de torquosélectivité de différents groupements en positions allyliques***

a) B.M Trost, P.G. Mc Dougal, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 458-68 ; **b)** E.N. Marvell, *Termal Electrocyclic Reactions*, Academic Press, New York, **1980**, 124-213 ; **c)** T. Durst, L. Breau, *Cyclobutene Ring Opening Reactions, In Comprehensive Organic Synthesis*, Eds Pergamon Press : Oxford, **1991**, *5 (6.1)*, 675-697 ; **d)** M.J. Curry, I.D.R. Stevens, *J. Chem. Soc. ; Perkin Trans. 1*, **1980**, 1381 ; **e)** N. Trong Anh, *Orbitales frontières, Manuel pratique*, Savoir Actuel, EDP Sciences,**1995**, 112-18 & 186-86.

22. A Tubul, M. Santelli, *Tetrahedron*, **1998**, *44*, 3975.

23. ***Généralités sur la métathèse***

a) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3012-43 ; **b)** D. Reyx, *La réaction de métathèse en chimie macromoléculaire, Initiation à la chimie et physicochimie macromoléculaire*, GFP Editeur, **1996**, 11, 155.

24. ***Généralités sur la ROMP***

a) D. Reyx, La réaction de métathèse en chimie macromoléculaire, Initiation à la chimie et physicochimie macromoléculaire, GFP Editeur, **1996**, 11, 155 ; **b)** K.J. Ivin, "Olefin Metathesis", Academic Press, **1993 ; c)** G. Natta & Coll., *Makromol. Chem.*, **1962**, *69*, 163 ; **d)** S. Kanaoka, R.H. Grubbs, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 7248; **e)** R.R. Schrock, *J. Organometal. Chem*, **1986**, *30*, 249 ; **f)** C. Fraser, R.H. Grubbs, *Macromolécule*, **1995**, *28*, 7248.

25. ***ROMP de composés cyclobuténiques***

a) K.J. Ivin, J.C. Mol, *"Olefin Metathesis and metathesis polymerisation"*, **1997,** Academic Press ; **b)** B.R. Maughon, M. Weck, B. Mohr, R.H. Grubbs, *Macromolécules*, **1997**, *30*, 257- ; **c)** B.R. Maughon, M. Weck, B. Mohr, R.H. Grubbs, *Macromolécules*,**1997**, *30*, 3459 ; **d)** M.G. Perrott, M.B. Novak, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 3492 ; **e)** M.G. Perrott, M.B. Novak, *Macromolecules*, **1996**, *29*, 1817 ; **f)** Z. Wu, R.H. Grubbs, *Macromolecules*, **1995**, *28*, 3502 ;

26. a) J. Desbrosses, *Synthèse et polymérisation par métathèse de monomères optiquement actifs*, rapport d'activité de DEA, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, **1996** ; **b)** V. Montembault, J. Desbrosses, I. Campistron, D. Reyx, *Macromol. Chem. Phys.*, **2000**, *201*, 973-79.

27. I. Harvey, D.H.G. Crout, *Tetrahedron: Asymm.*, **1993**, *4*, 807-12.

28. ***Préparation de l'acide aconique et dérivés***

a) E. Lattmann, H.M.R. Hoffmann, *Synthesis*, **1996**, 155-63 ; **b)** J. Schröer, P. Welzel, *Tetrahedron*, **1994**, *50 (23)*, 6839-58 ; **c)** R.T. LaLonde, H. Perakyla, M.P. Hayes, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2847-55.

29. C.A. Kingsburry, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33 (8)*, 3247-52.

30. K.J.V. Bhaskar, M. Periasamy, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5964-65.

31. S.I. Miller, R.N. Noyes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 629-36.

32. M. Iyoda, A. Sakaitani, M. Oda, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3719-22.

33. S.R. Ghorpade, R.K. Kharul, R.R. Joshi, U.R. Kalkote, T. Ravindranathan, *Tetrahedron :Asymm.*, **1999**, *10*, 891-99.

34. A. Arboré, *"Préparation de sulfoxydes allyliques optiquement purs"*, **2000**, Rapport d'activité de DEA de chimie fine de Rennes 1.

35. ***Dérivés de l'acide lactique utilisables comme réactif pour RMN***

a) A. Heumann, R. Faure, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1276-79 et références citées ; **b)** G. Cahiez, E. Metais, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6449-52 ; **c)** A, Mosand & al. *Journal of Hight Resolution Chromatographiy and Chromatographie Communication*, **1987**, *10*, 67-70.

