

2m11.2875.2

Université de Montréal

*Utilisation d'acides de Lewis comme
auxiliaires chiraux dans les réactions
de photocycloaddition [2+2]*

par

Catherine Gagnon

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M. Sc.)
en chimie

Décembre, 2000

© Catherine Gagnon, 2000



QD

3

154

2001

v. 027

Identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

*Utilisation d'acides de Lewis comme
auxiliaires chiraux dans les réactions
de photocycloaddition [2+2]*

présenté par :

Catherine Gagnon

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Hermann Dugas : Président du jury

Richard Giasson : Directeur de recherche

Jeffrey Keillor : Membre du jury

Mémoire accepté le _____

Sommaire

Ce mémoire présente des études visant le développement de réactions de photocycloaddition [2+2] régio- et stéréosélective utilisant un acide de Lewis chiral pour lier les deux espèces réactives, soit un alcool allylique et une énone cyclique.

Divers auxiliaires chiraux de type allyloxydioxaborolane ont été synthétisés en utilisant comme ligands le R-binaphtol et le R,R-(+)-diisopropyltartrate. Leurs synthèses ont été effectuées par des méthodes connues, donnant des rendements quantitatifs. L'utilisation de ligand binaphtol s'est avéré infructueuse. Le ligand tartrate a par contre permis d'obtenir les produits de photocycloadditions lorsque utilisé en absence de solvant.

L'irradiation du complexe d'alcool allylique en présence de différentes énonnes a permis d'obtenir le complexe tête-à-queue de stéréochimie *exo* avec des rendements allant de 40 à 55%. Dans le cas des énonnes encombrées, le régioisomère tête-à-tête est observé mais la sélectivité faciale est toujours de type *exo*. Des résultats similaires sont obtenus lorsque différents auxiliaires chiraux dérivés d'alcools allyliques sont irradiés en présence de cyclohexénone. En effet, le produit majoritairement obtenu est toujours de l'isomère tête-à-queue de stéréochimie *exo*. Dans le cas des alcools allyliques où l'isomérisation est possible, un mélange d'isomère *cis* et *trans* est obtenu.

La synthèse d'un substrat permettant la photocycloaddition intramoléculaire a été réalisée, mais l'irradiation de l'espèce complexée correspondante n'a donné aucune réaction, le produit de photocycloaddition n'a pas été obtenu.

Les résultats obtenus sont donc opposés à ceux pressentis dans l'hypothèse de départ. Ceci nous porte à croire que la complexation n'a pas lieu ou, si elle est présente, qu'elle inhibe la réaction en jouant sur les propriétés photophysiques de l'énone. La réaction intramoléculaire semble confirmer cette dernière hypothèse. C'est donc les facteurs stériques qui contrôlent la réaction lorsqu'il y a absence de complexation.

Table des matières

Sommaire	I
Table des matières	II
Liste des figures	V
Liste des schémas	VI
Liste des tableaux	VIII
Liste des abréviations	IX
Remerciements	XI
Chapitre 1 : Introduction	1
1.1 Photochimie	1
1.2 Historique des réactions de photocycloaddition [2+2]	1
1.3 Utilisation de la photocycloaddition [2+2] dans la synthèse de produits naturels	2
1.4 Mécanisme proposé pour la photocycloaddition	4
1.5 Photocycloaddition intermoléculaire	8
1.5.1 Contrôle de la régiosélectivité	8
1.5.2 Contrôle de la stéréosélectivité	10
1.6 Photocycloaddition intramoléculaire	16
1.6.1 Contrôle de la régiosélectivité	16
1.6.2 Contrôle de la stéréosélectivité	17
1.7 Réactions compétitives de la photocycloaddition [2+2]	20
1.8 Photocycloaddition et les acides de Lewis	22
1.9 Photocycloaddition des siloxanes	27
1.10 Développement du projet	29

Chapitre 2 : Complexes chiraux d'acides de Lewis	30
2.1 Introduction	30
2.2 L'acide de Lewis : Bore	30
2.3 Premier ligand : Binaphtol	31
2.4 Synthèse d'acide de Lewis chiral : Binaphtol	34
2.5 Deuxième ligand : Dérivé d'acide tartrique	38
2.6 Synthèse d'acide de Lewis chiral : Dérivé d'acide tartrique	41
Chapitre 3 : Étude de la réaction intermoléculaire de photocycloaddition [2+2]	43
3.1 Introduction	43
3.2 Étude de la réaction de photocycloaddition en milieu dilué	43
3.2.1 <i>Photocycloaddition avec utilisation de l'auxiliaire binaphtol</i>	43
3.2.2 <i>Photocycloaddition avec utilisation de l'auxiliaire diisopropyltartrate</i>	46
3.3 Étude de la réaction de photocycloaddition en absence de solvant	50
3.3.1 <i>Optimisation des conditions</i>	50
3.3.2 <i>Photocycloaddition de différentes énones cycliques</i>	53
3.3.3 <i>Photocycloaddition de différents complexes dérivés d'alcools allyliques</i>	57
3.4 Hypothèses sur la réactivité des complexes	60
3.5 Conclusion	63
Chapitre 4 : Étude de la réaction intramoléculaire de photocycloaddition [2+2]	64
4.1 Introduction	64
4.2 Approche rétrosynthétique	64
4.3 Synthèse de la 3-(6-hydroxyhex-4-ènyl)-2-cyclohexén-1-one	65
4.3.1 <i>Synthèse de la 3-éthoxy-2-cyclohexén-1-one</i>	65
4.3.2 <i>Synthèse de la chaîne latérale</i>	66
4.3.3 <i>Couplage organométallique</i>	69

4.4 Étude de la réaction de photocycloaddition de la 3-(6-hydroxy-4-hexèn-1-yl)- 2-cyclohexén-1-one	70
4.4.1 Complexation avec le borate de diisopropyltartrate	70
4.4.2 Photocycloaddition intramoléculaire complexée	71
4.5 Conclusion	74
Conclusion générale	75
Partie expérimentale	78
Notes générales	78
Références	101
Annexe I	XII
Annexe II	XVII
Annexe III	XXII
Annexe IV	XXVIII
Annexe V	XXXIV

Liste des figures

Figure 1 : Photocycloaddition avec un acide de Lewis chiral	29
Figure 2 : Spectre d'absorption du complexe binaphtol et de la cyclohexénone	46
Figure 3 : Spectre d'absorption du complexe diisopropyltartrate et de la cyclohexénone	47
Figure 4 : Effets nOe observés pour l'ester du 7-(hydroxyméthyl)bicyclo[4.2.0] octan-2-one	52
Figure 5 : Effets nOe observés pour la 8-(hydroxyméthyl)-4,4,6-triméthyl bicyclo[4.2.0] octan-2-one	55
Figure 6 : Effets nOe observés pour la 6-(hydroxyméthyl)-bicyclo[3.2.0] heptèn-2-one	56
Figure 7 : Effets nOe observés pour la 8-(hydroxyméthyl)-8-méthylbicyclo[4.2.0] octan-2-one	58
Figure 8 : Isomères possibles de l'addition du <i>trans</i> -2-pentèn-1-ol et de la cyclohexénone	59
Figure 9 : Choix de nouveaux substrats	77

Liste des schémas

Schéma 1 : Étape clé de la synthèse de la Caryophyllène	2
Schéma 2 : Étape clé de la synthèse du Grandisol	3
Schéma 3 : Formation de complexe π -orienté	4
Schéma 4 : Proposition de Bauslaugh sur la stabilisation des biradicaux	5
Schéma 5 : Théorie diradicalaire de Weedon	6
Schéma 6 : Mécanisme général de photocycloaddition	7
Schéma 7 : Influence stérique sur la régiosélectivité	9
Schéma 8 : Effet des surfactants sur la régiosélectivité	9
Schéma 9 : Influence de la pyramidalisation du carbone β sur la stéréosélectivité	13
Schéma 10 : Régiosélectivité de la photocycloaddition intramoléculaire	16
Schéma 11 : Influence d'un substituant sur la conformation réactive et la sélectivité	18
Schéma 12 : Influence des substituants vinyliques sur la stéréosélectivité	19
Schéma 13 : Influence de substituants allylique et vinylique de l'alcène	19
Schéma 14 : Réaction compétitive par abstraction d'hydrogène	21
Schéma 15 : Influence d'acide de Lewis sur la stéréochimie	24
Schéma 16 : Complexation du carboxylate de 9-phénanthrène	24
Schéma 17 : Étude des complexes SnCl_4 – cyclopenténone	25
Schéma 18 : Photocycloaddition du naphthol	26
Schéma 19 : Photocycloaddition du difluorure de dibenzoylméthanobore	27
Schéma 20 : Pont silylé dans les réactions de Paterno-Büchi	28
Schéma 21 : Réaction de Diels-Alder du juglone avec complexe de binaphtol	31
Schéma 22 : Réaction Aza-Diels-Alder avec dérivé ester binaphtyl de l'acide borique	32
Schéma 23 : Réaction d'aldol avec un acide de Lewis chiral	33
Schéma 24 : Synthèse de dérivé binaphtol borate et d'alcools allyliques	34
Schéma 25 : Réduction de l'alcool allylique	36
Schéma 26 : Synthèse du complexe à partir du borate de triméthyle	37

Schéma 27 : Formation de l'anhydride borique du binaphtol	38
Schéma 28 : Réaction de Diels-Alder du juglone avec complexe de tartrate	39
Schéma 29 : Réaction de Diels-Alder avec complexe monoacylé de l'acide tartrique	40
Schéma 30 : Réactions d'aldol avec un acide de Lewis dérivé d'acide tartrique	41
Schéma 31 : Synthèse de dérivés borates diisopropyltartrate et d'alcools allyliques	42
Schéma 32 : Irradiation du complexe binaphtol de l'alcool cinnamique en milieu dilué	44
Schéma 33 : Irradiation du complexe binaphtol de l'alcool allylique en milieu dilué	45
Schéma 34 : Irradiation du complexe tartrate de l'alcool allylique en milieu dilué	47
Schéma 35 : Dimérisation de la cyclohexénone dans l'acétone	48
Schéma 36 : Irradiation du complexe tartrate de l'alcool allylique dans le THF	49
Schéma 37 : Irradiation du complexe tartrate de l'alcool allylique et de cyclohexénone	50
Schéma 38 : Irradiation de la cyclohexénone et de l'alcool allylique	53
Schéma 39 : Formation de complexe chargé par résonance	57
Schéma 40 : Hypothèse de la formation des produits en absence de complexation de l'énone	61
Schéma 41 : Hypothèse de la formation des produits en présence de complexation de l'énone	62
Schéma 42 : Approche rétrosynthétique de la 3-(6-hydroxyhex-4-ènyl)- 2-cyclohexén-1-one	65
Schéma 43 : Complexation de la 3-(6-hydroxy-4-hexènyl)-2-cyclohexén-1-one	71
Schéma 44 : Hypothèse diradicalaire pour la photocycloaddition intramoléculaire	73
Schéma 45 : Équilibre entre les formes complexées et non complexées	76

Liste des tableaux

Tableau I : Différents complexes d'alcools allyliques	42
Tableau II : Réduction de l'ester α,β -insaturé	68

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique (raie D du sodium)
Ac	acétyle
A.L.	Acide de Lewis
Ar	aromatique
aq.	aqueux
Bu	butyle
Bz	benzyle
Cin	Cinnamique
COSY	Spectroscopie de corrélation
δ	déplacement chimique
d	doublet
D	dimensions
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
dd	doublet de doublets
ddd	doublet de triplets dédoublés
dt	doublet de triplets
dtd	doublet de triplets dédoublés
éq.	équation
équiv.	équivalent
Et	éthyle
h	heure
HECTOR	spectroscopie du couplage scalaire hétéronucléaire
h ν	irradiation
IR	infrarouge
J	constante de couplage
<i>k</i>	constante de vitesse
kcal	kilocalorie

m	multiplet
M	molaire
Me	méthyle
mol.	mole
nOe	effet nucléaire de Overhauser
NOESY	Spectroscopie de l'effet nucléaire de Overhauser
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phényle
ppm	partie par million
Pr	propyle
q	quadruplet
qu	quintuplet
R _f	mobilité relative sur CCM
RMN	résonnance magnétique nucléaire
s	singulet
sens.	photosensibilisateur
SMHR	spectre de masse haute résolution
t	triplet
td	triplet de doublets
T	température
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	tert-butyldiméthylsilyle
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
TsOH	acide toluènesulfonique
UV	ultraviolet

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de recherche, Richard Giasson, pour m'avoir accepté dans son groupe. Je voudrais le remercier de m'avoir confié le développement d'un nouveau projet, ce qui fut ardu mais très enrichissant. Merci pour les conseils et le soutien accordé tout au long de ma maîtrise.

Je voudrai également remercier les membres de mon groupe. Je tiens spécialement à remercier P.J. Alarco qui m'a donné de judicieux conseils et m'a souvent éclairé par son expérience. Merci à Isabelle Valade pour toutes nos conversations qui ont rendu la vie dans le laboratoire des plus agréables.

Merci aux personnels de l'Université de Montréal (RMN, atelier mécanique, souffleur de verre, bibliothécaires, service de spectre de masse, secrétaire) pour leurs services et leurs amabilités.

Je tiens également à remercier ma famille de même que mes amis pour leurs compréhensions, leurs soutiens et leurs encouragements. Merci spécial à mon père André Gagnon et à Patrice St-Onge pour la correction de ce mémoire. Finalement merci à Alexandre Sauvé pour m'avoir enduré tout un Bac, toute une maîtrise et maintenant toute la vie; sans toi, cela n'aurait pas été pareil.

Chapitre 1 : Introduction

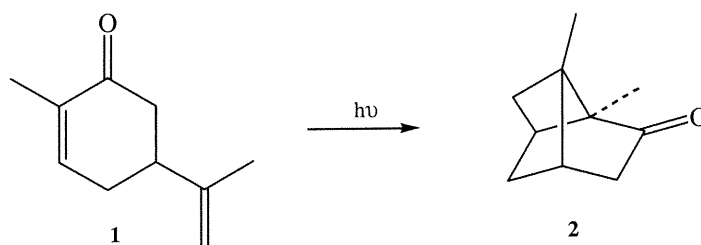
1.1 Photochimie

Au cours des dernières décennies, la photochimie est devenue un domaine important de recherche. En effet, depuis le début des années 1960, beaucoup de réactions photochimiques intéressantes ont été développées et elles sont maintenant des outils de synthèse importants en chimie organique.¹ Les réactions de type photocycloadditions [2+2] font parties de ces réactions d'ailleurs très étudiées.

1.2 Historique des réactions de photocycloaddition [2+2]

Parmi les réactions photochimiques, la photocycloaddition [2+2] fait partie de celles qui fonctionnent le mieux. Il y a d'ailleurs beaucoup d'intérêts de la part des chimistes pour les molécules tendues, comme le cycle à quatre chaînons que forme cette réaction. De nombreuses études ont étudié le mécanisme,² ainsi que les aspects synthétiques de cette réaction.³ Ceci est particulièrement vrai dans le cas des réactions entre les énones et les alcènes où le nombre d'articles et de revues est très important.⁴

Les premières photocycloadditions étudiées étaient d'ailleurs de types énone-alcène. En effet, c'est en 1908 que Ciamician a rapporté la cyclisation intramoléculaire de Carvone (1) en Carvone Camphor (2) après une exposition d'une année à la lumière du soleil (éq.1).⁵



Équation 1

Dans les décennies qui suivirent, la dimérisation de molécules fut étudiée.⁶ Ce n'est qu'en 1957 que G. Büchi confirme la première photocycloaddition [2+2] rapportée par Ciamician entre une cétone α,β -insaturée et une liaison double.⁷ Par la suite, de nombreuses publications décrivent des exemples de photocycloaddition, à la fois intermoléculaires et intramoléculaires.⁸ Corey a d'ailleurs, dès 1964, publié une vaste étude sur les réactions de photocycloaddition de la 2-cyclohexénone.⁹

1.3 Utilisation de la photocycloaddition [2+2] dans la synthèse de produits naturels

Un des attraits de cette réaction consiste en la capacité, dans certains cas, de contrôler la régio- et la stéréosélectivité. Suite aux premiers travaux de Eaton, Corey et De Mayo, plusieurs ont utilisé cette réaction comme étape-clé dans la synthèse de produits naturels.

La première application synthétique fût réalisée par Corey qui synthétisa la *d,l*-Caryophyllène (**6**) (schéma 1)¹⁰. La photocycloaddition de la cyclohexénone (**3**) et de l'isobutylène (**4**) est la première étape de la synthèse donnant le produit d'addition **5** qui, après plusieurs étapes de synthèse, permet d'atteindre le produit désiré.

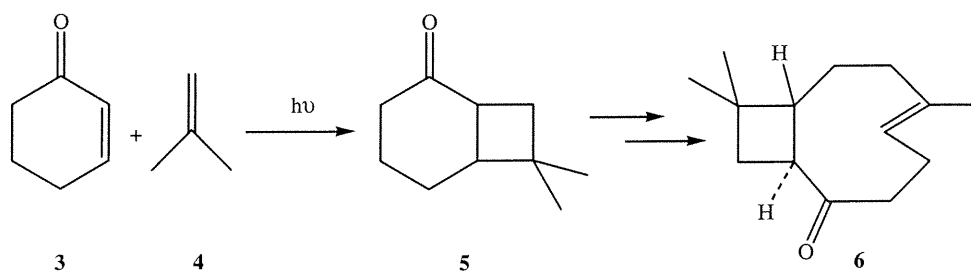


Schéma 1 : Étape clé de la synthèse de la Caryophyllène

Un autre exemple très connu d'application synthétique de la photocycloaddition [2+2] est la synthèse du Grandisol (**10**), une phéromone, qui comme de nombreux autres produits naturels contient un cyclobutane. Plusieurs groupes ont travaillé sur cette synthèse et de nombreuses voies synthétiques sont maintenant connues. Hoffman a développé une synthèse énantiosélective en utilisant l'alkénone **7** liée à un auxiliaire chiral qui, après addition d'éthylène, procure le produit de cycloaddition **8**, celui-ci étant ensuite transformé en Grandisol (**10**) (schéma 2).¹¹

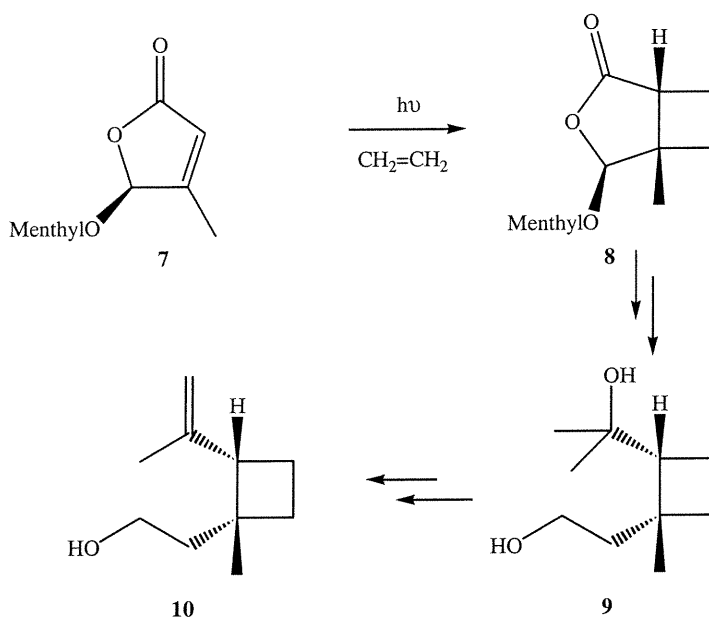


Schéma 2: Étape clé de la synthèse du Grandisol

Bien d'autres produits naturels et non naturels ont été synthétisés au cours des dernières années, confirmant une fois de plus l'importance de plus en plus grande de cette transformation en synthèse organique. Cependant, pour bien l'utiliser, il faut en comprendre le fonctionnement et les règles qui la régissent.

1.4 Mécanisme proposé pour la photocycloaddition

Bien qu'il existe une vaste littérature sur le mécanisme de la photocycloaddition [2+2], plusieurs détails ne sont toujours pas éclaircis. Ceci est en partie dû au fait que le mécanisme change en fonction des substrats et surtout des conditions expérimentales. Des règles générales peuvent tout de même en être extraites.

Au niveau mécanistique, deux idées s'affrontent. D'abord, il y a le mécanisme exciplexe de Corey-de Mayo. En 1964, Corey⁹ propose que la première étape de la photocycloaddition implique des interactions entre l'énone excitée et l'alcène à l'état fondamental formant un complexe π -orienté (**schéma 3**). La distribution de charge dans l'énone excitée est inversée par rapport à l'état fondamental. Dans le cas d'un alcène polarisé comme le méthoxyéthène (**12**), il se formerait des interactions de types coulombiennes qui permettraient d'expliquer la régiosélectivité de la réaction.

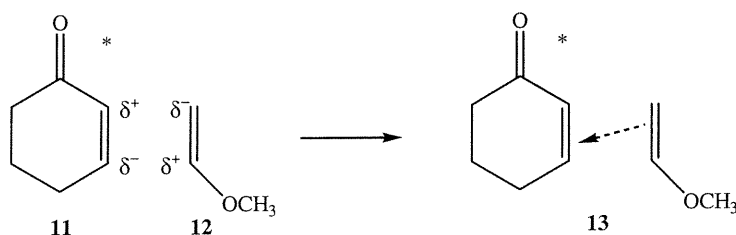


Schéma 3 : Formation de complexe π -orienté

Donc, l'énone excitée **11** réagit avec l'alcène pour donner l'exciplexe **13**, qui se transforme en intermédiaire diradicalaire pour finalement donner le produit de cycloaddition. De Mayo a ajouté à ce mécanisme en indiquant que toutes les espèces excitées formées pouvaient retourner à l'état fondamental.¹²

Bauslaugh-Schuster-Weedon ont proposé une autre hypothèse mécanistique soit celle d'un mécanisme diradicalaire. En effet, en 1970, Bauslaugh met en doute la formation d'exciplexe et propose plutôt l'existence d'un intermédiaire diradicalaire qui serait nécessaire puisque l'énone est généralement excitée à l'état triplet dans la réaction.¹³ Par cette hypothèse, il tente d'expliquer la régiosélectivité de la réaction en se servant de la stabilité relative des espèces diradicalaires pour déterminer le produit majeur formé (schéma 4).

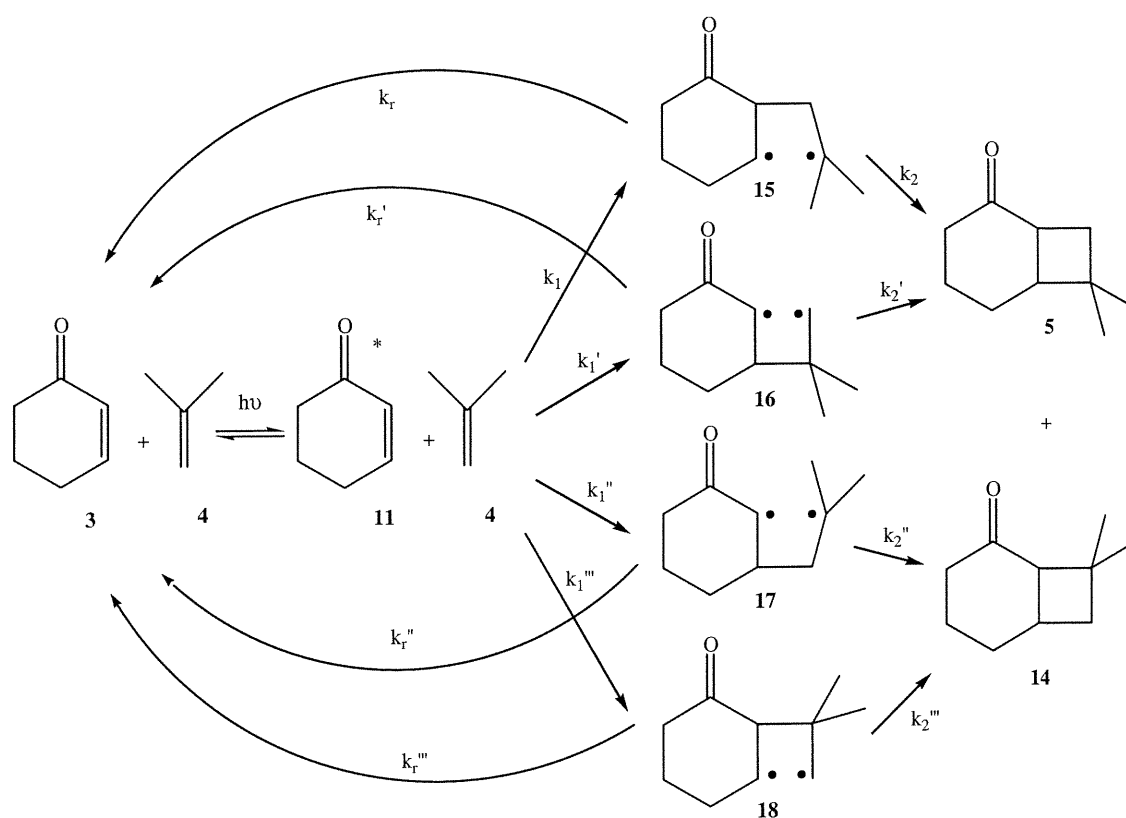


Schéma 4 : Proposition de Bauslaugh sur la stabilisation des biradicaux

Dans la réaction de la cyclohexénone excitée (11) avec l'isobutylène (4), quatre espèces diradicalaires peuvent être formées (15-18). De celles-ci, 17 est l'espèce qui se formerait le plus rapidement ($k_1'' \gg$) et 18, le plus lentement ($k_1''' \ll$). Il est d'ailleurs prouvé que cette dernière ne participe pas à la réaction. Le diradical 17, possédant une certaine stabilisation, serait l'espèce ayant une constante de vitesse k_r'' , soit de retour aux produits à l'état fondamental, plus grande que la constante k_2'' de formation du produit

final. Pour ce qui est des espèces **15** et **16**, les rapports k_2/k_r et k_2'/k_r' seraient plus grand que celui de l'espèce **17**, donnant le produit tête-à-queue de façon majoritaire tel qu'observé. C'est donc le rapport des vitesses k_2/k_r qui limite la réaction et permet de la sélectivité. Dans le cas des composés polarisés, comme dans l'exemple de Corey, Weedon a démontré, par des études cinétiques, que les deux espèces diradicalaires prédominantes **19** et **20**, celles stabilisées par le groupement méthoxy, se forment de façon équivalente mais qu'elles ne reviennent pas à l'état fondamental à la même vitesse ($k_r \ll k_r'$) (schéma 5).¹⁴ Il n'y a donc, dans ce cas, que le produit **21** formé lors de la photocycloaddition.

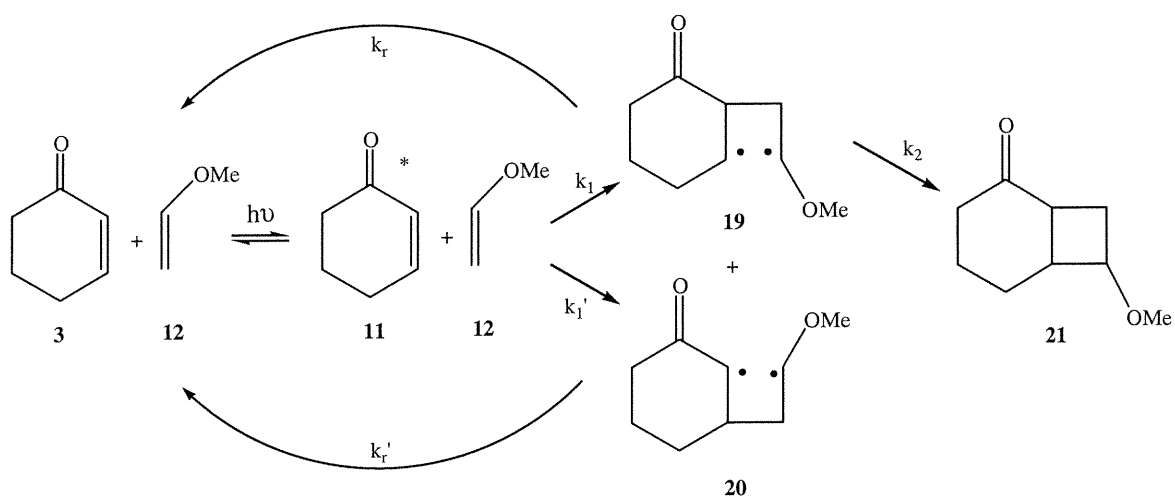


Schéma 5 : Théorie diradicalaire de Weedon

Suite à ces controverses, beaucoup d'efforts furent faits pour détecter et trapper les intermédiaires biradicaux de la photocycloaddition. Weedon a d'ailleurs effectué plusieurs études concluantes en utilisant l'hydruire de sélénure.¹⁵ Pour sa part, Schuster a tenté de démontrer des évidences cinétiques qui seraient incompatibles avec la formation d'exciplexe.¹⁶

Compte tenu de toutes ces informations, un mécanisme général peut être établi en ce qui concerne la majorité des photocycloadditions énone-oléfine (schéma 6). Il s'agit ici du mécanisme proposé par Bauslaugh-Schuster-Weedon.²

Dans le cas des énones cycliques, l'absorption d'un photon par une énone **E** donnera normalement, l'énone excité singulet $^1\text{E}^*$ qui passe rapidement à l'énone excité triplet $^3\text{E}^*$ en subissant une inversion de spin. L'énone excité singulet $^1\text{E}^*$ a donc une durée de vie très courte par rapport à l'énone excité triplet $^3\text{E}^*$, le processus de conversion interne étant efficace dans ce cas. L'espèce triplet peut être obtenue directement de l'énone à l'état fondamental en utilisant un photosensibilisateur (**sens.**). L'énone excité triplet $^3\text{E}^*$ peut réagir avec l'alcène **A** pour donner un biradical à l'état triplet ^3BIR . Celui-ci doit d'abord subir une inversion de spin afin d'obtenir le biradical singulet ^1BIR qui pourra se fermer résultant à la formation du cyclobutane. Évidemment, chaque espèce peut retourner aux produits de départ à l'état fondamental.

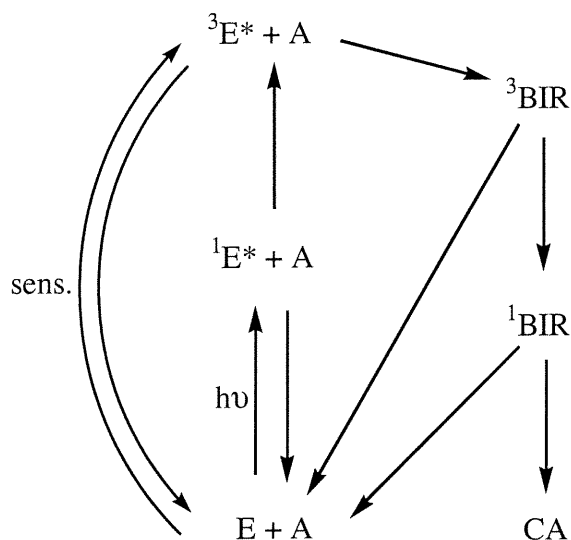


Schéma 6 : Mécanisme général de photocycloaddition

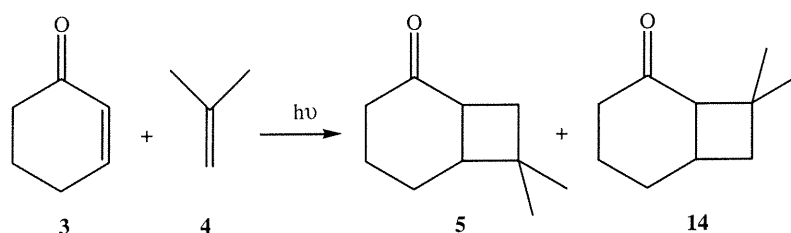
Dans le cas des énones acycliques ou pour les cycles contenant plus de six atomes, il y aura une réaction de compétition, soit l'isomérisation cis-trans de la molécule à partir de l'état singulet.

D'autres études mécanistiques restent sûrement à venir mais les études antérieures permettent déjà de comprendre passablement la réaction; sa régio- et sa stéréosélectivité.

1.5 Photocycloaddition intermoléculaire

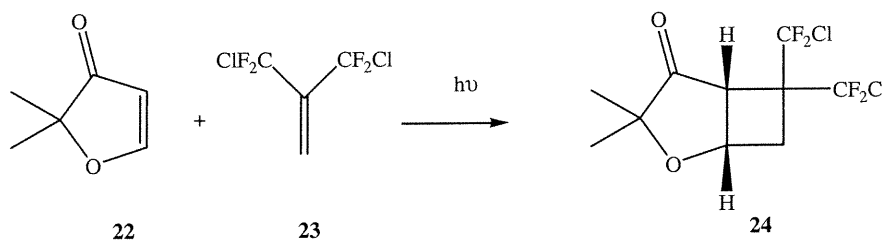
1.5.1 Contrôle de la régiosélectivité

Dans ce type de réaction, la sélectivité est très importante pour en faire une utilisation en synthèse. Dans la photocycloaddition, deux types de régioisomères sont possibles lorsque l'alcène utilisé n'est pas symétrique, soit le tête-à-tête et le tête-à-queue. En effet, le carbonyle est considéré comme la tête de l'énone alors que pour l'alcène, la tête est le côté le plus substitué ou avec le groupe portant la plus haute priorité. Dans le cas de la cycloaddition de l'isobutylène (**4**) sur la cyclohexénone (**3**), un mélange de 4:1 de tête-à-queue (**5**) : tête-à-tête (**14**) est obtenu (éq. 2)



Équation 2

En ce qui concerne les photocycloadditions intermoléculaires, deux facteurs influencent beaucoup la régiosélectivité, soit les interactions électroniques et les interactions stériques. Dans le premier cas, la polarisation des molécules est importante. Si une énone polarisée comme l'oxaénone (**22**) se cyclise avec l'alcène halogéné **23**, seul le régioisomère **24** est obtenu (éq. 3).¹⁷



Équation 3

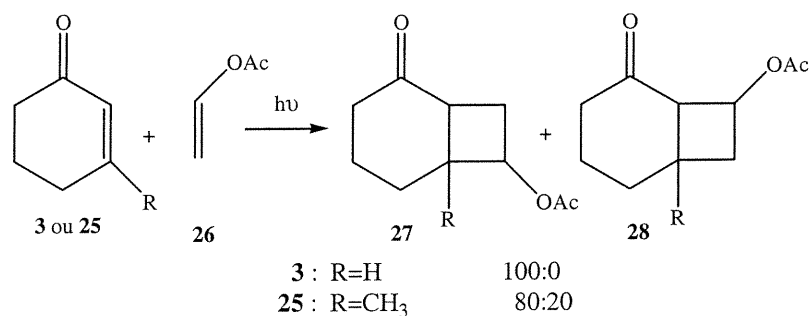


Schéma 7 : Influence stérique sur la régiosélectivité

Les interactions stériques influencent aussi beaucoup la régiosélectivité. En effet, lorsque la cyclohexénone (**3**) réagit avec l'acétate de vinyle (**26**), la réaction est entièrement régiosélective, soit tête-à-queue (**27**). Mais si la 3-méthylcyclohexénone (**25**) est utilisé, un mélange d'isomère est obtenu, l'interaction entre le méthyle et le groupe acétate aidant la formation du produit tête-à-tête (**28**) (**schéma 7**).¹⁸ Évidemment, si les deux effets influencent la photocycloaddition dans le même sens, la sélectivité est très grande. Par contre, si les effets vont en sens opposés, il est difficile de prévoir le rapport des produits. Lorsque les effets stériques sont minimaux, la préférence électrostatique contrôle alors la réaction; c'est l'effet dominant.

Le choix des paramètres va aussi influencer la régiosélectivité de la réaction. Par exemple, le choix d'un solvant polaire ou non peut influencer la réaction car les solvants très polaires ont tendance à réduire l'effet des interactions électrostatiques. La présence d'additifs, comme des surfactants, peut amener des changements majeurs lorsque les produits présentent de longues chaînes alkyles (**schéma 8**).¹⁹

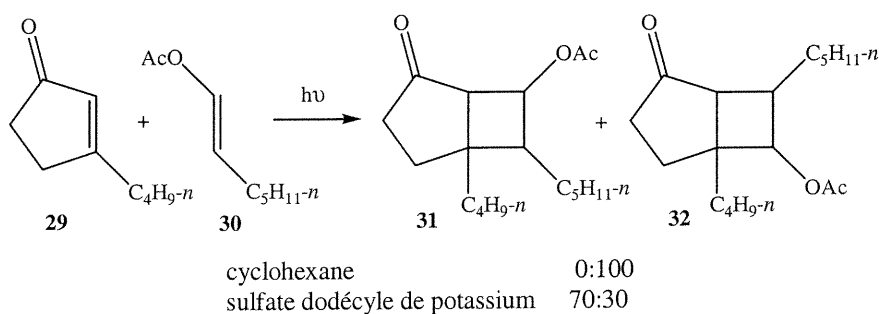


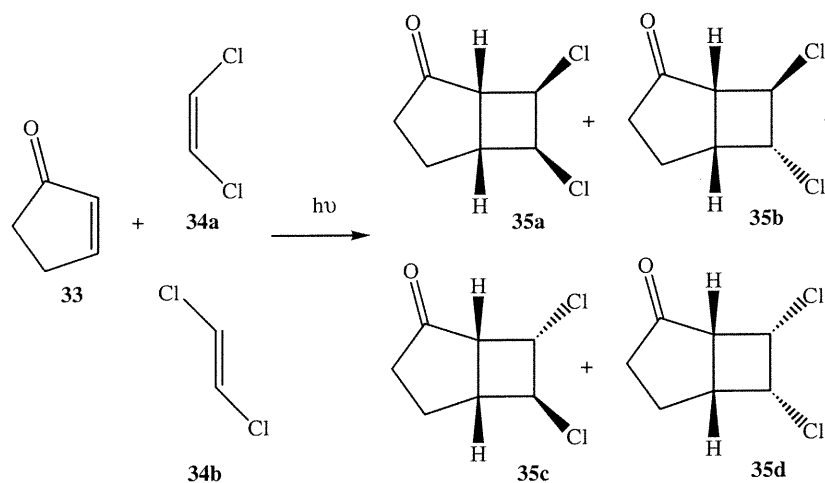
Schéma 8 : Effet des surfactants sur la régiosélectivité

Si le sulfate de dodécyle de potassium est utilisé en présence de l'énone **29** et de l'alcène **30**, tous deux porteurs d'une longue chaîne alkyle, ces dernières s'aligneront à l'intérieur des micelles donnant le produit **31**, le régioisomère opposé à celui obtenu dans un solvant non polaire, soit le produit **32**.

La variation de température est un facteur mineur influençant la réaction, la sélectivité pour le produit majeur étant généralement augmentée si la température est abaissée^{4a}, il y a cependant des exceptions.²⁰ L'impact global de l'ensemble de ces facteurs est parfois difficile à prévoir.

1.5.2 Contrôle de la stéréosélectivité

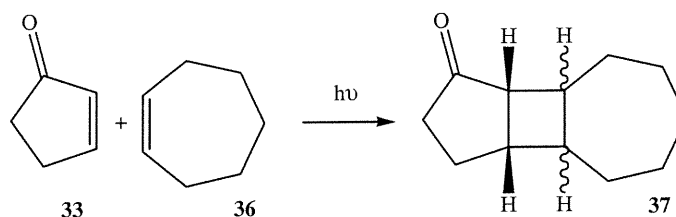
Une réaction de photocycloaddition [2+2] peut générer jusqu'à quatre nouveaux centres stéréogéniques; le contrôle de la stéréosélectivité devient donc d'une grande importance pour une utilisation synthétique. La réaction de photocycloaddition [2+2] n'est pas une réaction concertée puisqu'un intermédiaire de type biradical-1,4 triplet est formé. Celui-ci ayant un temps de vie relativement long permet la rotation autour du lien simple, ce qui a parfois comme conséquence la formation de stéréoisomères ne découlant pas directement de la géométrie de l'alcène utilisé.



Équation 4

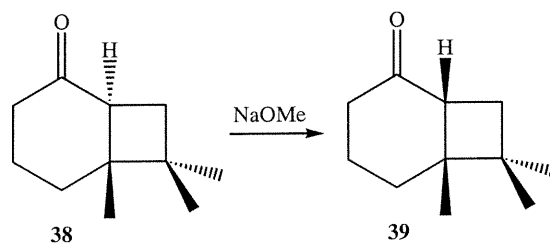
La réaction entre la cyclopenténone (**33**) et le 1,2-dichloroéthane (**34a-b**) représente bien la complexité de ce problème car, que l'alcène *cis* ou *trans* soit utilisé, les quatre stéréoisomères **35a-d** sont formés (éq. 4).²¹

Évidemment, dans les cas d'alcènes cycliques avec cinq chaînons ou moins, il n'y a pas d'isomérisation *cis-trans* possible au niveau de l'alcène. Dans les cycles plus grands, il peut y avoir perte de la stéréochimie de l'alcène comme pour l'addition de la cyclopenténone (**33**) et du cycloheptène (**36**) (éq. 5).²²



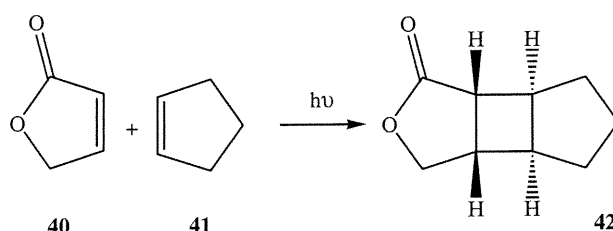
Équation 5

La jonction entre le cyclobutane et l'énone est toujours *cis* si l'énone fait partie d'un cycle comportant 5 chaînons ou moins. Dans le cas des cycles de types cyclohexénone, il est possible d'obtenir une quantité considérable de jonction *trans* malgré le fait que cet isomère soit plus tendu. En effet, des évidences spectroscopiques indiquent que certaines cyclohexénones excitées à l'état triplet seraient fortement tordues permettant la formation de la jonction *trans*.²³ Par contre, l'isomère *trans* **38** peut être facilement isomérisé au produit *cis* **39** par traitement avec une base (éq. 6) ou par chromatographie.⁹



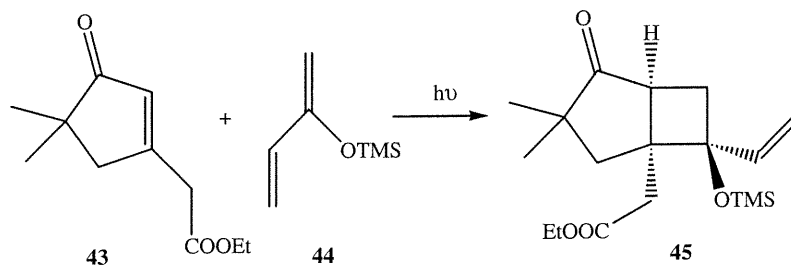
Équation 6

D'autre part, la sélectivité faciale dans les réactions de photocycloaddition [2+2] tend à donner la géométrie *exo* ou *cis-anti-cis* dans les cas généraux. En effet, il y a beaucoup d'interactions entre les substituants de l'alcène et de l'énone au niveau du produit *endo* ou *cis-syn-cis*. Ce genre de sélectivité se rencontre dans les réactions entre les énonés, comme le 2(5H)-furanone (**40**) et les alcènes cycliques, ici la cyclopentène (**41**), où seul le diastéréoisomère **42** est observé (éq. 7).²⁴



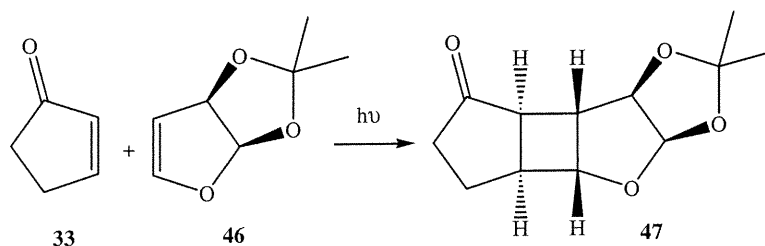
Équation 7

Pour les alcènes acycliques, les résultats sont moins concluants. Il semble que le produit *exo* soit également favorisé, mais des résultats se contredisent sur ces cas. Un exemple de type acyclique dénote tout de même une bonne sélectivité (éq. 8), soit la réaction entre la cyclopenténone substituée **43** et l'énol silylé **44** permettant d'obtenir uniquement le produit **45**.²⁵



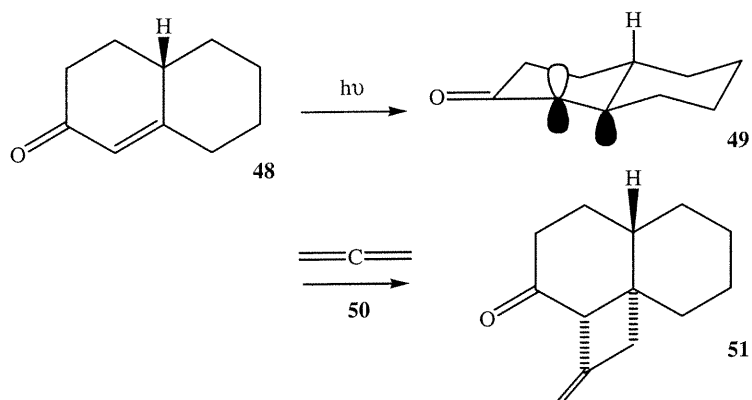
Équation 8

Lorsqu'il y a un centre stéréogénique existant sur l'alcène, la stéréochimie résultante normalement attendue est celle de l'addition de l'énone excitée sur la face la plus accessible. Par exemple, l'attaque de la cyclopenténone (**33**) sur le bicyclofurane **46** donne majoritairement le produit *exo* **47**, bien qu'un peu de produit *endo* soit également formé dans des proportions de 9:1 (éq. 9).³



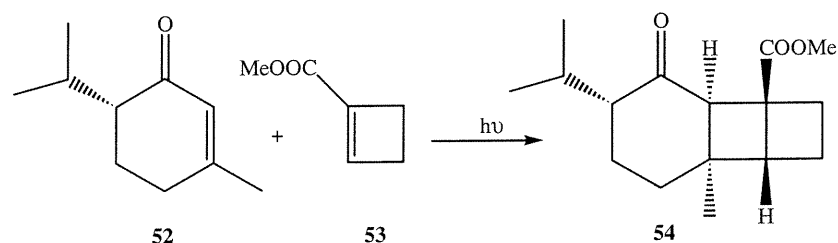
Équation 9

Dans les cas où un centre stéréogénique est présent sur l'énone de départ, les effets sont moins directs. Deux théories s'affrontent pour expliquer la stéréochimie de ces réactions. Wiesner affirme que dans l'énone excitée, le carbone β est pyramidalisé. Par exemple, la réaction de l'allène (50) avec l'octalone (48) procure le produit 51 résultant de l'addition du côté opposé au substituant angulaire sur l'intermédiaire pyramidalisé 49 (schéma 9).²⁶

Schéma 9 : Influence de la pyramidalisation du carbone β sur la stéréosélectivité

Par contre, un nombre considérable d'exemples sont difficilement explicables par cette règle. Donc, l'énone à l'état excité pourrait avoir un carbone β trigonal, soit un système planaire, la pyramidalisation s'effectuant pendant la réaction avec l'alcène.