36. J.-M. Séco, E. Quiñoá, R. Riguiera, *Tetrahedron : Asymm.*, **2001**, *12 (21)*, 2015-25.

37. ***Réactions enzymatiques***

a) R. Azerad, Bull. Soc. Chim. Fr., **1995**, 132, 17-51 ; **b)** E.J. Brown, J.-F. Biellmann, "Catalyse enzymatique" ,**1992**, "Technique de l'ingénieur, traité génie et procédé chimiques", 1-12 ; **c)** C.-H. Wong, G.M. Withdsides, *"Enzymes in Synthetic Organic Chemistry"*, *Tetrahedron Chemistry Serie*, **1999**, *Vol. 12*, Pergamon ; **d)** E. Schoffers, A. Golebiowski, C.R. Johnson, *Tetrahedron*, **1996**, *52 (11)*, 3769-3826 ;

38. ***Sites actif d'enzymes : cristallisation, modélisation et rationalisation***

a) E.J. Toone, J.B. Jones, *Tetrahedron : Asymm.*, **1991**, *2*, 1040-1052 ; **b)** E.J. Toone, , M.J. Werth, J.B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4046-52 ; **c)** L. Provencher, J.B. Jones, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2729-32 ; **d)** Z.-F. Xie, H. Suemune, K. Sakai, *Tatrahedron : Asymm.*, **1993**, *4*, 973-80 ; **e)** A.N.E. Weissfloch, R.J. Kazlauska, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6959-69.

39. **a)** W. Boland, C. Fröβl, M. Lorenz, *Synthesis*, **1991**, 1049-72; **b)** M. Degueil-Castaing, B. De Jeso, S. Douillard, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 953-54 ; **c)** K. Faber, S. Riva, *Synthesis*, **1992**, 895-910 ; **d)** Y. Terao, M. Murata, K. Achira, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *29*, 5173.

40. D. Fabbri, G. Delogu, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60 (20)*, 6599-6601.

41. A.M. Uyehara & al., *Chem. Lett.*, **1983**, *71*, 1121-24.

42. K.C. Nicolaou & Coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9313-9323 et informations complémentaires disponible sur http://pubs.acs.org.(40 p).

43. J.-J. Brunet, A. Herbowski, D. Neibecker, *Synth. Comm.*, **1996**, *26 (3)*, 483-93.

44. **a)** A. Misumi & al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107 (11)*, 3343-45 ; **b)** K. Furuta, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *Org. Synth.*, *67*, 76-85.

45. ***Catalyse asymétrique***

a) L. Haughton, J.M.J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 2645-58 ; **b)** T. Iida & al., *Angew. Chem. International Ed.*, **1998**, *37*, 2223-26 ; **c)** H. Becker, M.A. Soler, K.M. Sharpless, *Tetrahedron*, **1995**, *51 (5)*, 1375-76 ; **d)** U. Hengartner & al., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44 (22)*, 3741-46 ; **e)** M. Hayashi & al., *Tetrahedron :Asymm.*, **1998**, *9*, 1863-66 ; **f)** T. Inoue & al., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36 (9)*, 1479-82 ; **g)** T. Morimoto, N. Nakajima, K. Achiwa, *Tetrahedron :Asymm.*, **1995**, *6 (1)*, 75-78 ; **h)** W. Hu, C.-C. Chen, G. Xue, A.S.C. Chan,

Tetrahedron :Asymm., **1998**, *9*, 4183-92 ; **i)** H. Doucet & al., *Angew. Chem. International Ed.*, **1998**, *37*, 1703-07 ; **j)** S.-I. Muruhashi & al., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3292-3303 ; **k)** M.-J. Jin, J.-A. Jung, S.-H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5197-98 ; **l)** B.M. Trost, C.B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 3671-86 ; **m)** B.M. Trost, C.B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 3687-96 ; **n)** Y. Okuyama, H. Nakano, H. Hongo, *Tetrahedron :Asymm.*, **2000**, *11*, 1193-98 ; **o)** S. Superchi, M.I. Donnoli, C. Rosini, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *38*, 8541-8544 ; **p)** H. Schäfer, D. Seebach, *Tetrahedron*, **1995**, *51 (8)*, 2305-24 ; **q)** M. Kanai, Y. Nakagawa, K. Tomioka, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3843-54 ; **r)** T. Inoue & al., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36 (9)*, 1479-82 ; **s)** M. Takahashi, K. Ogasawara, *Tetrahedron :Asymm.*, **1997**, *8*, 3125-3130 ; H.W. Yang, D. Romo, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 2877-80 ; **t)** M.D. Miquel-Serrano & al., *Tetrahedron :Asymm.*, **1999**, *10*, 4463-67.