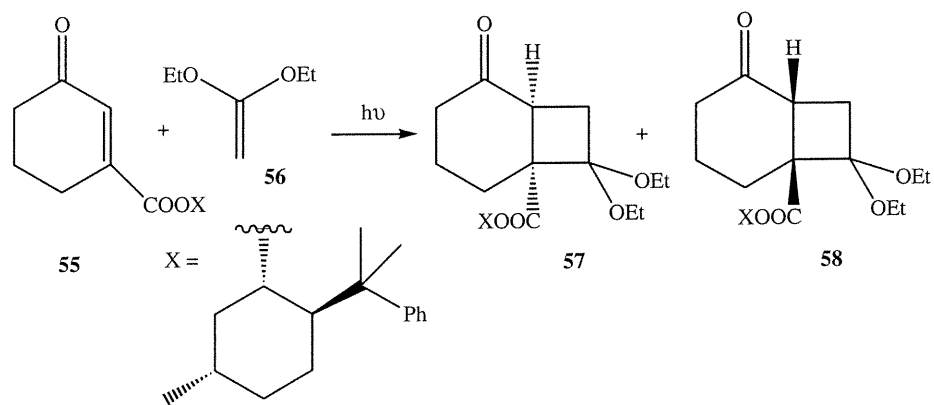
La position du stéréocentre sur l'énone influence la sélectivité de la réaction de manières différentes. Si le substituant est en position α du carbonyle, comme dans le cas de la piperitone (52), il y a une préférence marqué pour une addition de l'alcène cyclique 53 *anti* au substituant, produisant seulement le diastéréoisomère 54 (éq 10).²⁷



Équation 10

Dans les cas où le stéréocentre est vicinal à la liaison double, c'est-à-dire en γ du groupement carbonyle, l'attaque se fait, du moins dans les cas simples, sur la face la moins encombrée, suivant un modèle trigonal. En ce qui concerne les cas où les stéréocentres sont plus éloignés du système énone, dans les cycles de six chaînons et plus, leur influence est moindre et peu étudiée. Si un cycle contient plus d'un stéréocentre, il faut étudier la conformation du cycle de l'énone pour en déduire la face d'attaque, mais les sélectivités sont, en général, peu prononcées.

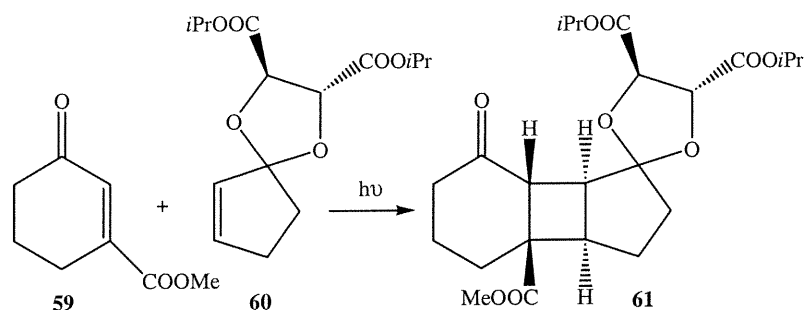
Les auxiliaires chiraux peuvent aussi jouer un rôle au niveau de la sélectivité faciale, mais donnent souvent des résultats modérés si l'auxiliaire se trouve à l'extérieur du cycle contenant l'énone, ce qui est presque toujours le cas, sauf pour les dioxinones.³ Toutefois, de meilleures sélectivités sont obtenues si l'auxiliaire chiral se trouve sur l'énone plutôt que sur l'alcène.



Équation 11

Un dérivé ester de la cyclohexénone **55** peut transmettre une certaine sélectivité à la réaction réagissant avec l'éther vinylique **56** (éq. 11). L'ester suivant procure une diastéréosélectivité de 60%, soit un ratio de 80/20 des produits **57** et **58**.²⁸

Par contre, si l'auxiliaire est placé sur l'alcène, les rendements sont bas dans la plupart des cas. Il existe évidemment des exceptions comme lors de l'utilisation du dérivé spirocétale d'acide tartrique **60** avec la cyclohexénone **59**. Si l'ester est assez gros, tel qu'un groupement isopropyle, une assez bonne sélectivité faciale est obtenue favorisant le stéréoisomère **61** (éq. 12).²⁹



Équation 12

Souvent les auxiliaires chiraux sont utilisés pour purifier le produit de départ de la réaction et restent attachés pour la réaction de cycloaddition, sans toutefois contribuer à la sélectivité de façon majeure. Mais des exemples de plus en plus nombreux démontrent une bonne sélectivité, prouvant qu'il reste bien de la recherche à faire dans ce domaine.

La stéréosélectivité de la réaction peut donc être contrôlée par plusieurs facteurs, mais le facteur primordial reste la vitesse de clivage de l'intermédiaire diradicalaire vers l'état fondamental par rapport à la vitesse de fermeture du cycle. Il est donc parfois difficile d'expliquer certains résultats.

1.6 Photocycloaddition intramoléculaire

1.6.1 Contrôle de la régiosélectivité

Dans les réactions de photocycloaddition [2+2] intramoléculaire, la régiochimie est beaucoup plus facilement contrôlable. En effet, les contraintes géométriques restreignent souvent la formation de plusieurs régioisomères. De plus, la cinétique de la réaction est accélérée puisque l'énone excitée réagit plus rapidement avec la fonction alcène, celle-ci étant à proximité, limitant ainsi les réactions secondaires.

Lors de réactions intramoléculaires, la formation de cycles à cinq chaînons au niveau des atomes pontants est favorisée, ou celle de cycles à six chaînons si la formation de cycle à cinq chaînons est impossible.^{4a} Donc, si l'énone et l'oléfine sont reliées par deux, trois ou quatre atomes, la régiosélectivité est très grande, donnant souvent un seul régioisomère.

Les systèmes comportant trois atomes rattachant l'énone et l'alcène procurent la régiochimie la plus prévisible puisque l'intermédiaire diradicalaire provenant de la formation d'un cycle à cinq chaînons est favorisée. La fermeture donnant le produit de cycloaddition est accélérée par une certaine proximité et rigidité du système.

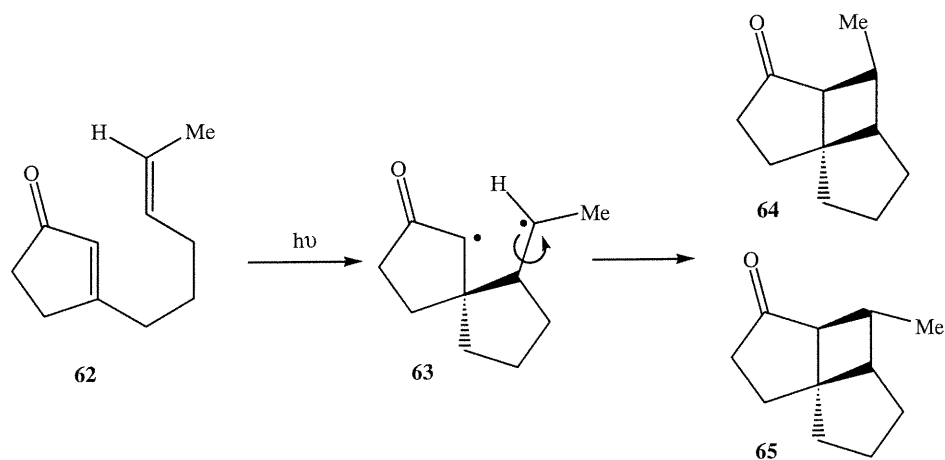
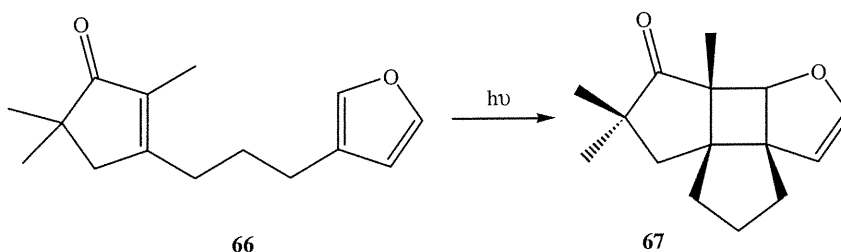


Schéma 10: Régiosélectivité de la photocycloaddition intramoléculaire

Dans le cas du dérivé de cyclopenténone **62** dont l'oléfine est de géométrie *Z*, la réaction transite par l'intermédiaire diradicalaire **63** qui, dû à la rotation du lien simple, procure un mélange du produit *endo* et *exo* **64-65** (schéma 10). Il est intéressant de noter que les mêmes rapports de produits sont obtenus si le produit de géométrie *E* est utilisé.³⁰

Dans un autre exemple (éq. 13), le produit **66**, contenant une énone polarisée et un alcène également polarisé, donne le produit d'addition **67**, soit le régioisomère opposé à celui attendu pour une photocycloaddition intermoléculaire des mêmes espèces.^{4a} Donc, les contraintes intramoléculaires de la réaction dominent sur les effets électroniques observés dans les cas intermoléculaires.



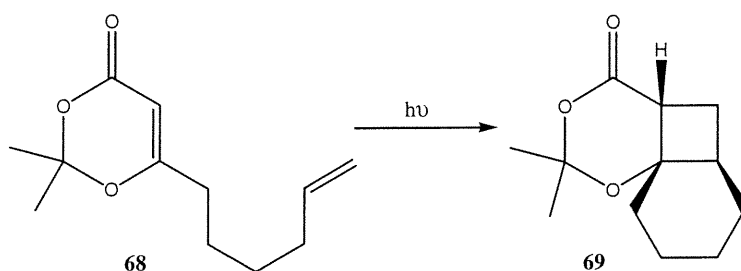
Équation 13

Pour les systèmes avec un téther de plus de quatre atomes rattachant les deux fonctions, il se forme habituellement le régioisomère normal de façon prédominante, même si le produit d'addition inverse est souvent observé.

1.6.2 Contrôle de la stéréosélectivité

En général, les photocycloadditions [2+2] présentent un haut niveau de sélectivité, particulièrement si le produit de départ contient déjà un stéréocentre, que se soit sur le cycle de l'énone, sur celui de l'alcène ou sur les atomes qui les rattachent.

La stéréochimie de la jonction de cycle entre le cyclobutane et le cycle de l'énone est toujours *cis* pour les cycles de six chaînons et moins. Par exemple, la dioxolénone **68** produit une fermeture *cis*, donnant le stéréoisomère **69** (éq. 14).³¹ Il s'agit également de la stéréochimie dominante pour les cycles de plus grandes dimensions bien qu'il existe quelques exceptions.



Équation 14

Un stéréocentre sur la chaîne reliant l'énone et l'alcène influence grandement le contrôle de la stéréochimie. Mais la nature du substituant peut conduire à des sélectivités bien différentes. Crimmins, dans ses travaux, présente un cas où le substituant influence la stéréochimie du produit final de façon considérable (**schéma 11**).³² Si le substituant est un dérivé silylé (**70a**), soit OSiEt_3 , la réaction est presque stéréospécifique puisque le conformère **71a** représente la conformation de plus basse énergie avec le substituant en position équatoriale, donnant le produit **72a** sélectivement. Dans le cas où le substituant serait un groupement hydroxyle (**70b**), il y a possibilité de formation d'un pont hydrogène avec l'oxygène du carbonyle de l'ester lorsque l'hydroxyle est en position axiale tel que dans le conformère **71b**. La sélectivité disparaît alors presque entièrement.

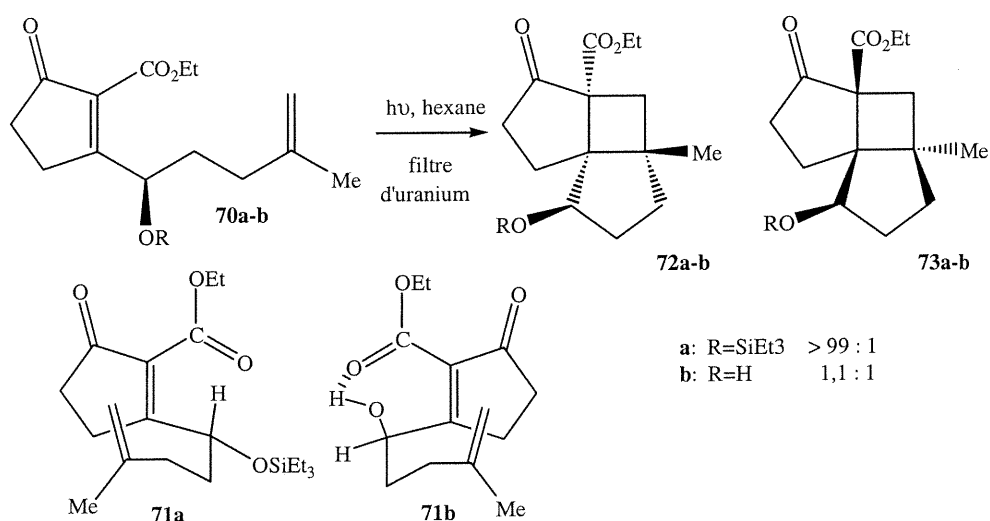


Schéma 11 : Influence d'un substituant sur la conformation réactive et la sélectivité

Les substituants vinyliques sur l'énone jouent également un rôle important dans la stéréosélectivité de la réaction souvent en créant des interactions stériques avec les substituants de la chaîne latérale. Par exemple, la cycloaddition de l'acétate d'énol **74a** produit un mélange de diastéréoisomères, **75a** et **76a**, alors que le benzoate d'énol correspondant **74b** ne donne qu'un seul produit, **76b**, attribuable à l'augmentation de l'interaction avec le groupement méthyle (**schéma 12**).³³

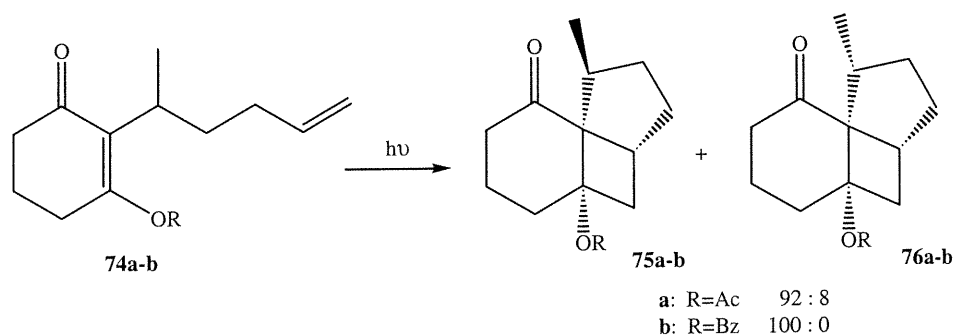


Schéma 12 : Influence des substituants vinyliques sur la stéréosélectivité

La stéréosélectivité peut également être contrôlée par un stéréocentre en position allylique qui, comme pour les autres substituants de chaîne, génère des interactions avec le substituant vinylique, générant la stéréochimie opposée. Par contre, dans le cas des groupements en position allylique, presque toute la sélectivité est perdue si le carbone interne de l'alcène est substitué (**schéma 13**).^{4a}

Lors de la photocycloaddition de la cyclopenténone **77a**, un seul produit **78a** est obtenu lorsqu'il n'y a pas de substituant vinylique. Par contre, si l'alcène possède un substituant interne, tel un méthyle (**77b**), un mélange quasi équimolaire de produits **78b** et **79b** est obtenu. Dans ce cas, la tension $A_{1,2}$ dans le conformère **80** entre les substituents allyliques et vinyliques contrebalance la tension $A_{1,3}$ entre l'hydrogène et le substituant allylique dans le conformère **81**, rendant les deux conformères d'énergies similaires.

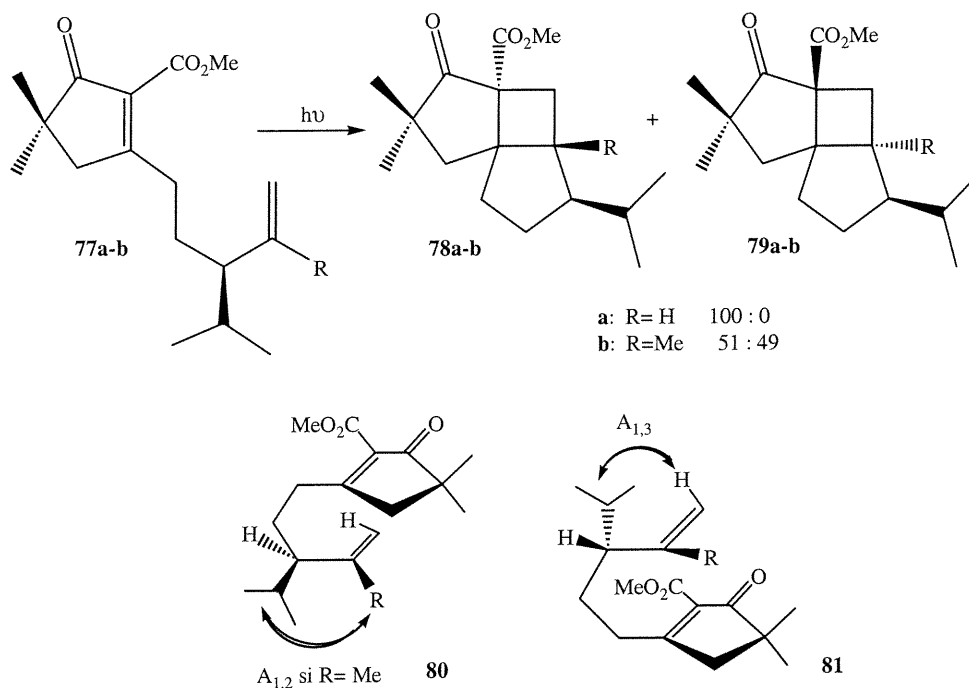
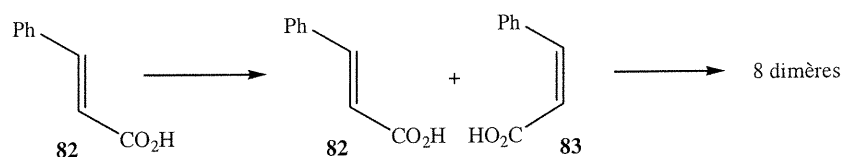


Schéma 13 : Influence de substituants allyliques et vinyliques de l'alcène

Un substituant en position 4 du cycle de l'énone donne, pour sa part, des résultats moindres au niveau de la sélectivité, influençant tout de même l'approche de l'oléfine du côté opposé à ce groupe. De plus, comme pour les cas intermoléculaires, l'influence d'un stéréocentre sur d'autres positions du cycle de l'énone a fait l'objet de moins d'études, ne nous permettant pas de tirer de conclusion à ce sujet.

1.7 Réactions compétitives de la photocycloaddition [2+2]

Beaucoup d'études ont été effectuées sur les énonés cycliques alors que peu portent sur les composés acyliques. Ce phénomène s'explique par la propriété de ces derniers à subir l'isomérisation *cis-trans*. Par exemple, la dimérisation de l'acide *trans*-cinnamique (**82**) est inefficace en solution diluée par rapport à l'isomérisation qui est très rapide. En effet, il y a d'abord utilisation de l'énergie pour isomériser en partie la molécule à l'acide *cis* (**83**) permettant d'atteindre un état photostationnaire à partir duquel la dimérisation peut enfin commencer, produisant huit dimères (éq. 15).³⁴



Équation 15

La dimérisation de l'énone peut souvent représenter un problème dans les réactions intermoléculaires.³⁵ Ce problème est souvent corrigé par l'addition d'un excès d'alcène. Il arrive même parfois qu'il y ait dimérisation dans des réactions intramoléculaires, mais il s'agit, la plupart du temps, d'un problème de restriction conformationnelle dû à l'utilisation de groupement ester dans la chaîne liant l'énone et l'alcène.³⁶

L'abstraction d'hydrogène représente une autre réaction compétitive des réactions de photocycloaddition [2+2]. Un exemple est présenté dans les travaux Pete où un lien carbone-carbone est formé par l'abstraction α d'hydrogène du *N*-méthyle par le carbone en β du carbonyle du produit **84**. Le diradical **85** est ainsi obtenu et cyclise pour donner le composé bicyclique **87** majoritaire.³⁷ La photocycloaddition [2+2] représente donc le produit minoritaire **86** (schéma 14).