46. ***Réduction asymétrique des par hydrures modifiés***

a) Antoine Lézé, *"Réduction asymétrique de cétones prochirales"*, **1995**, *Thèse de doctorat de l'Université du Maine* ; **b)** E. Brown, A. Lézé, J. Touet, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4309-10 ; **c)** A.A. Bothner-By, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 846 ; **d)** S. Yamagushi, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1870-77 ; **e)** O. Cervinka, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1965**, *30*, 1684-92 ; **f)** R. Noyori & *al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3120-31 ; **g)** R. Noyori & *al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6709-16 ; **h)** R. Noyori & *al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6717-25 ; **i)** N. Srivastava & *al.*, *J. Chem. Soc. : Chem. Comm.*, **1992**, *101*, 494-96.

47. ***Additions asymétriques de zinciques sur des organométalliques***

a) L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 757-824 ; **b)** J.C. Carretero & coll., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1346-53; **c)** D. Seebach & al., *Helvetica Chim. Act.*, **1992**, *75*, 2171-84 ; **d)** J.L. von dem Bussche-Uünnefeld, D. Seebach, *Tetrahedron*, **1992**, *48 (27)*, 5719-30 ; **e)** D. Seebach, *Tetrahedron*, **1994**, *50 (15)*, 4358-84 ; **f)** B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron*, **1994**, *50 (25)*, 7473-84 ; **g)** B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron*, **1994**, *50 (20)*, 6117-28 ; **h)** D. Seebach, R.E. Marti, T. Hintermann, *Helv. Chim. Act.*, **1996**, *79*, 1710-40 ; **i)** K.Soaï ; *Conférence Palaiseau, JCO 2002*, **sept. 2001**.

48. H.B. Kagan, *Synlett*, **2001**, 888-899.

49. ***Catalyse asymétrique de réaction de Diels et Alder***

a) A. Ketter, G. Glashsl, R. Hermann, *J. Chem. Res.*, **1990**, 278-79 ; **b)** J. Bao, W.D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115 (9)*, 3814-15 ; **c)** D.P. Heller & al., *J. Am; Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10551-52 ; **d)** T. Saito, K. Takekawa, J.-I. Nishimura, M. Kawamura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1997**, 2957-59.

50. I.Y. Ito & *al.*, *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77(8)*, 2071-2110.

51. A.F. Jacobine & al., *J. Appl. Polym. Sc.*, **1992**, *45*, 471-485.

52. M. Nakazaki, K. Naemura, H. Kadowaki, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41 (23)*, 3725-30.

53. a) M.E. Gourdel-Martin, *"Etude de la spécificité de certaines enzymes à travers des réactions de biotransformation et des méthodes de modélisation moléculaires. Substrats : dérives diéniques (Z,E) difonctionnalisés achiraux"*, **1997**, projet de recherche en vue d'une demande de bourse auprès de l'EMBO ; **b)** Damien Chauvat, *"Etude de la sélectivité de réactions enzymatiques sur des composés diéniques Z,E, application à la synthèse de phéromones"*, **1998**, Rapport d'activité de DEA de chimie fine de Nantes.

54. J. Tsuii, H. Takayanagi, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 641-44.

55. K. Faber, S. Riva, *Synthesis*, **1992**, 895-910.

56. C.B. Barette, M.S.J. Dallas, F.B. Badley, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1963**, *40*, 580-84.

57. R.A. Johnson, K.B. Sharpless, *Comp. Org. Syn.*, **1991**, *7*, 389-436.

58. J. Lebreton, V. Alphand, R. Furstnoss, *Tetrahedron*, **1997**, *53 (1)*, 145-60.

59. a) Vincent Lapinte, *Thèse de doctorat de l'Université du Maine*, **1999-2002** ; **b)** Halima Hakkou, *"Synthèse de cyclobutènes disubstitués en position allylique par des fonctions carboxylates en vue de leur polymérisation par ouverture de cycle par métathèse"*, **2001**, Rapport d'activité de DEA de chimie du Mans ; **c)** Pierre de Frémont, *"Synthèse et polymérisation par ouverture de cycle par métathèse de dérivés cyclobuténiques porteurs de groupements hydroxyméthyles protégés en positions allyliques"*, **2001**, Rapport de stage de maîtrise chimie du Mans ; **d)** Patrick Daubias, *"Polymérisation par métathèse de cycles tendus et caractérisation physicochimiques"*, **2001**, Rapport de stage de maîtrise chimie du Mans.

60. K.J. Ivin, G. Lapienis, J.J. Rooney, *Polymer.*, **1980**, *21*, 367-69.

61. J. Louie, C.W. Bielawski, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123 (45)*, 11312-13.

62. D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, *"Purification of laboratory Chemical"*, Pergamon Press, *3ème édition.*

63. F. Arndt, *Organic Syntheses, Collective Volume*, **1943**, *2*, 461-464.

64. R.A. Laursen, W.-C. Shen, K. G. Zahka, *J. Med. Chem.*, **1971**, *14 (7)*, 619-21.

65. F. Fukunishi & al. ; *J. Org. Chem.*, **1975**, *40 (5)*, 628-32.

66. S.W. Pelletier & al., *Tetrahedron*, **1975**, *31 (15)*, 1659-65.

67. J.B. Jones & Coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104 (17)*, 4659-65.

68. a) G. Sabbioni, M.L. Shea, J.B. Jones, *J. Chem Soc. : Chem. Comm.*, **1984**, 579-80 ; **b)** G. Sabbioni, J.B. Jones, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52 (20)*, 4564-70.

69. D. Seebach & Coll., *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77 (8)*, 2071-2110.

70. a) M. Nakazaki & al., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41 (23)*, 3725-30 ; **b)** M. Nakazaki & al., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43 (26)*, 4947-51 ;

71. S. Chang, N.H. Lee, E.N. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58 (25)*, 6939-41.

Résumé

La contribution principale de ce travail se situe dans la synthèse de nouveaux composés cyclobuténiques, et leurs utilisations en chimie organique.

Une partie essentielle de cette étude a été la création d'une bibliothèque de 12 ligands cyclobuténiques et cyclobutaniques. La synthèse de tous ces composés peut être réalisée en partant de l'anhydride cyclobuténique. Ces méthodes de préparation incluent une étape d'acylation enzymatique de diol *méso* menée à basse température. Nous proposons également une alternative plus rapide à la synthèse des diols cyclobutaniques de symétrie C2 passant par un dédoublement chimique du diacide *trans* cyclobutanique racémique.

Certains de ces diols ont été testés dans des réactions de catalyse asymétrique. Les excès énantiomériques parfois importants (ee=89%) montrent le potentiel de ces molécules en synthèse asymétrique.

Dans une autre partie de ce travail, nous avons préparé 3 monoacétates diéniques. Le succès rencontré nous a amenés à étudier la synthèse de triènes par ouverture conrotatoire d'alkylidènecyclobutènes. Nous avons ainsi examiné la torquosélectivité de nouveaux groupements.

Dans le dernier volet de notre travail, nous avons étudié l'influence des groupements en positions allyliques sur la polymérisation par métathèse de ce type de cyclène. En collaboration, nous avons mis en évidence 3 nouveaux monomères et préparé un polymère optiquement actif.

Ainsi, nous avons mis en évidence le potentiel synthétique très vaste et important des composés cyclobuténiques en améliorant le pool chiral et la compréhension des phénomènes d'ouvertures que ce soit par un processus thermique ou par métathèse.

Mots clés :

Cyclobutènes

Cyclobutanes

Acylations enzymatiques

Synthèse asymétrique

Ligands chiraux

Polyènes

Torquosélectivité

Métathèse

Abstract

The main contribution of this work is the synthesis of new cyclobutene compounds, and their applications in organic chemistry.

The most important part of this work was to elaborate of 12 cyclobutene or cyclobutane ligands. Cyclobutene anhydride can be the starting material of their syntheses. In this case, the enzymatic acylation of *meso* diol was carried out at low temperature. Alternatively some of these ligands can be prepared more easily starting from the cyclobutane diacide wich was subjected to a resolution step.