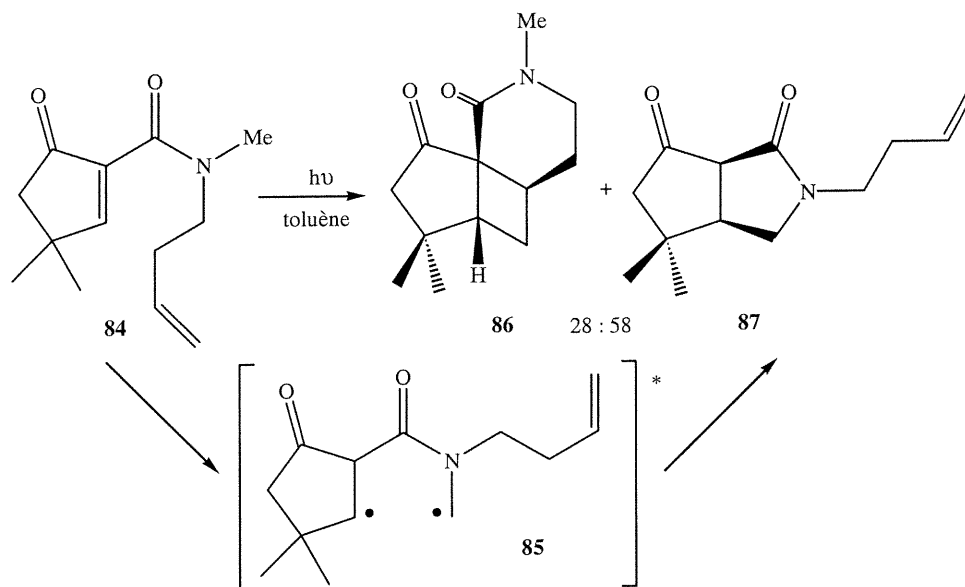


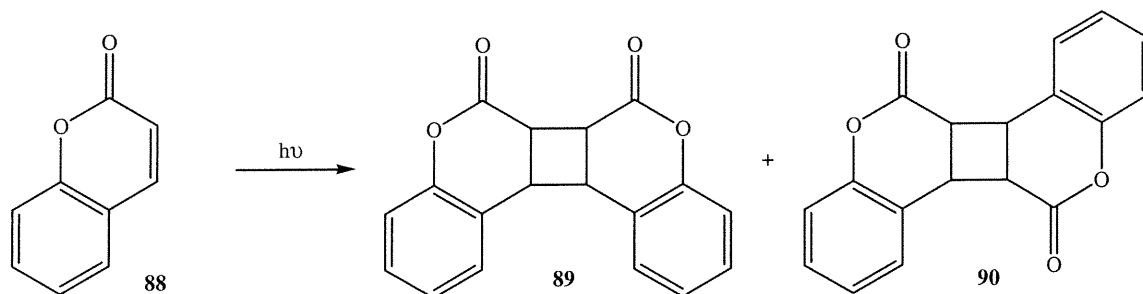
Schéma 14 : Réaction compétitive par abstraction d'hydrogène

D'autres réactions secondaires sont causées par l'absorption d'un autre photon par le carbonyle ou un autre chromophore sur le cyclobutane final ce qui donne lieu à des réactions de clivage de second ordre.^{4a}

1.8 Photocycloaddition et les acides de Lewis

La complexation avec des acides de Lewis a été utilisée pour catalyser et augmenter en sélectivité un bon nombre de réactions de cycloaddition. Cependant, malgré une vaste littérature sur la photocycloaddition [2+2], il existe peu d'exemples d'utilisation d'acides de Lewis que ce soit comme catalyseurs ou comme auxiliaires dans ces réactions.

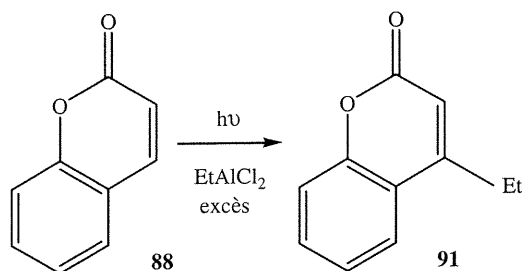
Une longue étude a été effectuée par le groupe de F. D. Lewis. Celui-ci a d'abord étudié la photodimérisation de plusieurs molécules, dont la Coumarine (**88**) (éq. 16)³⁸



Équation 16

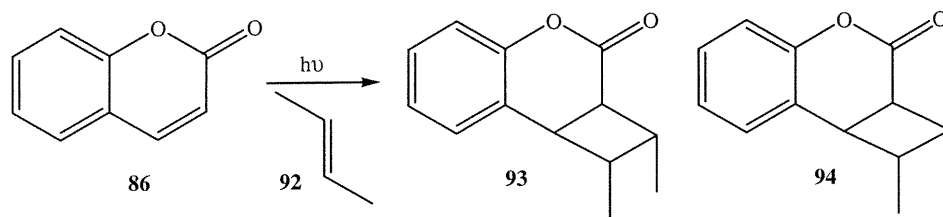
En absence d'acide de Lewis, le dimère tête-à-tête **89** est le produit majoritaire. Par contre, lorsque du BF_3 est ajouté pour catalyser la dimérisation, la sélectivité est complètement renversée et le produit majoritaire devient le dimère tête-à-queue **90**. Ici un complexe 1 : 1 acide de Lewis-Coumarine est formé et réagit avec une molécule de Coumarine libre. Bien que la réaction se fasse à la même longueur d'ondes, la réaction en présence d'acide de Lewis est beaucoup plus rapide.

Les mêmes résultats sont obtenus en utilisant un équivalent de EtAlCl_2 . Cependant, si un excès d'aluminium est utilisé, l'alkylation de la Coumarine (**88**) devint alors le produit majoritaire **91** (éq.17).



Équation 17

Pour les photocycloadditions intermoléculaires avec le (*E*)-2-butène (**92**), une meilleure sélectivité est obtenue en présence d'acide de Lewis, mais l'isomère majoritaire **94** formé est différent de celui obtenu en présence d'un photosensibilisateur, soit le produit **93** (éq. 18). Ce résultat s'expliquerait en admettant que la molécule complexée réagit à l'état singulet, donc de façon concertée, alors que la molécule libre passe par l'état triplet, donc diradicalaire, permettant l'isomérisation du butène.



Équation 18

Des études effectuées sur les quinolones et leurs complexes avec BF_3 ont démontré le même genre de tendance, soit à obtenir le produit de stéréosélectivité inverse.³⁹ En effet, en irradiant la 4-méthyl-2-quinolone (**95**) en présence de cyclopentène (**41**), le produit majoritaire est *exo* (**97**) alors qu'en présence d'acide de Lewis, le produit *endo* (**96**) est dominant (schéma 15). L'augmentation du temps de vie de l'état singulet de l'énone complexée permet une réaction concertée, expliquant cette différence dans la sélectivité.

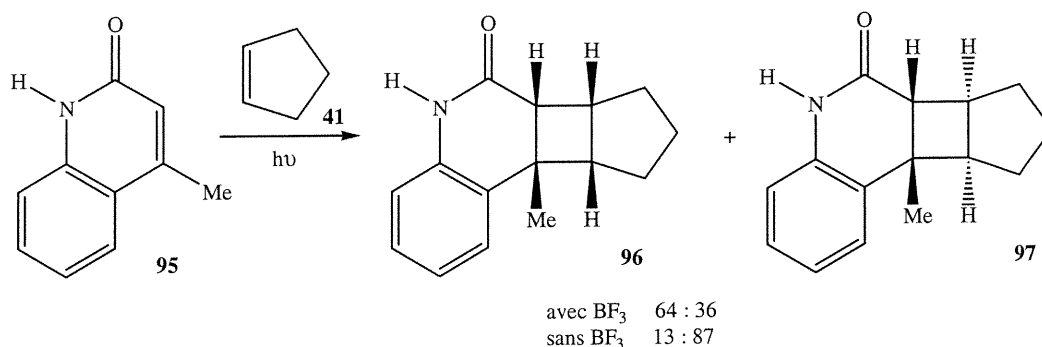


Schéma 15 : Influence d'acide de Lewis sur la stéréochimie

Des études ont également été effectuées sur le carboxamide et le carboxylate de la 9-phénanthrène (**98**). Si la photocycloaddition intermoléculaire avec 2,3-diméthyl-2-butène (**99**) est réalisée en absence d'acide de Lewis, le produit de cycloaddition **100** est obtenu de façon majoritaire, mais en présence de dimère et d'un autre produit de structure inconnue. Par contre, si la réaction est effectuée en présence d'acide de Lewis, soit EtAlCl_2 , seul le produit de cycloaddition est obtenu avec des rendements moindres; le produit de départ n'étant pas entièrement consommé (**schéma 16**). F.D. Lewis propose que, pour former le complexe **101**, le groupe ester doit sortir du plan du phénanthrène créant ainsi un encombrement stérique défavorisant la formation de dimère.

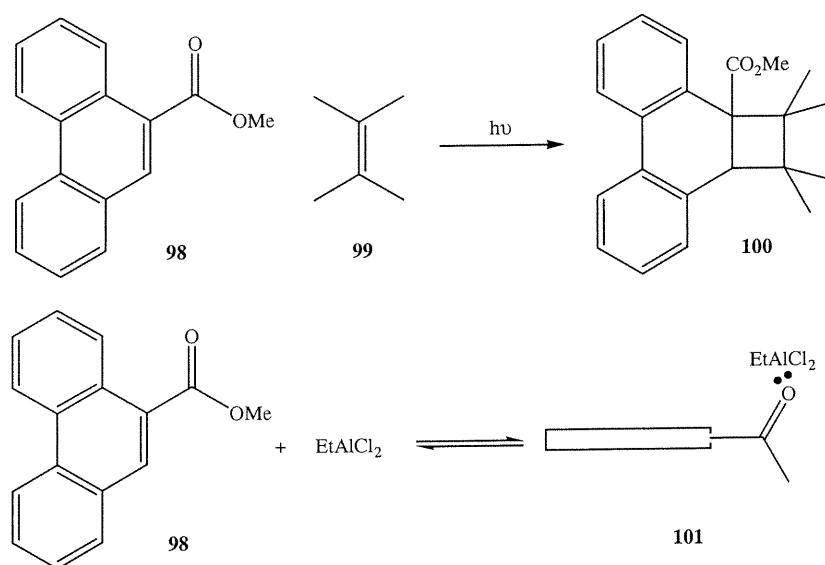


Schéma 16 : Complexation du carboxylate de 9-phénanthrène

Le même genre d'étude a été effectuée avec différents esters de l'acide cinnamique.³⁴ Comme relaté précédemment (éq. 15), la photolyse d'ester de l'acide cinnamique passe d'abord par l'isomérisation de la molécule. En présence de différents acides de Lewis comme BF_3OEt_2 , il y a enrichissement en l'isomère Z. La dimérisation peut aussi être effectuée à l'état solide avec un complexe 2:1 ester-acide de Lewis, par exemple (*E*) cinnamate de méthyle et le SnCl_4 , procurant le dimère tête-à-queue de façon sélective alors qu'en solution le dimère tête-à-tête est favorisé.

Des résultats similaires ont été observés par Rao en ce qui concerne la dimérisation à l'état solide de la cyclopenténone **33** complexée avec SnCl_4 (schéma 17).⁴¹

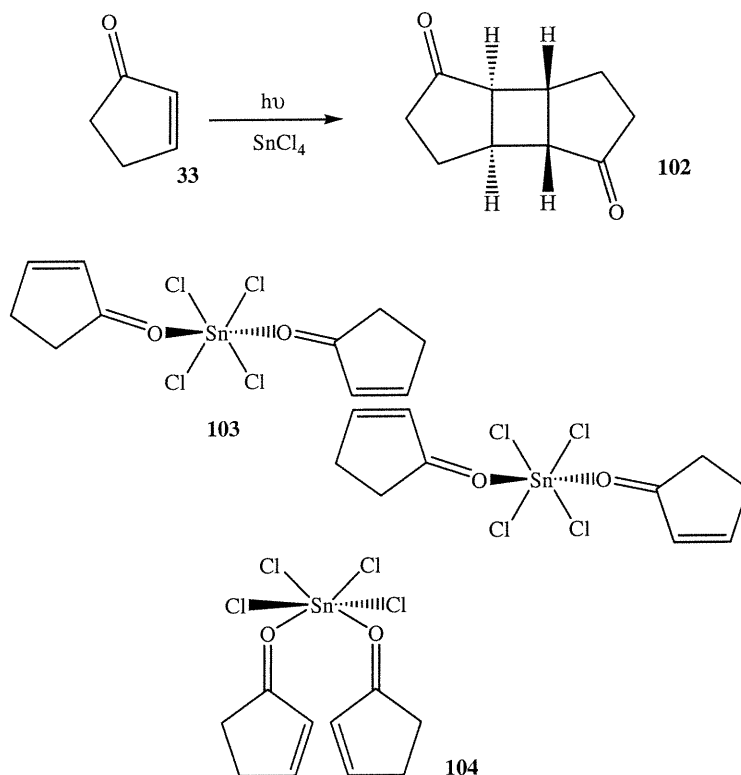


Schéma 17 : Étude des complexes SnCl_4 - cyclopenténone

L'explication tient du fait que, sous la forme de cristaux, le complexe SnCl_4 -cyclopenténone **103** opte pour une géométrie *trans*, la dimérisation se fait donc de façon intermoléculaire avec le complexe adjacent, donnant ainsi le dimère tête-à-queue (**102**). La dimérisation de ce type de complexe en solution procurant le dimère tête-à-tête de façon majoritaire pourrait indiquer que la réaction est intramoléculaire, le complexe ayant probablement une géométrie *cis* (**104**).

Le groupe de Kakiuchi a pour sa part travaillé sur la photocycloaddition du naphтол (**105**) en présence d'éthylène et de AlCl_3 .⁴² Il est connu que le naphтол se complexe avec les halogénures d'aluminium donnant lieu à un complexe de type benzocyclohexadiénone (**106**). Celui-ci, irradié en présence d'éthylène, procure de façon majoritaire (70%) le produit de photocycloaddition **107** et un produit secondaire **108** (12%) soit le 3-éthyl-2-naphтол (**schéma 18**). Par contre, cette réaction est limitée, la plupart des alcènes ayant tendance à subir des alkylations de type Friedel-Craft. De plus, la réaction est inefficace avec d'autres acides de Lewis.

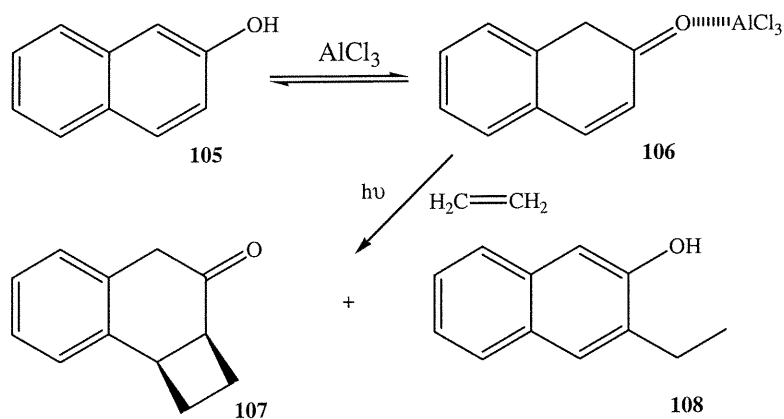


Schéma 18 : Photocycloaddition du naphтол

La complexation des composés dicétoniques avec des acides de Lewis pour obtenir des composés céto-énoliques est bien connue. Le groupe de Chow a étudié la photocycloaddition du difluorure de dibenzoylméthanobore (**110**) avec des systèmes

conjugués comme les énones.⁴³ La réaction de ce composé avec l'Isophorone (**109**) permet d'obtenir seulement le produit **112** en transitant par l'intermédiaire **111** de type cyclobutane (**schéma 19**).

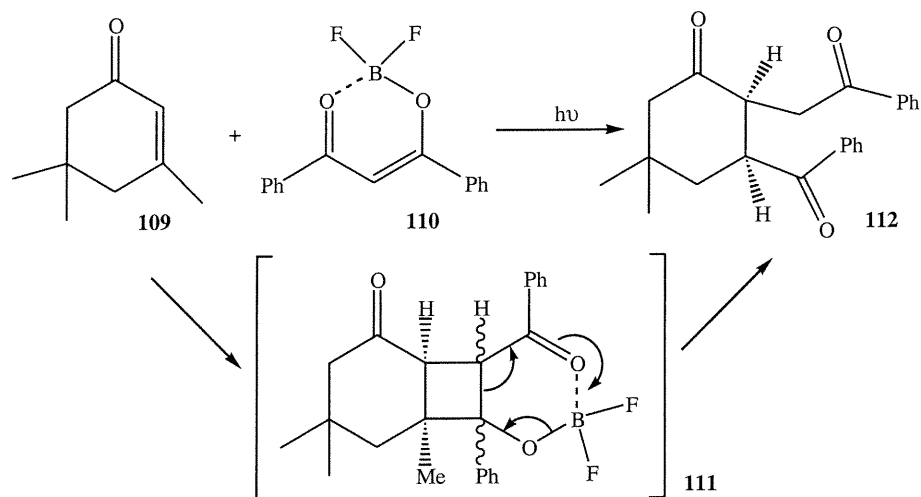
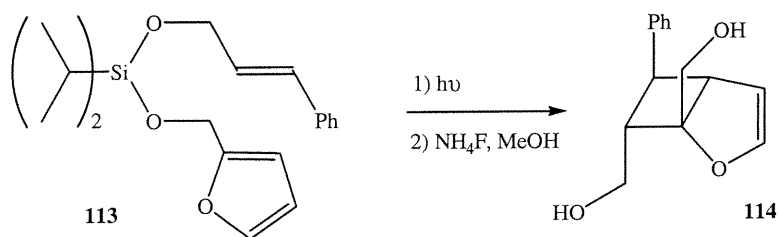


Schéma 19 : Photocycloaddition du difluorure de dibenzoylméthanobore

Les acides de Lewis ont donc, pour l'instant une utilisation réduite en photocycloaddition [2+2]. Ils exercent cependant une influence sur la régio- et stéréosélectivité de cette réaction. D'ailleurs, aucune forme chirale de ce type d'acide n'a fait l'objet d'étude. Le sujet permet encore beaucoup d'exploration.

1.9 Photocycloaddition des siloxanes

Les photocycloadditions [2+2] entre deux alcools allyliques pontés par un silicium ont été étudiées par Fleming.⁴⁴ Certaines des réactions sont très sélectives comme celle entre l'alcool cinnamique et l'alcool furunyle, liés par un diisopropyl silane (**113**), donnant un seul stéréoisomère (**114**) (éq. 19). Par contre, dans d'autres cas, un produit résultant de l'abstraction d'un hydrogène est observé.



Équation 19

Les ponts de silanes ont également été utilisés dans les réactions de Paterno-Büchi, soit des réactions de photocycloadditions [2+2] entre un carbonyle et un alcène.⁴⁵ Dans un cas présenté par Fleming, le triméthylsilane est lié à l'alcool cinnamique (**115**) et se coordonne avec la benzaldéhyde (**116**) (schéma 20). La réaction est sélective mais donne un faible rendement, soit 20% du produit isolé **117**. En effet, l'éther silylé de l'alcool cinnamique a été isomérisé (**118**), représentant plus de 40% du produit de réaction. La photoisomérisation pose donc plus de problème que dans le cas présent.

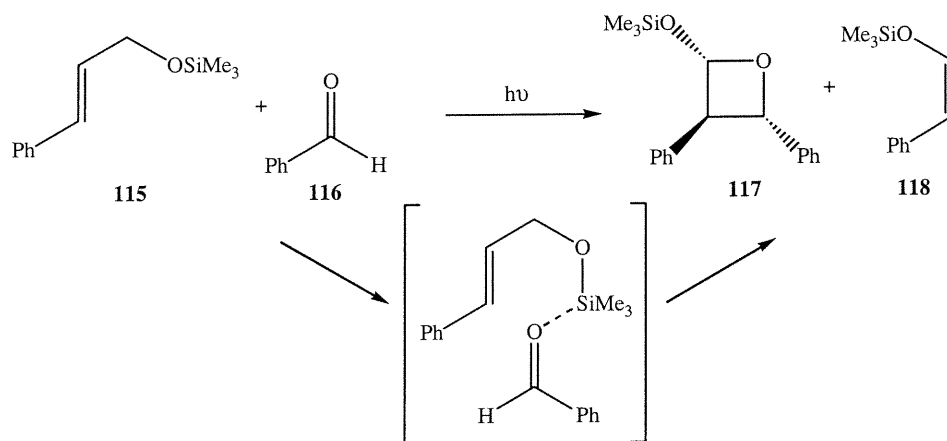
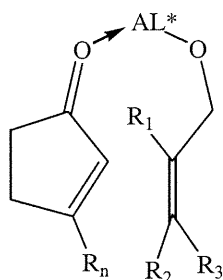


Schéma 20: Pont silylé dans les réactions de Paterno-Büchi

1.10 Développement du projet

Il est maintenant clair que si les molécules de départ ne présentent aucune chiralité, la réaction de photocycloaddition intermoléculaire est moins sélective par rapport à la version intramoléculaire qui présente un taux relativement élevé à la fois de régio- et de stéréosélectivité. Par contre, la présence de pont entre les molécules, par exemple un silicium, accroît généralement les sélectivités. De plus, les travaux effectués ont permis de déterminer que les énones font des complexes avec les acides de Lewis et que ceux-ci peuvent influencer la régio- et stéréosélectivité de la réaction.

Notre groupe de recherche désire donc développer des acides de Lewis chiraux servant de pont entre les molécules lors des photocycloadditions [2+2] entre des alcools allyliques et des énones. L'acide de Lewis permettrait de contrôler la régiosélectivité en servant de pont qui induirait un produit de type tête-à-tête, le carbonyle et l'alcool étant tous deux liés à l'acide de Lewis. Ce dernier, portant un ligand chiral, pourrait influencer la stéréosélectivité en tant qu'auxiliaire chiral (**figure 1**). Il serait donc possible d'employer ce genre de complexe, en utilisant divers énones et alcènes achiraux, pour contrôler de la sélectivité des réactions de photocycloaddition [2+2].



A.L.* = Acide de Lewis chiral

R = alkyl ou aryl

n = 0-1

Figure 1 : Photocycloaddition avec un acide de Lewis chiral

Chapitre 2 : Complexes chiraux d'acides de Lewis

2.1 Introduction

Au cours des dernières décennies, la synthèse asymétrique est devenue un outil puissant. Nous avons été témoins de l'essor rapide de nombreuses méthodes parmi lesquelles se retrouvent les catalyseurs et les auxiliaires chiraux. Bien des efforts ont d'ailleurs été mis dans le développement de catalyseurs chiraux dérivés des métaux de transition, que ce soit à l'état fondamental ou à l'état excité.^{46,47} L'emploi d'acides de Lewis chiraux comme catalyseur est aussi de plus en plus étudié, que ce soit en utilisant des ligands naturels ou non.^{48, 49}

Le but de ce mémoire de maîtrise n'étant pas le développement de nouveaux ligands chiraux, des systèmes connus pour leur efficacité dans d'autres réactions seront utilisés dans la réaction de photocycloaddition [2+2].

2.2 L'acide de Lewis : Bore

La chimie du bore comme catalyseur chiral est très connue, celui-ci étant utilisé dans une grande variété de réaction asymétrique.⁵⁰ Son intérêt est dû en grande partie au fait qu'en général le bore forme des complexes stables. Dans la plupart des cas, il est facile de récupérer l'auxiliaire chiral, sans compter qu'il s'agit souvent de composés simples à synthétiser et économiques.

Le choix de cet acide de Lewis s'est aussi effectué en partie après l'étude des travaux de photocycloaddition effectués par le groupe de F.D. Lewis. En effet, le trifluorure de bore est souvent utilisé comme acide de Lewis lors de la formation de complexe.^{34, 38-40} Ces travaux montrent que le complexe de bore se forme bien avec le carbonyle de l'énone et qu'il s'agit bien de l'espèce réactive.

2.3 Premier ligand : Binaphtol

Le binaphtol et ses dérivés sont utilisés depuis longtemps comme ligands chiraux dans les complexes de différents acides de Lewis tel le bore, le titane et l'aluminium.⁴⁹ Ce ligand bidentate, possédant une chiralité de symétrie C_2 , est reconnu pour son rôle important dans les réactions asymétriques stœchiométriques ou catalytiques.⁵¹

Il s'agit d'ailleurs d'un ligand très utilisé dans la réaction de Diels-Alder depuis de nombreuses années. T.R. Kelly donne un exemple en utilisant le bore et un dérivé diphenylé du binaphtol (**119**), obtenant une très grande sélectivité dans la réaction entre le juglone (**120**) et le 1-acétylbutadiène (**122**) (**schéma 21**).⁵²

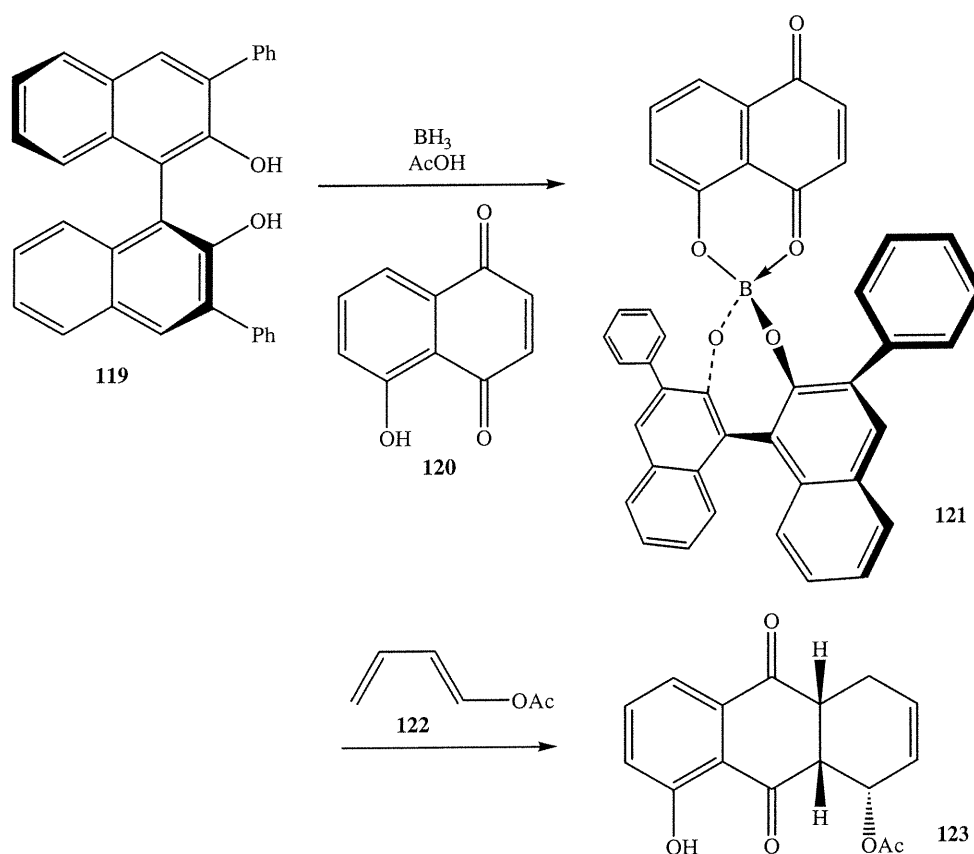


Schéma 21 : Réaction de Diels-Alder du juglone avec complexe de binaphtol

Le juglone est lié au complexe de bore, préalablement formé, se rattachant à la fois par le groupement hydroxyle de façon covalente et au carbonyle par coordination. Le complexe **121** ainsi créé est plutôt rigide, diminuant les problèmes conformationnels, permettant d'obtenir le produit **123** de façon régio- et stéréospécifique avec 98% ee.

Le binaphtol lui-même sert de ligand au bore dans des réactions de Aza-Diels-Alder.⁵³ En effet, le dérivé ester binaphtyl de l'acide borique **128**, préparé à partir du triphénoxy borane et du (R)-binaphtol, accroît la stéréosélectivité de la réaction tout en activant l'imine **124** qui réagit avec le diène **125** pour donner un rapport de 95 : 5 des énamines **126** et **127** (schéma 22). Par contre, si le (S)-binaphtol est utilisé, le ratio tombe à 90 : 10, montrant l'application du principe de double diastéréosélection entre le dérivé imine du L-tryptophane (**125**) et le (R)-binaphtol. Ici aussi, le complexe est utilisé en quantité stœchiométrique.

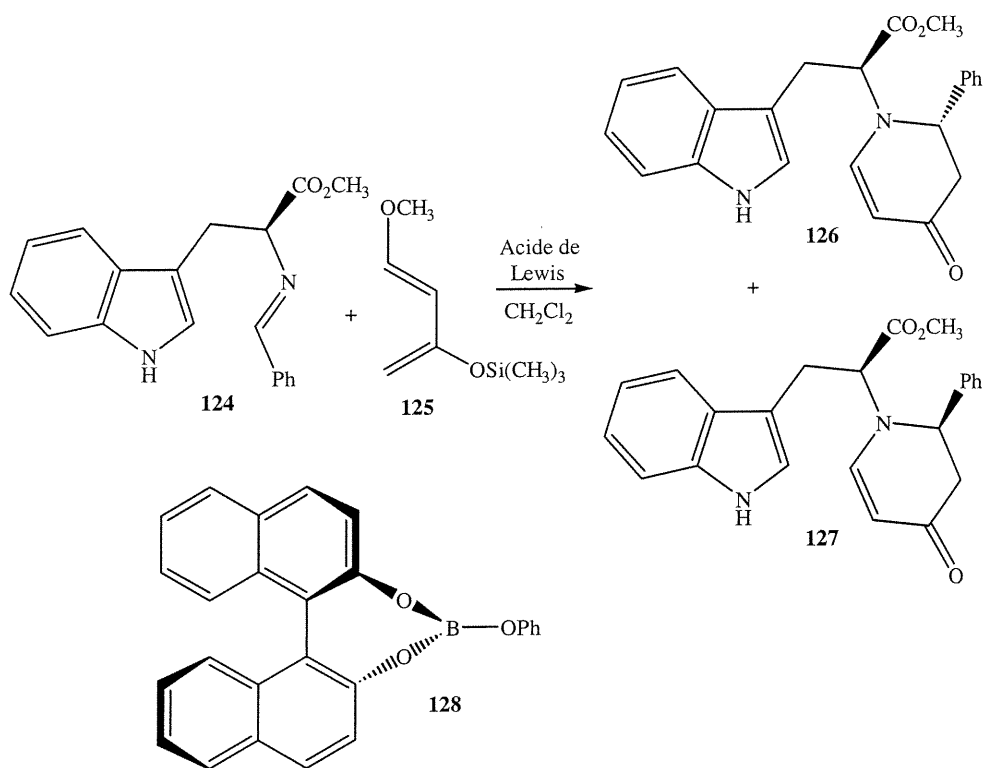


Schéma 22 : Réaction Aza-Diels-Alder avec un dérivé ester binaphtyl de l'acide borique

Enfin, ce même ligand sert également dans des réactions de types Aldol sur des imines.⁵⁴ La réaction entre l'imine **129** et l'énol sililé **130** donne le produit d'addition **131** de façon diastéréosélective lorsque le complexe d'acide de Lewis chiral (**132**), venant du mélange 2 : 1 de (R)-binaphtol et de triphénoxy borane, est utilisé en quantité stœchiométrique (**schéma 23**).

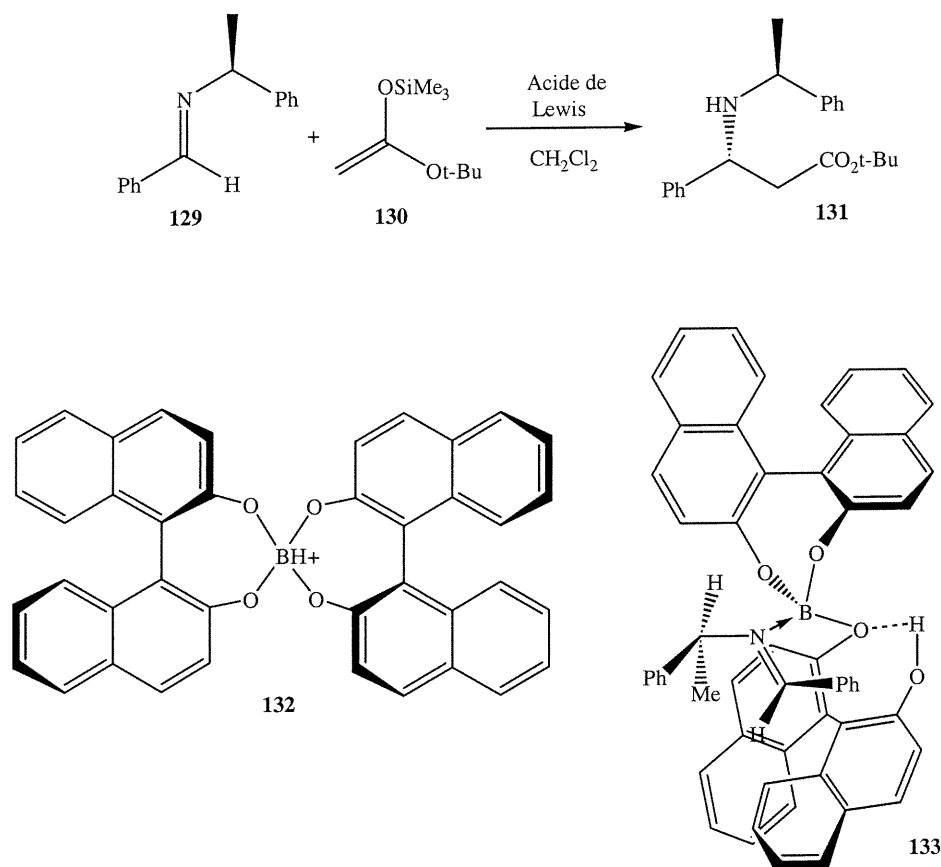


Schéma 23: Réaction d'aldol avec un acide de Lewis chiral

Yamamoto suggère que la réaction passe par l'intermédiaire **133** où le deuxième groupement binaphtol bloque la face *Si*, ne permettant l'attaque du nucléophile que par le haut. Ceci permet d'obtenir un seul énantiomère pour cette réaction.

2.4 Synthèse d'acide de Lewis chiral : R-Binaphtol

Les ligands chiraux de type binaphtol peuvent être utilisés dans la formation de complexes chiraux avec des acides de Lewis tel le bore. Puisque ce ligand est bidentate, il est alors possible de lier de façon covalente un des partenaires dans la réaction de photocycloaddition, un alcool allylique. Le site acide de Lewis du bore restera ainsi disponible pour complexer l'énone pendant la réaction.

Des dérivés de binaphtol ont donc été synthétisés en utilisant la méthode présentée par Kelly, formant d'abord le complexe acétyldioxaborolane **135** à partir du (R)-binaphtol et de l'acide acétique (**134**).⁵² Deux alcools différents ont été ajoutés à ce complexe, soit l'alcool allylique et l'alcool cinnamique (**136a** et **b**), donnant les complexes **137 a** et **b** de façon quantitative (schéma 24).

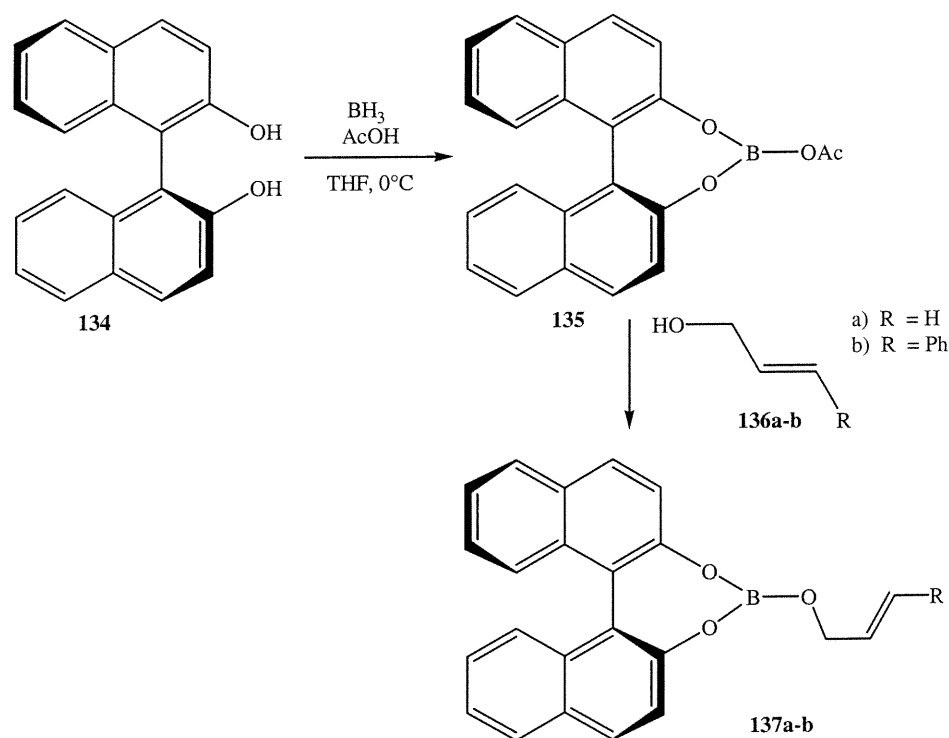


Schéma 24 : Synthèse de dérivé binaphtol borate et d'alcools allyliques

Les produits formés doivent être mis sous vide pour enlever tous les produits volatiles résiduels. Dans ce cas, l'acide acétique ainsi que le THF sont souvent très difficiles à enlever complètement. Des traces de ces produits sont souvent d'ailleurs visibles en RMN et surtout en infrarouge. De plus, la présence d'un complexe de bore semble affecté la résolution des protons de l'alcool allylique en ^1H RMN.

Le complexe acétyldioxaborolane **135** a été isolé pour identification mais la réaction est plus efficace si l'addition de l'alcool allylique se fait sans sortir ce complexe de solution. De plus, cela diminue le nombre de manipulations et évite les risques de décomplexation. D'ailleurs, dans les expériences de Kelly, ce complexe a été généré *in situ* et jamais isolé, donc une analyse comparative des données expérimentales est impossible.

Les auxiliaires de bore et d'alcools allyliques ainsi formés sont stables à l'air et à la lumière, aucune décomposition n'a été observée après plusieurs jours. Après irradiation par une lampe au mercure en milieu dilué, le complexe de l'alcool allylique n'a subi aucune transformation et aucune dimérisation apparente. Par contre, dans le cas du complexe de l'alcool cinnamique, il y a isomérisation trans-cis favorisant le composé cis dans un rapport de 70:30. Cependant, aucune dimérisation n'est observée même après 24 heures.

L'utilisation de l'acide acétique est essentielle dans cette réaction car la formation du complexe sans celle-ci est très lente, même après 24 heures, la réaction n'est pas toujours terminée.⁵⁵ Grâce à cet ajout, la réaction est quasi instantanée. De plus, lorsque l'alcool est ajouté directement sur le complexe borane **138**, une partie de l'alcool est réduite donnant un mélange des complexes **137a** et **139** dans un rapport d'environ 50 :50 (**schéma 25**).

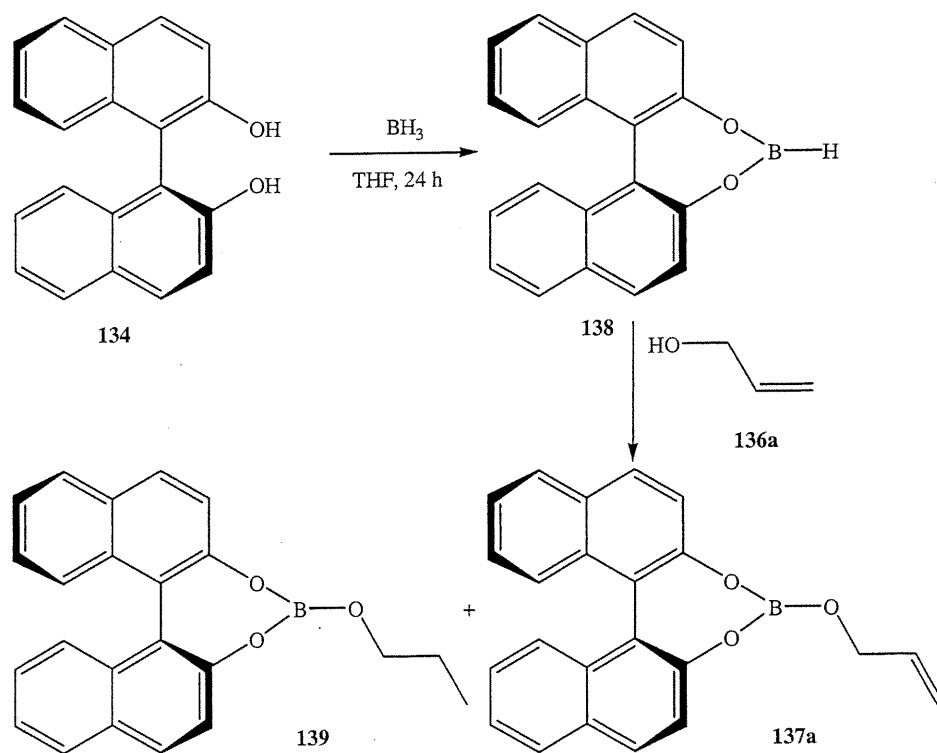


Schéma 25 : Réduction de l'alcool allylique

La synthèse a également été effectuée à partir du borate de triméthyle et de butyl lithium qui, avec le binaphthol (134), donne le complexe éther méthylique 140. Celui-ci réagira avec l'alcool allylique pour donner le même complexe 137a (schéma 26). Ici encore beaucoup de soins doivent être pris pour enlever tous les volatiles comme l'alcool résiduel, le méthanol et le THF, ce dernier ayant tendance à se coordonner au bore, devenant difficile à entraîner. Comme pour le cas de l'acétyldioxaborolane, les traces de ces solvants apparaissent sur les spectres RMN et infrarouge et donne lieu à une analyse mitigée. Encore une fois, le complexe éther méthylique, bien que très connu, n'est pas isolé mais plutôt généré *in situ* rendant impossible l'analyse comparative des spectres du complexe.

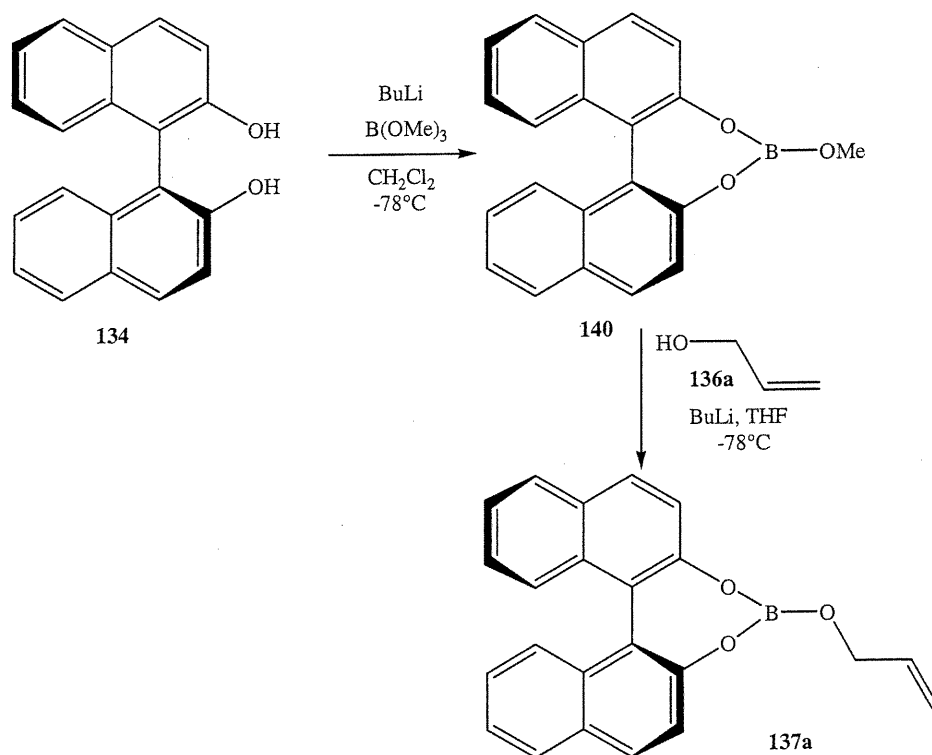


Schéma 26 : Synthèse du complexe à partir du borate de triméthyle

Finalement un essai a été fait en utilisant l'acide borique, selon la méthodologie de Shan qui stipule qu'après avoir fait réagir le binaphtol avec deux équivalents d'acide borique pour former l'anhydride (141), il y a ajout de proline, donnant deux complexes.⁵⁶ Lors de l'essai, l'anhydride s'est bien formé mais l'ajout d'alcool allylique n'a pas engendré le complexe voulu, l'anhydride restant inchangé (schéma 27).