Some of these molecules were used as chiral ligand in asymmetric catalysis. The enantiomeric excesses were up to 89% which showed the interest of these molecules.

The second area was the synthesis of 3 dienic monoacétates. Then the strategy was applied to the synthesis of trienes by conrotatory thermal ring opening of alkylidenecyclobutenes. We examined the torquoselectivity of new substituants.

Finally, we studied the influence of allylic substituants in ring opening metathesis polymerisation of this type of cyclene. Collaborating with another team, 3 new monomers were prepared and we succeded in preparing an optically active polymer.

Throughout this work, we print out the great interest of cyclobutène compound in the field of organic chemistry. We could extend the chiral pool and the knowledge on ring-opening of cyclobutènes either thermally or by metathesis.

Key Words :

Cyclobutenes

Cyclobutanes

Enzymatic acylations

Asymetric Synthesis

Chiral ligands

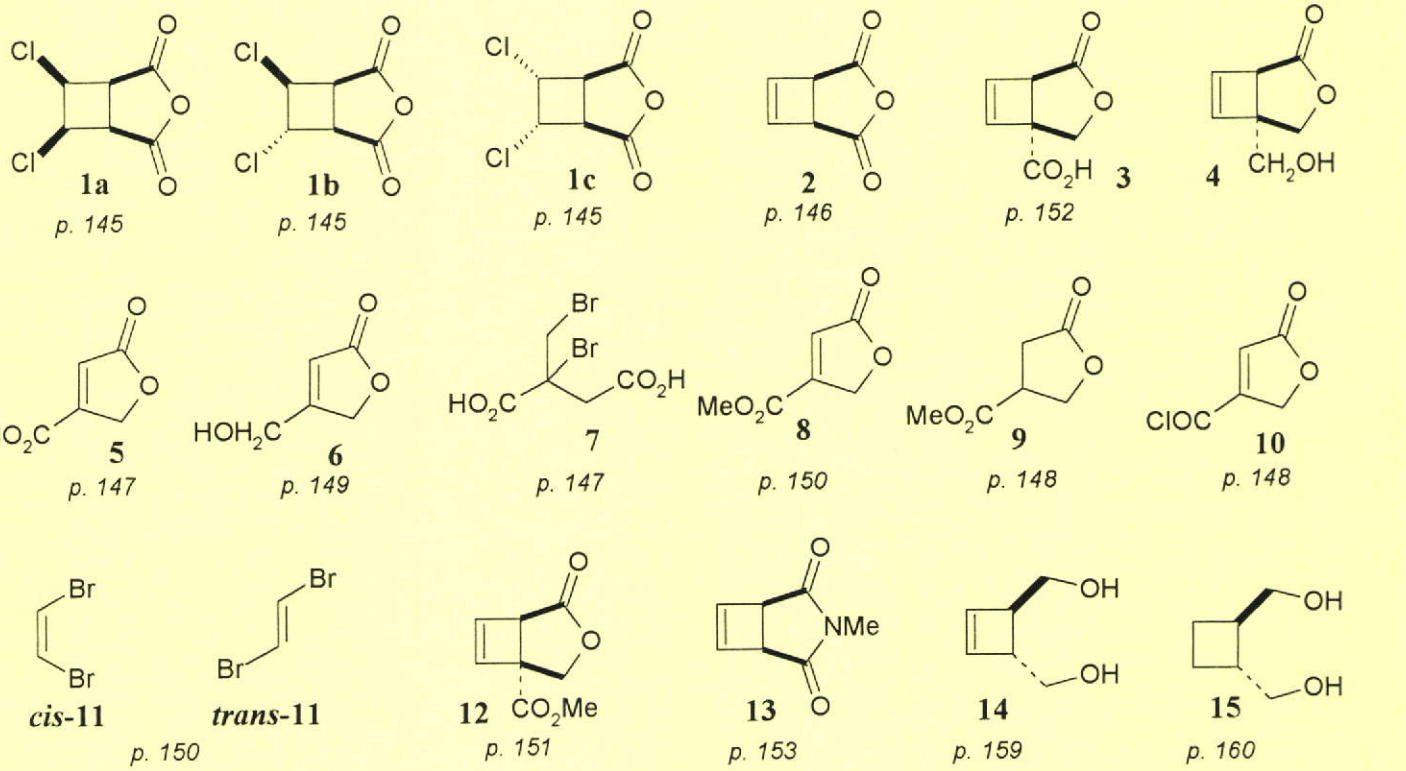
Polyenes

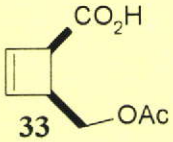
Torquoselectivity

Metathesis

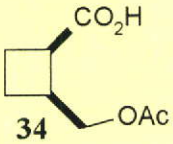
Table des molécules

Liste des molécules synthétisées au cours de ce travail. Les numéros en italiques se réfèrent à la page de la partie expérimentale où elles sont décrites.