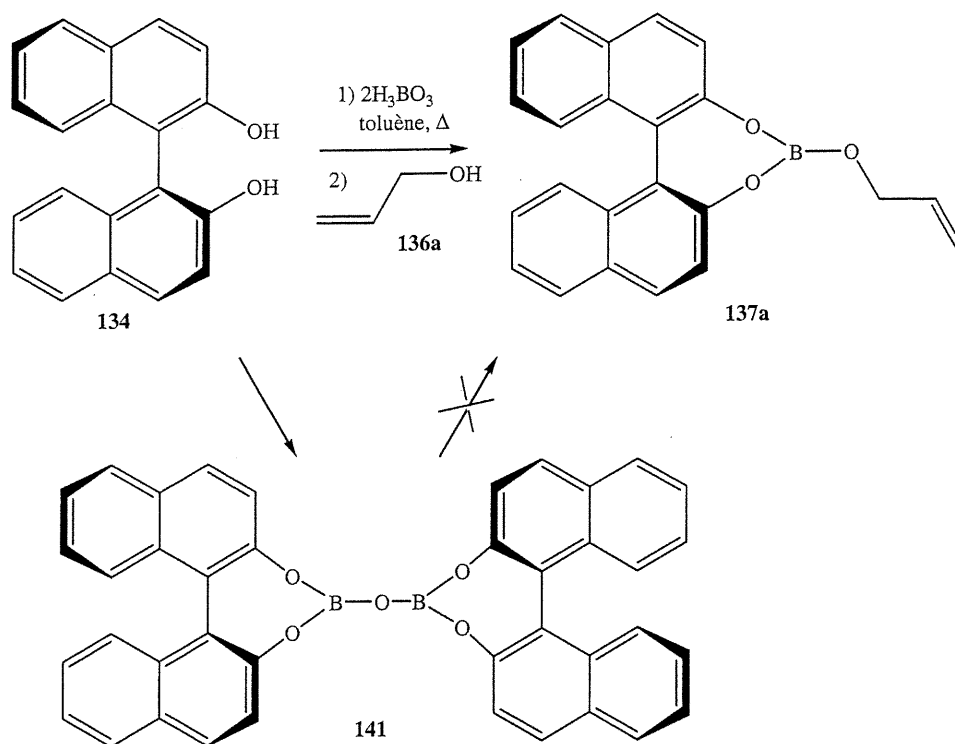


Schéma 27: Formation de l'anhydride borique du binaphtol

2.5 Deuxième ligand : Dérivé d'acide tartrique

Les dérivés d'acide tartrique représentent une source naturelle importante d'agents chiraux, les groupements hydroxyles et acides carboxyliques pouvant être protégés ou transformés, donnant ainsi des ligands efficaces.⁴⁸ Leur utilisation est bien connue dans les époxydations de Sharpless, mais aussi dans diverses autres réactions asymétriques. Tout comme le binaphtol, il s'agit d'un ligand bidentate pouvant être utilisé de façon stœchiométrique ou catalytique.⁴⁹

Il s'agit également d'un ligand très utilisé dans les réactions de Diels-Alder. Une réaction analogue à celle faite par Kelly (schéma 21) sur le juglone (120) a été développée par le groupe de Yamamoto, utilisant cette fois un acide de Lewis de bore portant un dérivé amide de l'acide tartrique (143) (schéma 28).⁵⁷

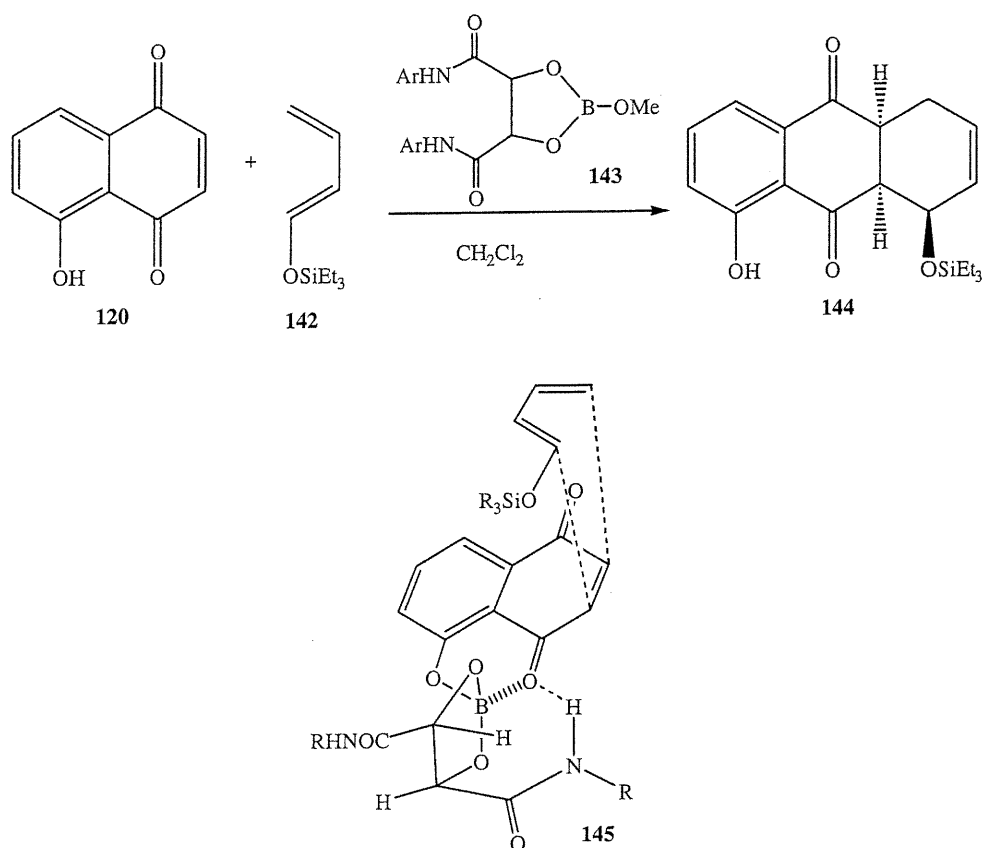


Schéma 28 : Réaction de Diels-Alder du juglone avec complexe de tartrate

La réaction avec le diène **142** donne un seul produit **144** avec 92 % ee. Cette sélectivité serait explicable, selon Yamamoto, par la formation d'un pont H entre l'hydrogène de l'amide et le carbonyle du juglone, le diène devant approcher par la face supérieur du diénophile, donnant ainsi la configuration observée.

Les acides de Lewis de bore dérivés d'acides tartriques peuvent être formés d'une autre façon. En effet, en effectuant une monoacylation, le dérivé de l'acide tartrique **146** ainsi formé se complexa avec le borane par un groupement hydroxyle et un groupement acide, l'autre groupement acide n'étant pas relié au bore.⁵⁸ Ce produit réagira avec l'acide α,β -insaturé **147** pour obtenir le complexe **148**. La réaction avec la cyclopentène (**41**)

donne le produit d'addition **149** avec 78% d'excès énantiomérique (**schéma 29**).⁵⁹ Ici, le complexe est utilisé de façon catalytique, la réaction ne s'effectuant pas à basse température sans l'activation de l'acide de Lewis

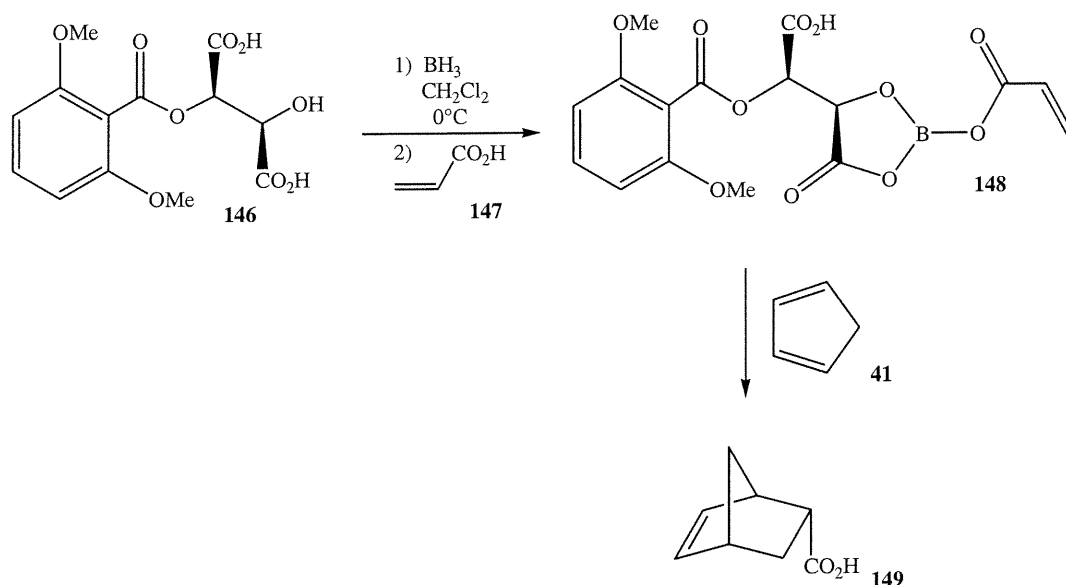


Schéma 29 : Réaction de Diels-Alder avec complexe monoacylé de l'acide tartrique

Les réactions d'aldols asymétriques ont aussi fait l'objet d'études utilisant les esters d'acides tartriques comme auxiliaires chiraux. L'énolate de bore portant l'auxiliaire diéthyltartrate **150** réagit avec la benzaldéhyde pour obtenir un seul énantiomère **151** de configuration (*S*)- avec 65% d'excès énantiomérique (**schéma 30**).⁶⁰ Cette sélectivité est explicable par l'encombrement facial causé par l'ester du tartrate lors de l'attaque par l'arrière, tel que montré par la configuration du complexe **152b**.

D'ailleurs, l'utilisation du dérivé non naturel de l'acide tartrique permet d'obtenir le produit de configuration inverse. De plus, Yamamoto a démontré, dans une étude sur les allènes liés à des acides de Lewis comportant des esters d'acide tartrique comme ligand, que l'utilisation de dérivés d'esters plus gros qu'éthyle, comme l'isopropyle ou le 2,4-diméthyl-3-pentyle, donne de meilleures sélectivités.⁶¹

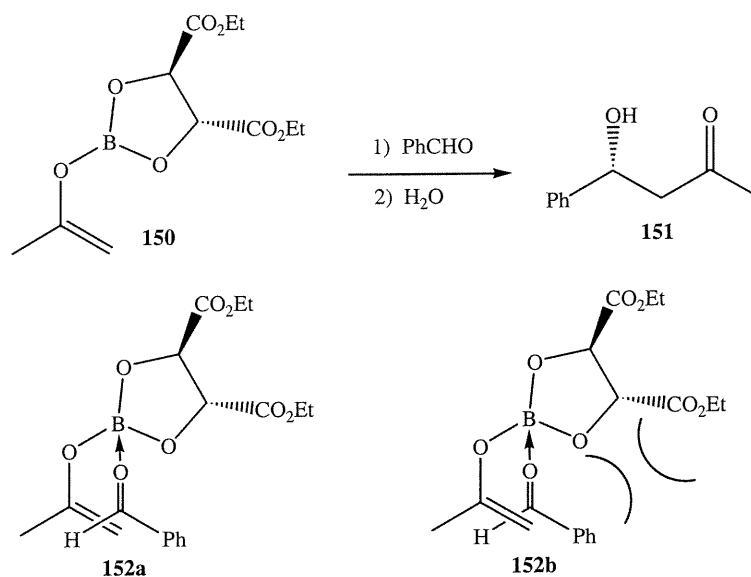


Schéma 30 : Réactions d'aldol avec un acide de Lewis dérivé d'acide tartrique

2.6 Synthèse d'acide de Lewis chiral : R,R-(+)-Diisopropyltartrate

Les tartrates représentent donc une bonne source de chiralité pour notre réaction de photocycloaddition. Le dérivé diisopropyle a été choisi car il est disponible commercialement et présente un plus grand encombrement que l'analogue méthylique ou éthylique.

Une série de complexes a été synthétisé à partir de l'acide borique qui, en réagissant avec le R,R-(+)-diisopropyltartrate (**153**), donne le diester cyclique **154**. L'addition des différents alcools allyliques **155a-c** à ce dernier entraîne la formation des complexes **156a-c** désirés de façon quantitative (**schéma 31**). La structure des trois différents complexes formés est détaillée dans le **tableau I**. Comme dans le cas des auxiliaires de binaphtol, il y a perte de résolution au niveau des protons vinyliques sur le spectre ¹H RMN des auxiliaires tartrates. De plus, la présence d'une bande OH dans les spectres infrarouges pourrait indiquer la présence d'un équilibre au niveau du complexe ou la coordination d'une molécule d'eau, ce dernier cas étant connu.⁵⁶

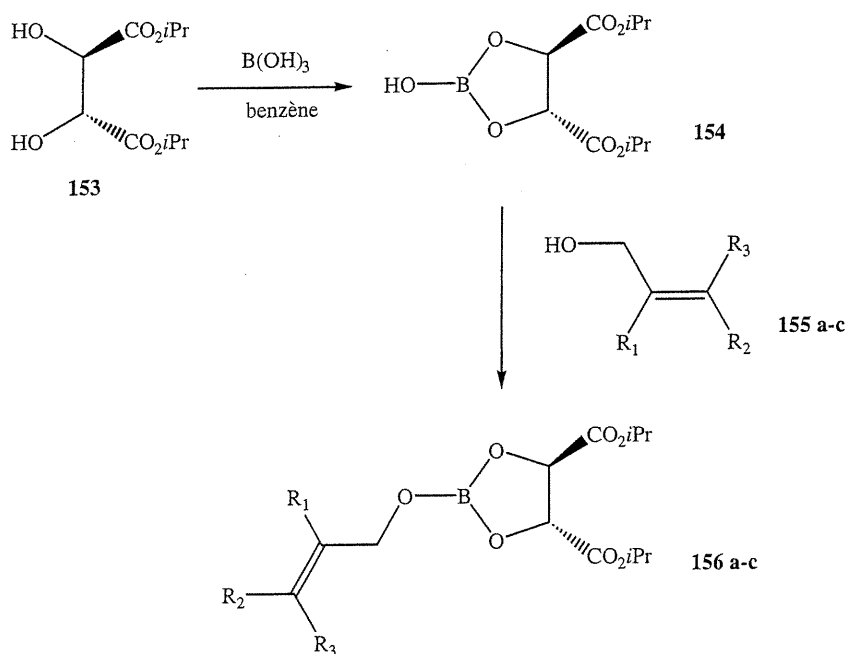


Schéma 31 : Synthèse de dérivés borates diisopropyldartrate et d'alcools allyliques

Tableau I : Différents complexes d'alcools allyliques

Complexe	R ₁	R ₂	R ₃
156 a	H	H	H
156 b	CH ₃	H	H
156 c	H	H	CH ₂ CH ₃

Une fois les acides de Lewis chiraux **137a-b** et **156a-c** en main, il nous était dès lors possible d'étudier leur influence dans la réaction de photocycloaddition [2+2] avec différentes énones dans l'espoir que ceux-ci induisent une certaine régio-stéréosélectivité.

Chapitre 3 : Étude de la réaction intermoléculaire de photocycloaddition [2+2]

3.1 Introduction

La photocycloaddition [2+2] intramoléculaire est plus régio- et stéréosélective que la version intermoléculaire. La substitution de carbones pontants par un acide de Lewis chiral permettrait donc de lier temporairement les deux espèces à l'état de transition, mimant ainsi la réaction de photocycloaddition intramoléculaire. Cet état de transition organisé devrait résulter en une réaction plus sélective. La présence d'un ligand chiral devrait pour sa part favoriser la formation de certains stéréoisomères au détriment d'autres.

L'hypothèse de départ de ce travail est donc que les deux espèces vont être liées à l'acide de Lewis; l'alcool de façon covalente et l'énone par coordination. Les alcools de type allylique ne présentant pas une très forte polarisation, les effets électroniques ne joueront pas un rôle majeur dans la réaction. De plus, l'utilisation d'énones cycliques empêchera les phénomènes d'isomérisation.

La réaction en solution diluée nous semble, au premier abord, préférable. En effet, si les deux espèces sont complexées au bore, l'utilisation d'un milieu dilué défavorisera les autres réactions intermoléculaires compétitives entre les espèces non-pontées.

3.2 Étude de la réaction de photocycloaddition en milieu dilué

3.2.1 Photocycloaddition avec utilisation de l'auxiliaire binaphtol

Des études ont d'abord été effectuées sur le complexe de binaphtol. Ces expériences ont été réalisées dans des appareillages en quartz, donc avec des longueurs d'ondes d'irradiation allant sous les 300 nm, permettant ainsi l'excitation non-sélective du binaphtol et de l'énone.

Dans un premier temps, le complexe de l'alcool *trans*-cinnamique **137a** a été mis en présence d'un équivalent de cyclohexénone (**3**) dans l'espoir de générer l'espèce réactive **157a** en concentration 0.01 M dans le dichlorométhane (**schéma 32**). Après quelques heures d'irradiation, nous avons observé un début d'isomérisation du substrat **137a** par l'apparition de nouveaux signaux RMN correspondant au complexe de l'alcool *cis*-cinnamique **158**. Plus de 60 heures sont nécessaires pour atteindre un plateau où le rapport des isomères *cis-trans* ne change plus. Comme dans le cas rapporté par F.D. Lewis, il y a enrichissement en l'isomère Z, soit 70% de l'alcool de départ s'étant isomérisé. Aucune photocycloaddition n'est toutefois observé en continuant l'irradiation.

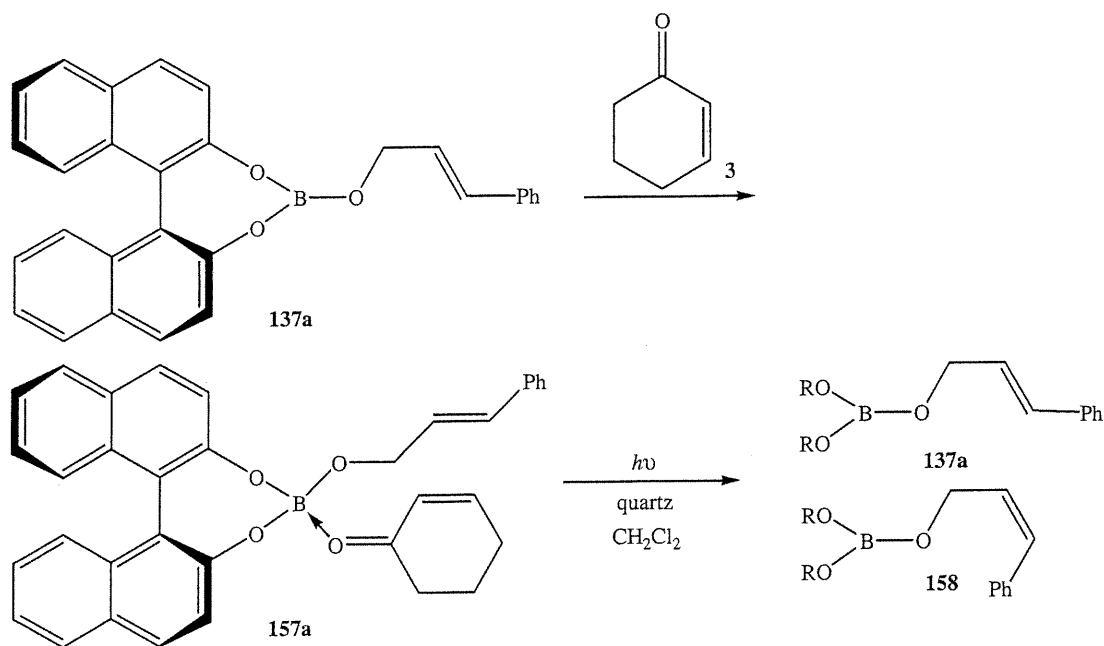


Schéma 32 : Irradiation du complexe binaphtol de l'alcool cinnamique en milieu dilué

Il est dès lors apparu évident que la présence d'un substituant à cette position de l'alcool allylique amenait un problème qui compliquerait l'analyse de nos résultats et risquerait de diminuer les stéréosélectivités obtenues. Nous avons donc décidé d'utiliser préférentiellement des alcools allyliques ne pouvant se photoisomériser.

Tout comme dans le cas précédent, un équivalent de cyclohexénone (**3**) a été ajouté à l'auxiliaire binaphtol de l'alcool allylique **137b**. Nous présumons que le complexe **157b** est formé en solution de 0.01M dans le dichlorométhane. Il a été soumis à 72 heures d'irradiation sans qu'aucune réaction ne soit observée (**schéma 33**).

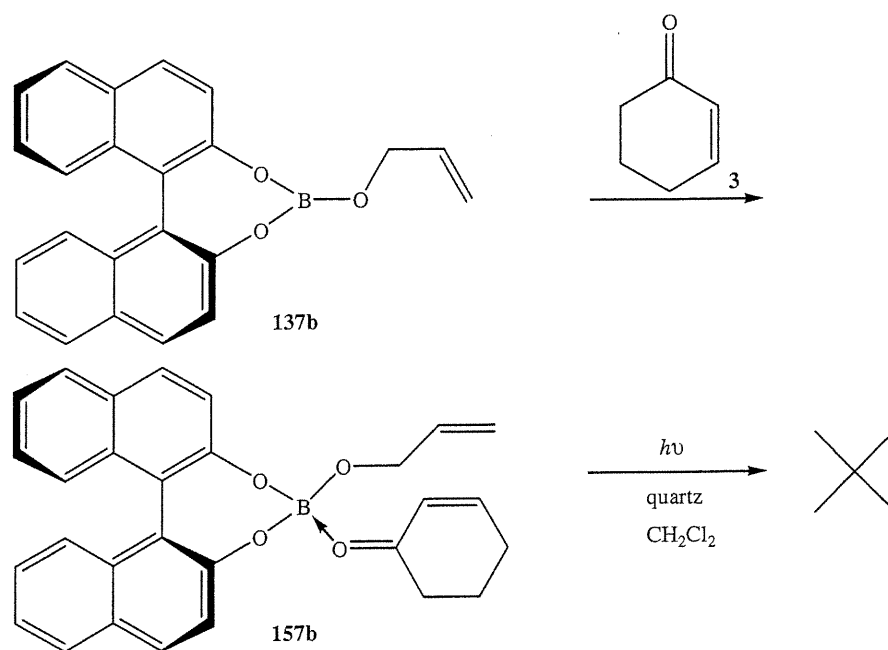


Schéma 33 : Irradiation du complexe binaphtol de l'alcool allylique en milieu dilué

Il est connu que des molécules aromatiques comme le naphthalène et le phénol sont de bons photosensibilisateurs. Aux longueurs d'ondes utilisées la majorité de la lumière incidente est absorbée par le chromophore binaphtol plutôt que par l'énone. Le spectre d'absorption de l'auxiliaire binaphtol **137b** et de la cyclohexénone (**3**) montre bien qu'à une concentration de 1×10^{-3} M, les bandes d'absorptions du ligand binaphtol recouvre entièrement celle de la cyclohexénone qui possède une bande d'absorption faible se prolongeant jusqu'à 360 nm (**figure 2**). Nous comptons en fait sur un transfert d'énergie entre ce chromophore et l'énone pour exciter cette dernière et induire la réaction la réaction.

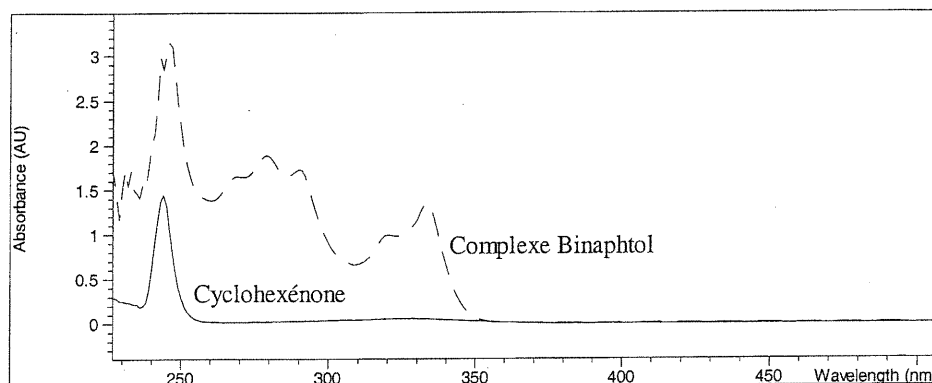


Figure 2 : Spectre d'absorption du complexe binaphthol et de la cyclohexénone

L'absence de photocycloaddition peut donc être expliquée par le fait que ce transfert d'énergie serait endothermique. En effet, nous avons constaté que l'énergie du plus bas état excité triplet de molécules similaires comme le biphenyle et le 2-naphthol est respectivement de 66 et 60 kcal/mol.⁶²⁻⁶³ En faisant une analogie entre le benzène, avec une énergie E_T de 84 kcal/mol, et le biphenyle, on peut s'attendre à ce que l'énergie du binaphthol soit même plus basse que celle du naphthol. Puisque l'énergie triplet de la cyclohexénone est d'environ 66-68 kcal/mol, ce transfert est vraiment endothermique et, par conséquent, inefficace.⁶⁴ Ceci expliquerait aussi la photoisomérisation du complexe **137a**, l'énergie d'excitation demeurant dans le complexe et induisant cette réaction, plutôt que d'être transférée à l'énone.