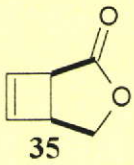




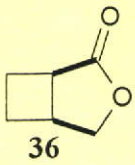
33
p. 169



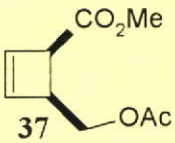
34
p. 170



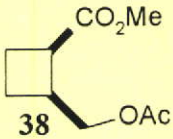
35
p. 172 & p.217



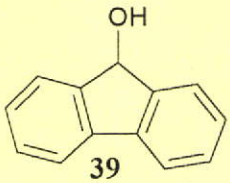
36
p. 173



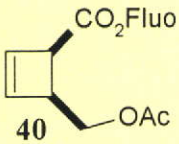
37
p. 171



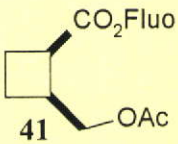
38
p. 171



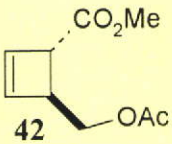
39
p. 175



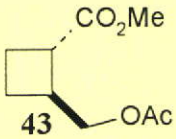
40
p. 176



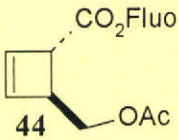
41
p. 178



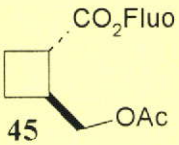
42
p. 174



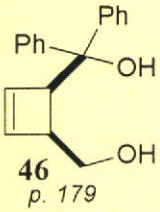
43
p. 174



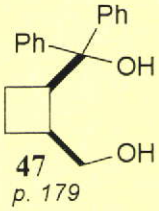
44
p. 177



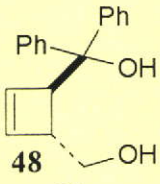
45



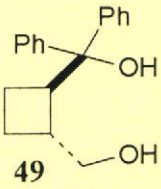
46
p. 179



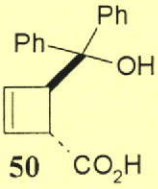
47
p. 179



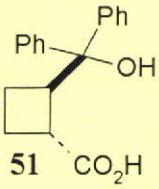
48
p. 180



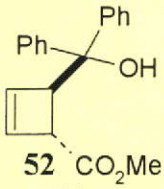
49
p. 181



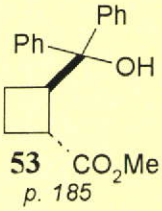
50
p. 182



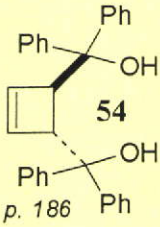
51
p. 183



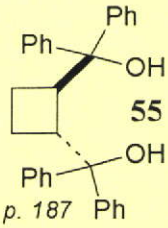
52
p. 184



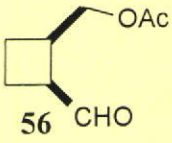
53
p. 185



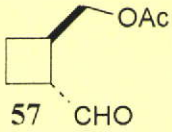
54
p. 186



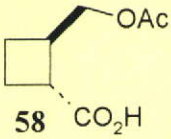
55
p. 187



56
p. 195

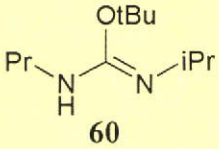


57
p. 196

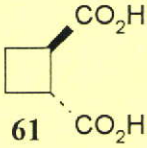


58
p. 197

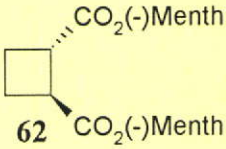
59
p. 141



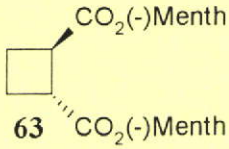
60



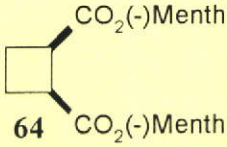
61
p. 193



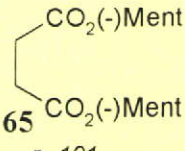
62
p. 192 & p.194



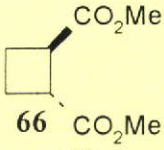
63
p. 192



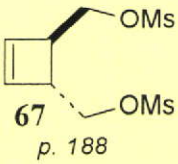
64



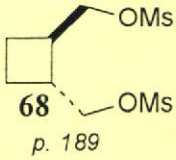
65
p. 191



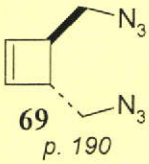
66
p. 195



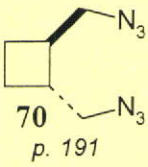
67
p. 188



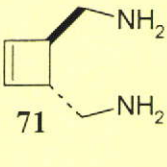
68
p. 189



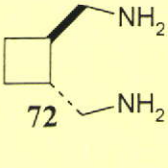
69
p. 190



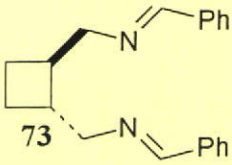
70
p. 191



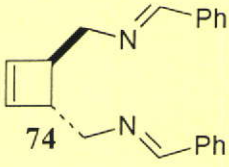
71



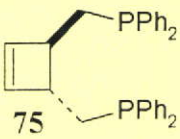
72



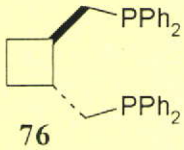
73



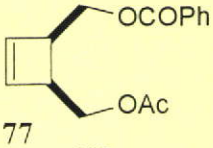
74



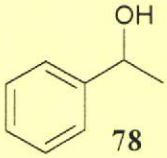
75



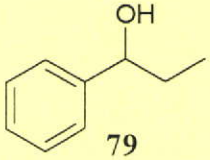
76



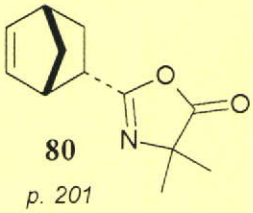
77
p. 165



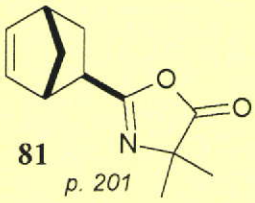
78
p. 199



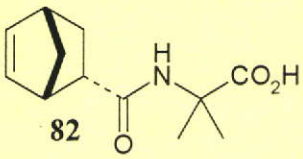
79
p. 200



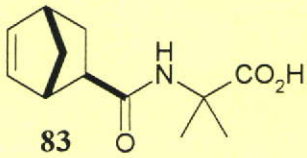
80
p. 201



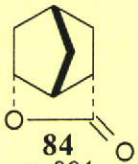
81 *p. 201*



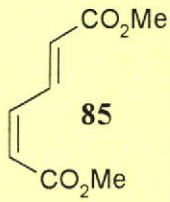
82



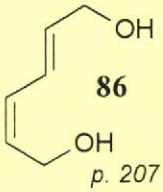
83



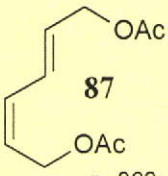
84 *p. 204*



85

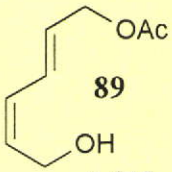


86 *p. 207*

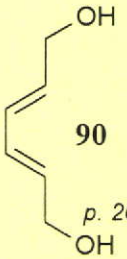


87 *p. 209*

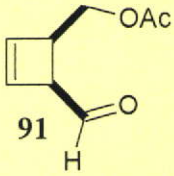
88 *p. 208*



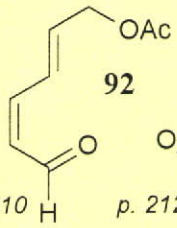