3.2.2 Photocycloaddition avec utilisation de l'auxiliaire diisopropyltartrate

Le tartrate n'est pas un chromophore qui absorbe la lumière incidente avec la même efficacité que le binaphthol. Aucune molécule similaire n'est connue comme photosensibilisateur. D'ailleurs, le spectre UV du complexe de tartrate **156a** montre des bandes d'absorption très faibles (**figure 3**). De plus, si le tartrate absorbait une partie de la lumière, le transfert serait sûrement exothermique, les bandes d'absorption étant à de plus basse longueurs d'ondes. Conséquemment, le choix de ce ligand apparaît plus judicieux dans notre cas.

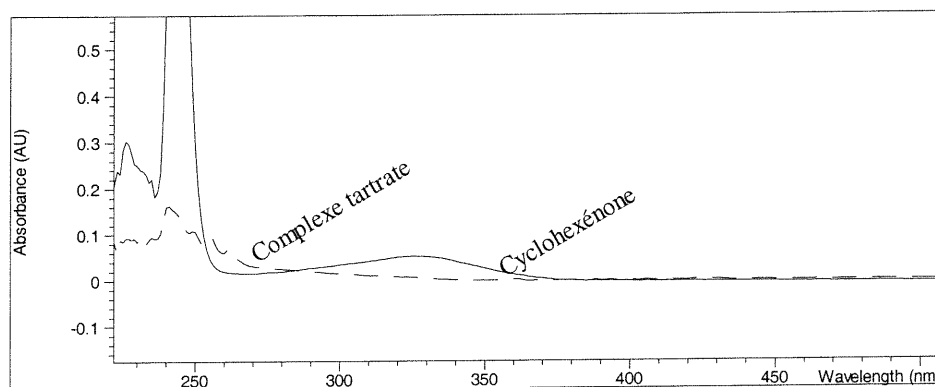


Figure 3 : Spectre d'absorption du complexe diisopropyltartrate et de la cyclohexénone

Dans un premier temps, la réaction a été tentée avec le complexe d'alcool allylique **156a** dans les mêmes conditions que celles utilisées pour les complexes de binaphtol, soit un équivalent de cyclohexenone dans une solution de dichlorométhane de concentration 0.05 M. L'espèce **159** subit bien une transformation mais il ne s'agit pas de celle attendue (**schéma 34**).

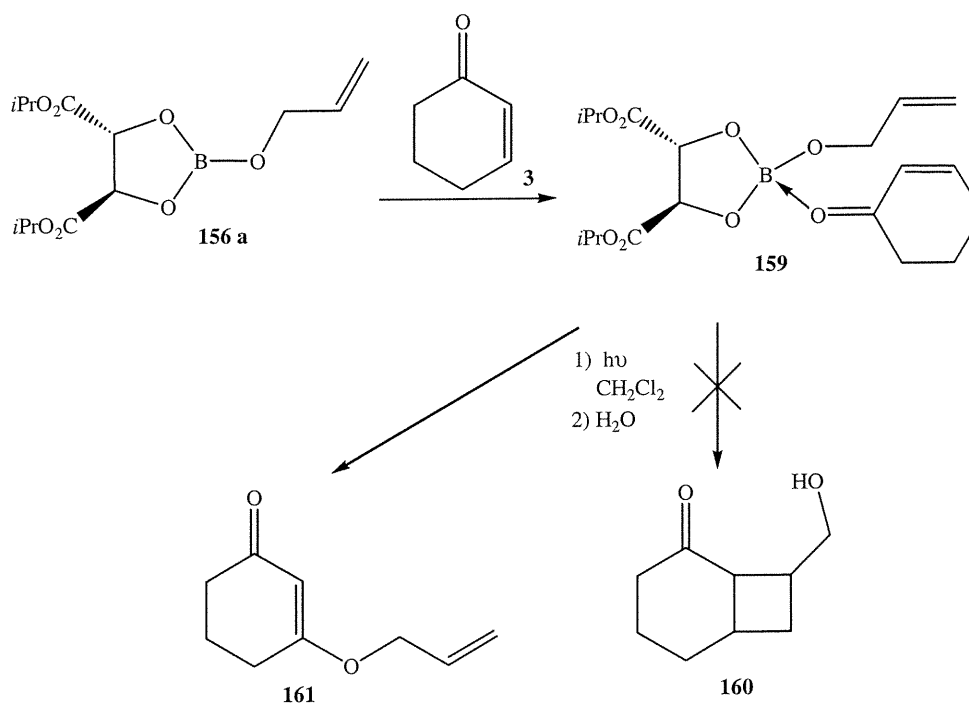


Schéma 34 : Irradiation du complexe tartrate de l'alcool allylique en milieu dilué

La réaction plafonne après 60% de conversion, soit après 36 heures. Le produit de photocycloaddition [2+2] **160** n'est pas observé, mais le produit obtenu avec 42 % de rendement, soit le composé **161**, semble plutôt venir d'une addition sur l'énone probablement de nature radicalaire. Ce résultat, bien que surprenant, est similaire à celui obtenu par F.D. Lewis dans l'alkylation de la Coumarine (éq. 17). Dans ce cas, il est également pensable qu'il s'agisse d'une addition radicalaire du groupement éthyle.

La cyclohexénone peut être excitée à une longueur d'onde supérieure à 300 nm. En effet, le spectre UV (**figure 3**) montre une bande d'absorption évasée entre 300 et 350 nm où il n'y a aucune absorption de l'auxiliaire tartrate. Une irradiation plus sélective permettrait sûrement de limiter des réactions secondaires souvent causées par les longueurs d'ondes plus basses, donc de plus grande énergie. La réaction précédente a donc été répétée en utilisant un filtre en pyrex, celui-ci coupant toutes les radiations en dessous de 300 nm. Encore une fois, aucune cycloaddition n'a été observée après 36 heures d'irradiation et il n'y a eu que 50% de conversion de la cyclohexénone. Le même produit **161** a été observé, mais dans un rendement moindre, soit 28%.

D'autres solvants ont été utilisés pour cette réaction. Lorsque l'acétone a été utilisée, la cyclohexénone a été entièrement consommée après 36 heures d'irradiation, le spectre RMN ne présentant plus de trace des protons énoliques. Par contre, le complexe de l'alcool allylique ne semblait pas avoir réagi. En effet, le produit formé était un dimère de la cyclohexénone (**schéma 35**).

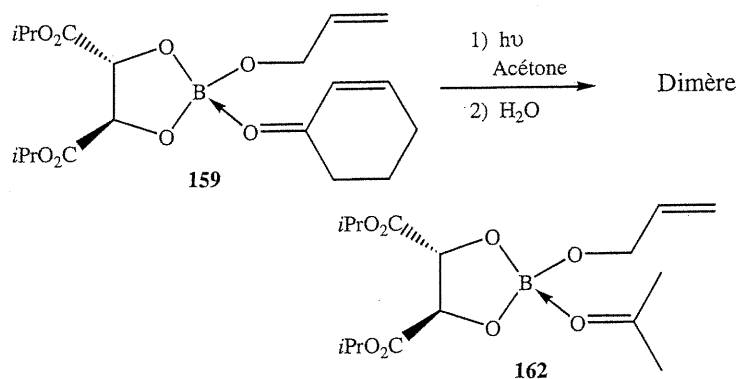


Schéma 35 : Dimérisation de la cyclohexénone dans l'acétone

L'acétone a probablement joué deux rôles dans ce résultat. Premièrement, l'acétone est un photosensibilisateur pouvant activer l'énone. Ensuite, l'acétone peut se complexer au bore à la place de la cyclohexénone formant le complexe **162** qui ne semble pas réactif puisque aucune réaction de type Paterno-Büchi n'a été décelée.

Enfin, la réaction a également été effectuée dans le tétrahydrofurane. Cette fois-ci, aucune réaction n'a été observée. Le THF, tout comme l'acétone, peut se lier au bore à la place de la cyclohexénone pour donner le complexe **163** (schéma 36). Puisque, contrairement à l'acétone, le THF n'est pas un photosensibilisateur, aucune dimérisation n'a été constatée.

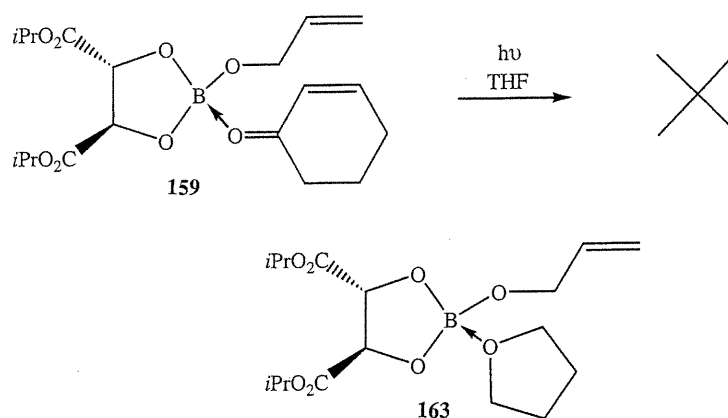


Schéma 36 : Irradiation du complexe tartrate de l'alcool allylique dans le THF

À ce stade, aucune photocycloaddition entre l'énone et l'alcool allylique n'avait été observée et cela bien que nous avons varié les conditions d'irradiation et la nature des solvants. Nous avons alors émis l'hypothèse que la constante d'équilibre pour la formation de notre complexe en solution n'était pas très élevée. Les espèces n'étant pas toujours complexées, elles doivent diffuser dans la solution et se rencontrer avant de se complexer momentanément et réagir. Conséquemment, des états excités aux temps de vie trop courts ne laisseraient pas suffisamment de temps aux espèces pour se rencontrer et réagir.

Il fallait donc effectuer la réaction en milieu plus concentré. Puisqu'un mélange 1 : 1 de l'auxiliaire **156a** et de la cyclohexénone est une huile homogène, nous avons alors décidé d'effectuer la réaction en absence de solvant.

3.3 Étude de la réaction de photocycloaddition en absence de solvant

3.3.1 Optimisation des conditions

Le complexe **159** a été formé en mélangeant l'auxiliaire **156a** à l'énone en proportion égale. L'irradiation a été effectuée avec une lampe au mercure en utilisant un filtre en pyrex. La réaction a été suivie par RMN jusqu'à disparition complète des signaux des protons vinyliques de la cyclohexénone, soit environ 18 heures. L'analyse RMN montre par contre que seulement 50 % de l'alcool allylique a été consommé. La séparation par chromatographie a permis d'isoler les deux produits majoritaires; le dimère de la cyclohexénone avec 55% de rendement et un produit de cycloaddition (**160** ou **164**) avec un rendement de 18% (**schéma 37**).

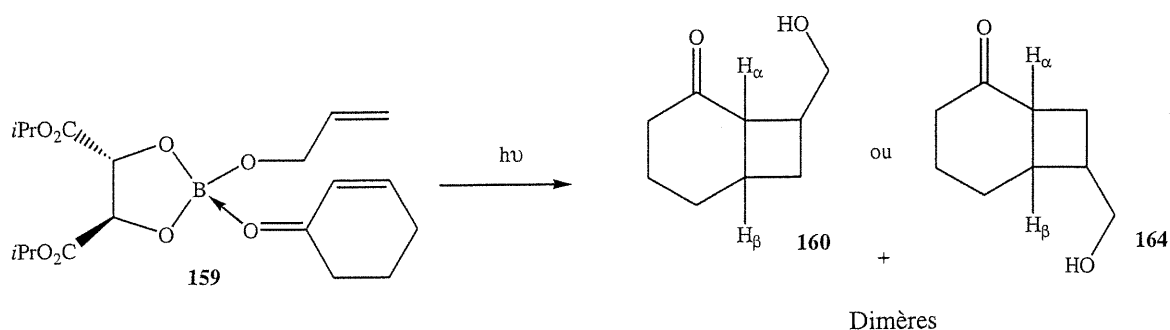
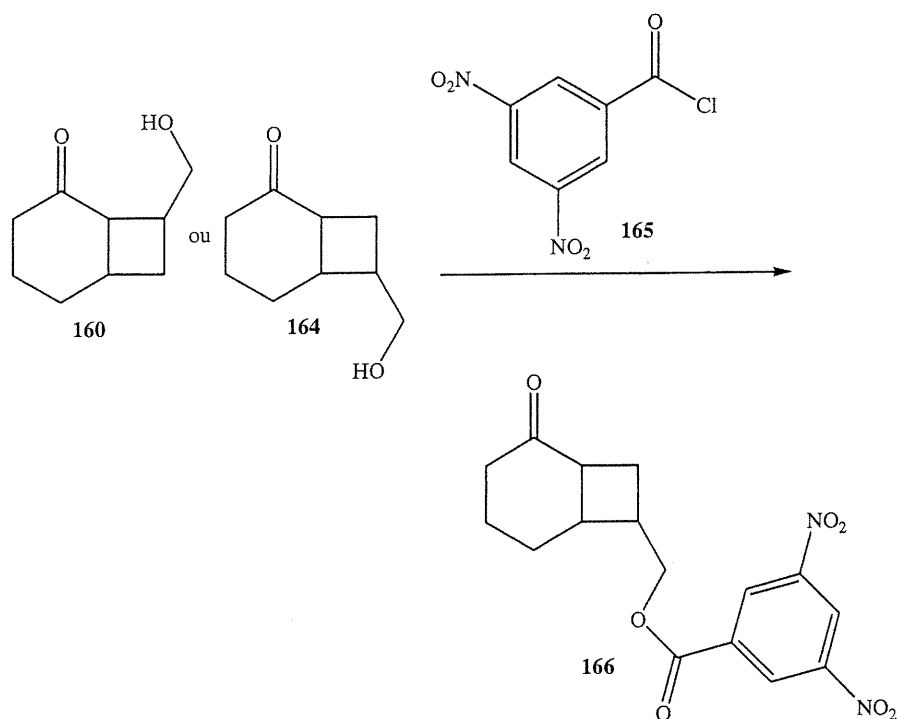


Schéma 37 : Irradiation du complexe tartrate de l'alcool allylique et de cyclohexénone

En effet, l'analyse RMN par spectre HECTOR ^{13}C - ^1H et COSY ^1H - ^1H n'a malheureusement pas permis d'identifier le régioisomère du produit de photocycloaddition, les protons H_α et H_β ayant le même déplacement chimique, empêchant une caractérisation complète.

Ce problème a été contourné en synthétisant un dérivé ester du produit de photocycloaddition. Le traitement du produit en présence du chlorure de dinitrobenzoyle (**165**) a permis d'obtenir l'ester correspondant **166**. L'analyse de ce produit par RMN HECTOR ^{13}C - ^1H et COSY ^1H - ^1H a permis de déterminer quel régioisomère est produit, la première technique permettant l'assignation des protons, et la deuxième, la régiochimie. Dans ce cas, les protons H_α et H_β étaient bien distincts dans le spectre. Le régioisomère obtenu est de type tête-à-queue et non tête-à-tête comme nous l'avons supposé initialement (éq. 20). Le composé de photocycloaddition est donc le 7-(hydroxyméthyl)bicyclo[4.2.0]octan-2-one (**164**). Nous avons également tenté de cristalliser l'ester **166** pour confirmer ce résultat par diffraction des rayons-X, malheureusement aucun cristal d'assez bonne qualité n'a pu être obtenu.



Équation 20

La stéréochimie relative a été déterminée par un spectre NOESY 2D ^1H - ^1H . Certains effets nOe nous permettent une assignation de la stéréochimie (figure 4). Comme le montre la figure 4, il y a un couplage dipolaire entre les protons H_9 de l'hydroxyméthyle et les protons H_6 et H_8 , alors qu'aucun effet n'est observé avec le proton H_8' . De même, l'effet nOe entre le proton H_1 et H_6 confirme que la jonction de cycle est bien *cis*.

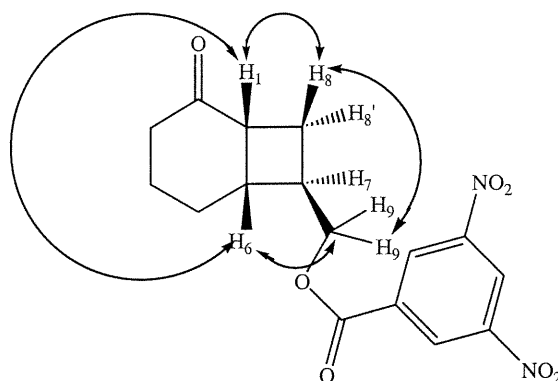


Figure 4: Effets nOe observés pour l'ester du 7-(hydroxyméthyl)bicyclo[4.2.0]octan-2-one

L'absence de pouvoir rotatoire nous indique qu'il s'agit d'un mélange racémique. Il est important de noter que bien que le complexe avec le tartrate n'ait pas permis d'obtenir un produit énantiomériquement enrichi, un seul régioisomère d'une seule stéréochimie relative est obtenu, soit celui correspondant à un état de transition où le borate est éloigné du carbonyle plutôt que complexé et où les réactants réagissent selon un état de transition *exo*.

Le bas taux de conversion de l'alcool allylique entraîne un problème au niveau du rendement de la photocycloaddition, une grande partie de l'énone étant dimérisée. Pour minimiser cette dimérisation, l'alcène doit toujours être en excès, environ trois à quatre équivalents. Si l'alcène ne peut être mis en excès étant difficile à éliminer à la fin de la réaction, comme dans notre cas, l'énone peut être ajoutée en petite quantité.

Nous avons donc décidé d'ajouter 0.5 équivalent de cyclohexénone au début de la réaction, puis d'ajouter 0.5 équivalent supplémentaire à toutes les 18 heures jusqu'à conversion complète de l'alcool allylique, selon le RMN, soit deux ajouts en 50 heures d'irradiation. Ceci a permis d'augmenter le rendement du produit **164** à 43%. D'autres isomères peuvent possiblement être formés mais de façon minoritaire et aucun ne pu être isolé.

Pour bien comprendre l'influence de l'acide de Lewis sur la réaction, la cyclohexénone (**3**) et l'alcool allylique (**155a**) ont été irradié en absence de celui-ci, dans les mêmes conditions expérimentales, soit en absence de solvant et avec un filtre en Pyrex (**schéma 38**). Dans ce cas, un équivalent de chaque produit a été ajouté. Il y a conversion totale de la cyclohexénone après seulement 30 heures, contrairement à 50 heures dans le cas de la molécule complexée. Par contre, la réaction donne un mélange complexe de produits.

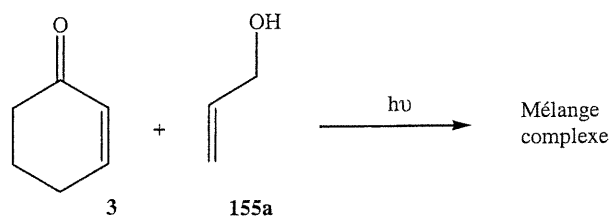


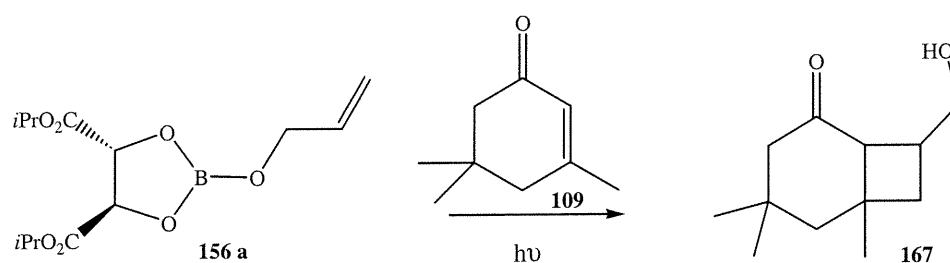
Schéma 38 : Irradiation de la cyclohexénone et de l'alcool allylique

La réaction des espèces non-complexées est donc plus rapide que celles des espèces complexées. Ceci nous porte à croire que la complexation de l'énone inhibe en fait la réaction, la molécule complexée retournant probablement plus facilement à l'état fondamental ou étant moins réactive. Toutefois, la réaction avec un acide de Lewis est beaucoup plus propre que celle sans acide de Lewis, donnant un seul régio- et diastéréoisomère. La complexation pourrait donc inhiber les réactions menant aux régioisomères tête-à-tête, seules les réactions tête-à-queue étant possibles. Ces résultats, allant en contradiction avec notre hypothèse de départ, seront discutés plus en détails à la fin de ce chapitre.

3.2.2 Photocycloaddition de différentes énonés cycliques

Pour bien explorer les possibilités de ce complexe, trois autres énonés cycliques ont été utilisées. Ceci permettra de mieux comprendre le fonctionnement du système et de confronter ce premier résultat.

Dans un premier essai, l'Isophorone (**109**) a été mis en présence du complexe **156a**. Comme pour la cyclohexénone, des ajouts ont été faits durant l'irradiation jusqu'à ce que l'alcool allylique soit entièrement consommé, soit 50 heures. Le produit majoritairement formé est le produit de photocycloaddition tête-à-tête, soit le 8-(hydroxyméthyl)-4,4,6-triméthylbicyclo[4.2.0]octan-2-one (**167**), avec 52 % de rendement (éq. 21). Les spectres RMN nous montrent la présence d'autres isomères, mais qui, encore une fois, n'ont pu être isolé et caractérisé.



Équation 21

Ici, il a été plus difficile d'attribuer la régiochimie du produit en fonction des couplages COSY 2D puisqu'il semble y avoir un couplage entre les protons H_1 et H_7 et H_7' . Par contre, le spectre NOESY ne montre pas d'effet entre ces mêmes protons, confirmant la présence d'un régioisomère tête-à-tête.

Par contre, la stéréochimie est facilement attribuable par le spectre NOESY 2D (**figure 5**). Des effets nOe sont visibles entre les protons H_9 de l'hydroxyméthyle et les protons H_1 et H_7 permettant d'affirmer que la sélectivité faciale est de type *exo*. Un effet nOe entre le proton H_1 et le méthyle en position 6 démontre que la jonction de cycle est encore une fois *cis*.