89 *p. 213*



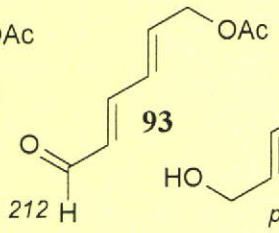
90 *p. 208*



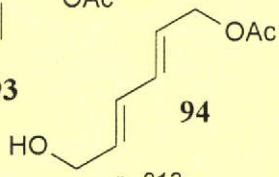
91 *p. 210*



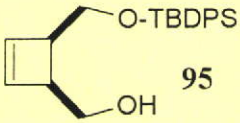
92 *p. 210*



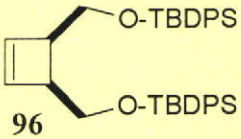
93 *p. 212*



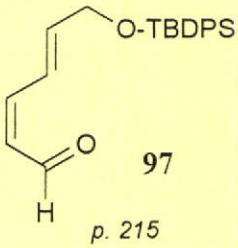
94 *p. 213*



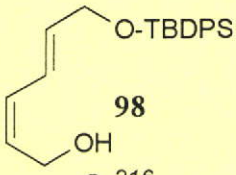
95 *p. 214*



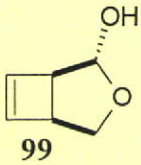
96 *p. 225*



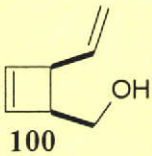
97 *p. 215*



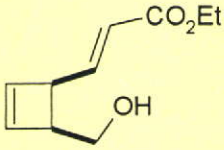
98 *p. 216*



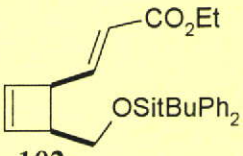
99 *p. 217*



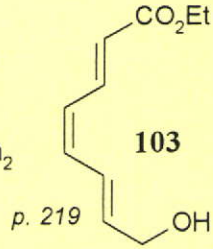
100



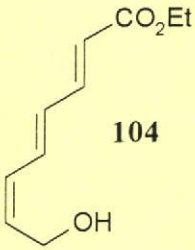
101 *p. 218*



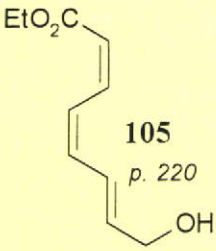
102



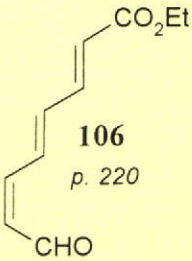
103 *p. 219*



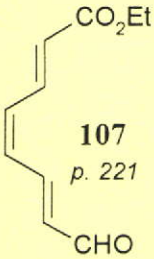
104



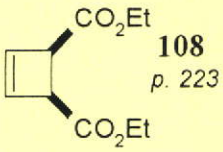
105 *p. 220*



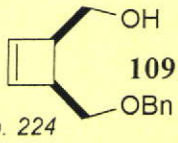
106 *p. 220*



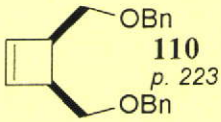
107 *p. 221*



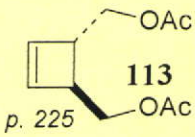
108 *p. 223*



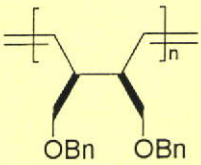
109 *p. 224*



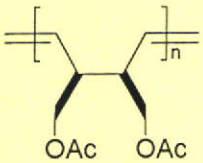
110 *p. 223*



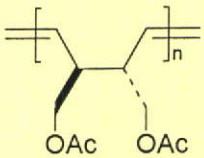
113 *p. 225*



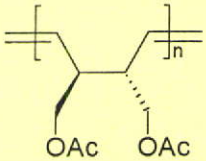
111



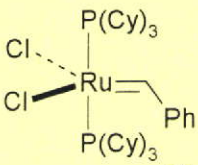
112



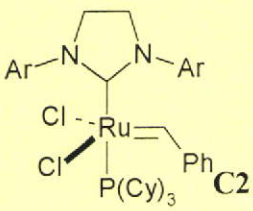
114



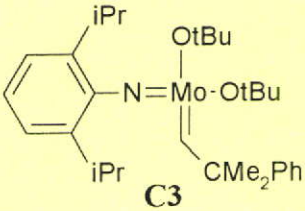
115



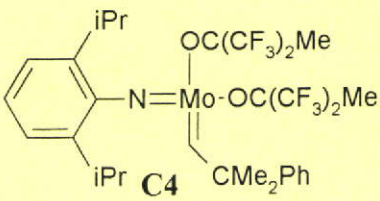
C1



C2



C3



C4