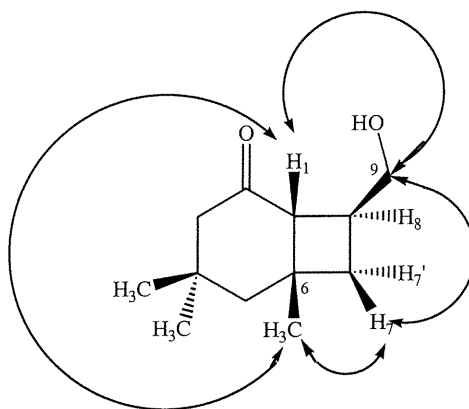
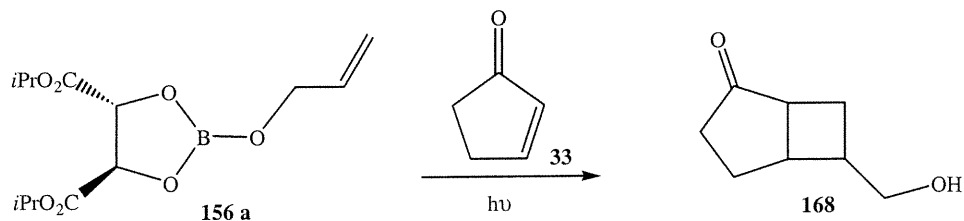


Figure 5: Effets nOe observés pour la 8-(hydroxyméthyl)-4,4,6-triméthylbicyclo[4.2.0]octan-2-one

Nous avons donc obtenu, dans cet exemple, le régioisomère attendu lors d'une complexation des partenaires par le bore. Par contre, il faut considérer que l'Isophorone comporte des groupements méthyles dont la présence peut grandement influencer la régiochimie de la réaction. Cette hypothèse est supportée par le fait que la stéréochimie du produit résulte d'une approche *exo*, rendant la complexation impossible.

Un autre essai a donc été tenté avec la cyclopenténone (**33**) qui a été ajoutée à l'auxiliaire **156a**. L'irradiation s'est faite encore une fois en l'absence de solvant. Un produit a été obtenu de façon majoritaire, soit le 6-(hydroxyméthyl)-bicyclo[3.2.0]heptèn-2-one (**168**), le régioisomère tête-à-queue (éq. 22). Un autre isomère a tout de même été formé de façon minoritaire et n'a pu être isolé, mais est détectable sur les spectres RMN.



Équation 22

Le mélange réactionnel a été irradié pour la même durée de temps que les précédents, soit 50 heures, sans que la conversion ne soit totale, seulement 70 %, donnant tout de même 38 % de rendement. Ce résultat est probablement dû à un problème mécanistique. Les intermédiaires diradicalaires dérivés d'étones comprises dans un cycle à cinq chaînons sont plus instables que ceux dans un cycle à six chaînons. Puisque ces intermédiaires sont très instables, ils retournent plus rapidement aux produits de départ rendant la formation du cyclobutane moins compétitive.

Comme pour la cyclohexénone, le produit majoritaire est tête-à-queue, soit le régioisomère opposé à celui attendu par la complexation des deux espèces. Ceci renforce l'argument voulant que le résultat obtenu dans le cas de l'Isophorone soit dû à des facteurs stériques.

La stéréochimie relative, confirmée par un spectre NOESY 2D, est la même que pour les autres étones, le produit *exo* étant celui formé (**figure 6**). De plus, la jonction de cycle est *cis*, ce qui est toujours le cas pour un cycle à cinq chaînons. Il y a aussi un effet important observé entre les protons H₈ et les protons H₅ et H₇ et l'absence d'effet avec le proton H₇' qui confirme qu'il s'agit bien du produit *exo*.

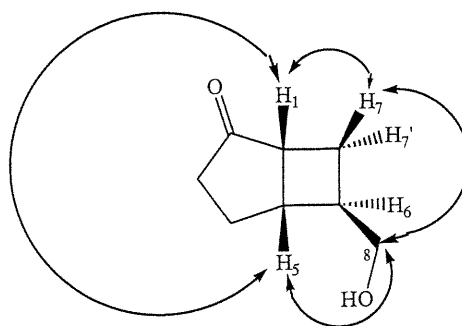
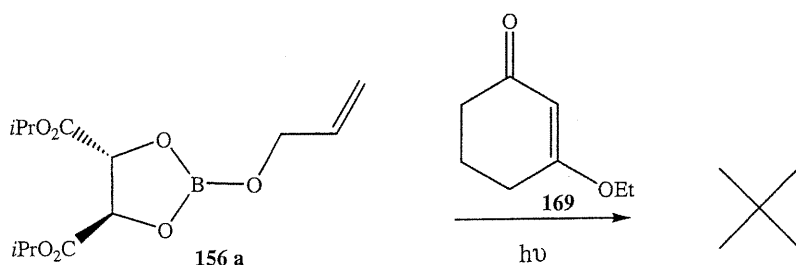


Figure 6 : Effets nOe observés pour la 6-(hydroxyméthyl)-bicyclo[3.2.0]hept-2-one

Une dernière énone a été utilisée, soit la 3-éthoxy-2-cyclohexén-1-one (**169**). Celle-ci a été mise en présence du complexe **156b** en employant les mêmes conditions réactionnelles. Mais, même après 50 heures, aucune réaction n'a été observée (éq. **23**). Ce résultat est donc surprenant par rapport à tous ceux obtenus précédemment.



Équation 23

Dans ce cas, il s'agit d'une énone fortement polarisée étant probablement fortement liée au complexe **170**. En effet, par résonance, l'énone peut se lier de façon covalente à l'acide de Lewis pour donner un complexe chargé **171** (schéma **39**). Si un tel équilibre existe, la réaction peut en être fortement affectée, peut-être même inhibée.

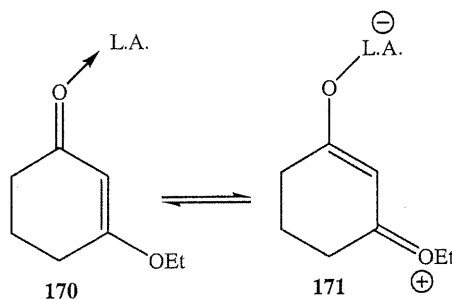
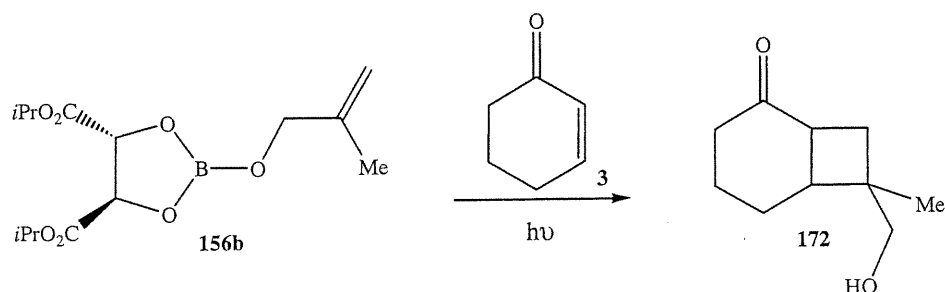


Schéma 39 : Formation de complexe chargé par résonance

3.2.3 Photocycloaddition de différents complexes dérivés d'alcools allyliques

D'autres complexes de tartrates portant des alcools allyliques différents ont été synthétisés (schéma **31**). Ils ont donc été testés dans la réaction en absence de solvant afin d'évaluer l'influence des substituants de l'alcène sur la sélectivité de la réaction.

Dans un premier temps, le complexe portant le 2-méthyl-2-propèn-1-ol **156b** a été utilisé, auquel fut ajoutée la cyclohexénone. Après irradiation de ces espèces pendant 50 heures avec ajout de cyclohexénone pour atteindre la conversion complète de l'alcène, un produit fortement majoritaire a été obtenu, soit le 7-(hydroxyméthyl)-7-méthylbicyclo[4.2.0]octan-2-one (**172**) avec un rendement de 49 % (éq. 24).



Équation 24

Le produit tête-à-queue est donc obtenu également dans ce cas. Il semble donc que ce régioisomère soit favorisé lorsque le complexe est utilisé. De plus, le spectre NOESY a permis de déterminer, par les effets nOe observés, qu'il agissait également du produit *exo* avec une fermeture de cycle *cis* (figure 7).

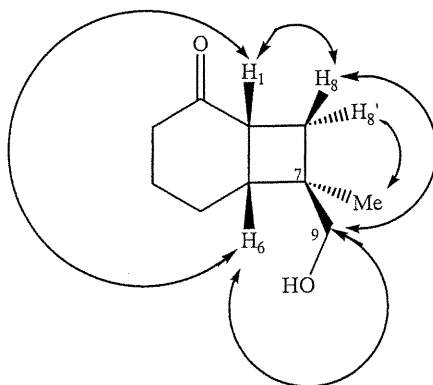
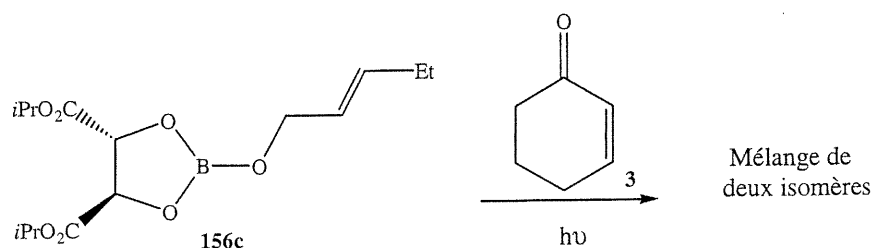


Figure 7: Effet nOe détecté dans 8-(hydroxyméthyl)-8-méthylbicyclo[4.2.0]octan-2-one

Dans un second temps, l'auxiliaire tartrate lié au *trans*-2-pentèn-1-ol **156c** a été mis en présence de la cyclohexénone (**3**) et le mélange fut irradié pendant 50 heures en absence de solvant (éq. 25). L'ajout de cyclohexénone a été effectué pendant l'irradiation pour atteindre la conversion totale du complexe **156c**.



Équation 25

Dans ce cas, un mélange d'isomère est obtenu. Ces deux produits n'ont pu être séparés par chromatographie flash. Cette différence dans le résultat est sûrement attribuable au phénomène d'isomérisation. Il semble logique que ces produits soient le mélange du produit *cis* **173** et du produit *trans* **174** (figure 8). Toutefois, la véritable stéréochimie de ces produits n'a pu être déterminée de façon définitive

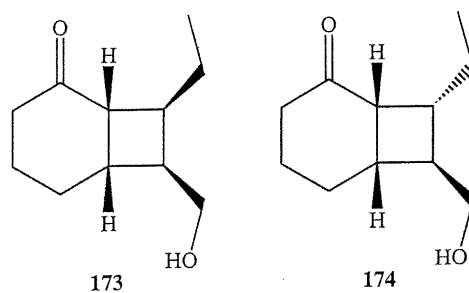


Figure 8 : Isomères possibles de l'addition du *trans*-2-pentèn-1-ol et de la cyclohexénone

L'isomérisation peut subvenir à deux moments dans la réaction, soit la photoisomérisation du complexe avant même qu'il réagisse, soit lors de la formation du diradical alors que la rotation libre autour du lien C-C est possible. Contrairement au cas de l'alcool cinnamique, aucune isomérisation du complexe **156c** résiduel n'a été observée par RMN.

Ceci nous permet de conclure que l'isomérisation du lien a bien eu lieu lors de la formation de l'espèce diradicalaire. Une expérience similaire devrait être faite avec de complexe tartrate de l'alcool cinnamique permettant de comprendre l'influence du ligand et de la nature du substituant sur la photoisomérisation.

3.4 Hypothèses sur la réactivité des complexes

L'obtention du régioisomère opposé à celui attendu dans l'hypothèse de départ, soit le composé tête-à-queue et non le composé tête-à-tête, est surprenante. Ce résultat semble général sauf dans le cas des énones substituées comme l'Isophorone où le régioisomère inverse est observé. Deux hypothèses sont possibles pour expliquer ce résultat ; l'inhibition de la réaction par la complexation de l'énone ou la décomplexation suite à la formation du diradical.

Selon la première hypothèse, il y a quatre approches possibles (**159**, **175-177**). L'énone complexée **159** existe en équilibre avec les espèces non-complexées **175-177** (schéma **40**). Pour une raison à ce stade indéterminée, la forme complexée menant au produit tête-à-tête *endo* n'est pas réactive.

De façon générale, le produit formé est tête-à-queue *exo*, l'approche **175** présentant le moins d'interaction entre le carbonyle de l'énone et l'auxiliaire chiral. Dans les cas d'une énone fortement encombrée, comme l'Isophorone qui porte un groupement méthyle à la position-4 de l'énone, l'encombrement stérique favorise l'approche tête-à-

tête *exo* 177, où c'est les interactions entre les substituants et l'auxiliaire chiral qui sont minimisés. Mais on note tout de même que les approches endo 159 et 176 seraient défavorisés par un contrôle stérique.

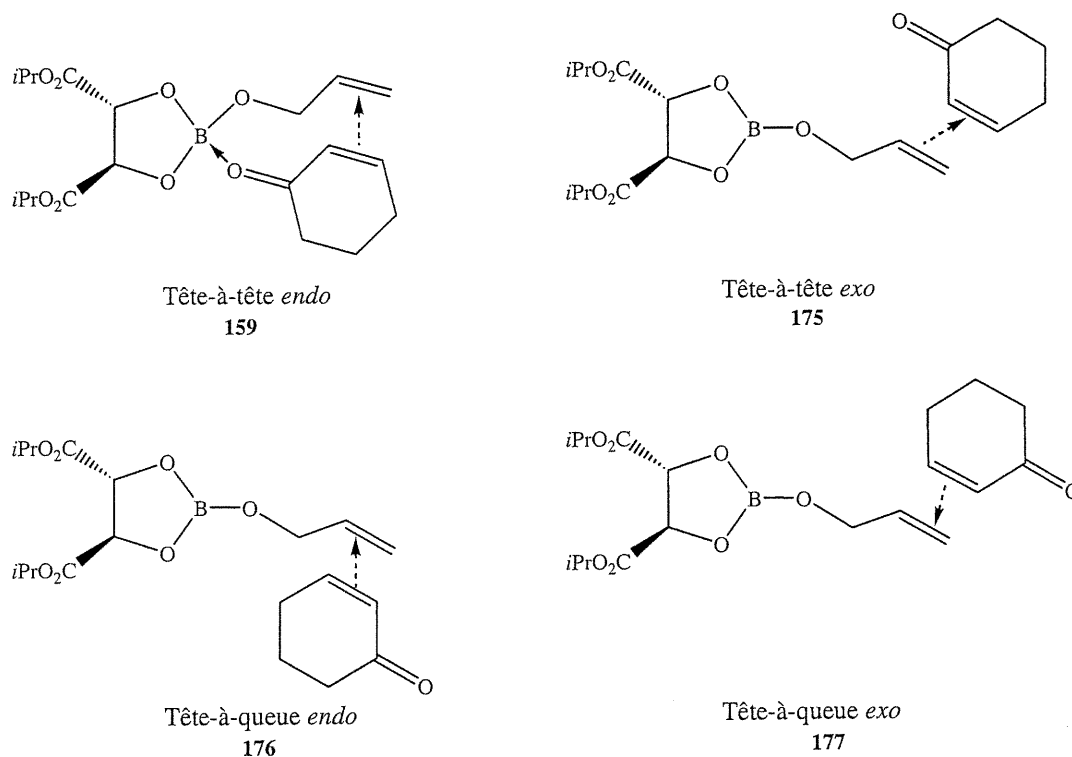


Schéma 40 : Hypothèse de la formation des produits en absence de complexation de l'énone

Cette hypothèse est en accord avec la présence de dimère de la cyclohexénone si on suppose que l'énone complexée ne dimérisera pas, mais qu'il y a un équilibre entre les formes complexées ou non, permettant cette dimérisation. Elle s'accorde aussi avec les résultats obtenus en milieu dilué; les espèces peuvent exister indépendamment les unes des autres et n'ont pas le temps de diffuser et de se rencontrer pendant le temps de vie court de l'état excité. Lorsqu'elles sont complexées, la réaction est inhibée. Dans le cas de la 3-éthoxy-2-cyclohexén-1-one, la polarisation de l'énone favoriserait l'équilibre vers la forme complexée, inhibant toute réaction.

La deuxième hypothèse serait que le carbonyle de l'énone ne serait lié au complexe que pendant l'étape de formation des espèces biradicalaires. Il y aurait formation des quatre espèces diradicalaires possibles; **178a-b** et **179a-b** (schéma 41). La formation de ces dernières entraînerait cependant la décomplexation au niveau du carbonyle de l'énone. Ainsi, la formation du produit majoritaire serait déterminée par la compétition entre l'évolution de la réaction et les réactions de retour vers les produits de départ.

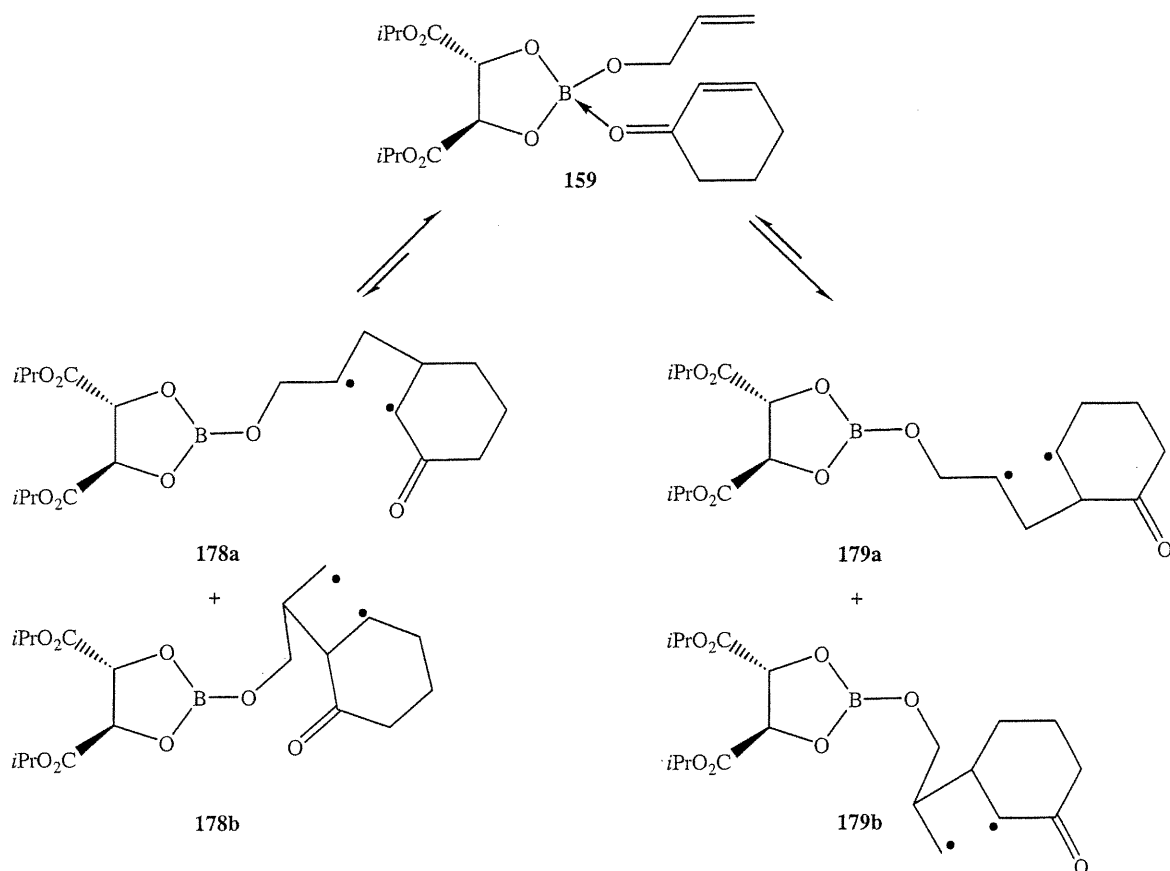


Schéma 41 : Hypothèse de la formation des produits en présence de complexation de l'énone

Selon la théorie mécanistique élaborée par Bauslaugh (schéma 4), l'espèce **178b** ne se formerait pas alors que l'espèce **178a** retrouverait rapidement vers le produit de départ, ne donnant pas ou très peu de produit de cycloaddition. Les espèces **179a-b** seraient responsables de la formation du produit de photocycloaddition, soit tête-à-queue.

Cette dernière hypothèse permet d'expliquer la formation du produit tête-à-tête dans le cas de l'Isophorone, la substitution jouant un rôle important dans la stabilisation des différents intermédiaires. Dans le cas de la 3-éthoxy-2-cyclohexén-1-one, la constante de retour au produit de départ serait grande pour toutes les espèces formées.

Par contre, il semble plus difficile de comprendre la formation de dimère. Il nous semble toutefois logique de penser que l'absence de solvant permettrait la formation de dimère entre deux espèces voisines. L'absence de réaction en milieu dilué reste cependant sans solution.

3.5 Conclusion

Aucune hypothèse n'est à ce point vérifiée. Des travaux supplémentaires devront être faits pour bien comprendre le fonctionnement de cette réaction. Nous pouvons cependant affirmer que la réaction avec le complexe est régiospécifique. Le complexe induit également une stéréosélectivité faciale donnant uniquement le produit *exo* dans tous les cas. Le ligand tartrate est donc assez encombrant pour empêcher la formation du produit *endo*, mais peut-être pas assez restrictif pour permettre l'obtention d'énantiosélectivité.

Pour comprendre un peu plus notre système, il faut l'adapter en restreignant la formation du produit tête-à-queue, nous permettant ainsi de vérifier si la complexation inhibe vraiment la réaction tête-à-tête. Une version intramoléculaire de notre système forçant la formation de ce produit permettrait donc cette étude.

Chapitre 4 : Étude de la réaction intramoléculaire de photocycloaddition [2+2]

4.1 Introduction

Nous avons observé que la photocycloaddition du complexe avec une énone permet d'obtenir, dans les cas de cycles non substitués, le produit tête-à-queue. Il devient donc intéressant de savoir si nous pouvons inverser cette tendance en forçant la formation du produit tête-à-tête par une réaction intramoléculaire. L'énone et l'alcène, liés par une chaîne latérale, seront également connectés à la tête par l'acide de Lewis. Ceci nous permettra de comprendre un peu plus le fonctionnement de notre système.

4.2 Approche rétrosynthétique

Il est connu que la formation de cycles à cinq chaînons au niveau des atomes pontants est favorisée. Ce genre de molécule est donc celui que nous avons voulu synthétiser. Pour respecter notre système, la cible synthétique doit comporter un alcool de type allylique et une énone cyclique.

L'espèce **180**, soit la 3-(6-hydroxy-4-hexènyl)-2-cyclohexén-1-one, représente donc une cible idéale pour tester l'effet de la complexation sur une réaction de type intramoléculaire (**schéma 42**). Sa formation résulterait d'un couplage organométallique entre l'énone **169** et une chaîne halogénée portant l'alcool allylique protégé **181**. Le couplage est évidemment l'étape clé.

L'énone peut facilement être obtenue à partir de la dicétone correspondante **182**. La chaîne halogénée **181** peut être préparée en quelques étapes, entre-autres une oxydation et une réaction de Horner-Emmons, à partir du 4-chloro-1-butanol (**183**) disponible commercialement.

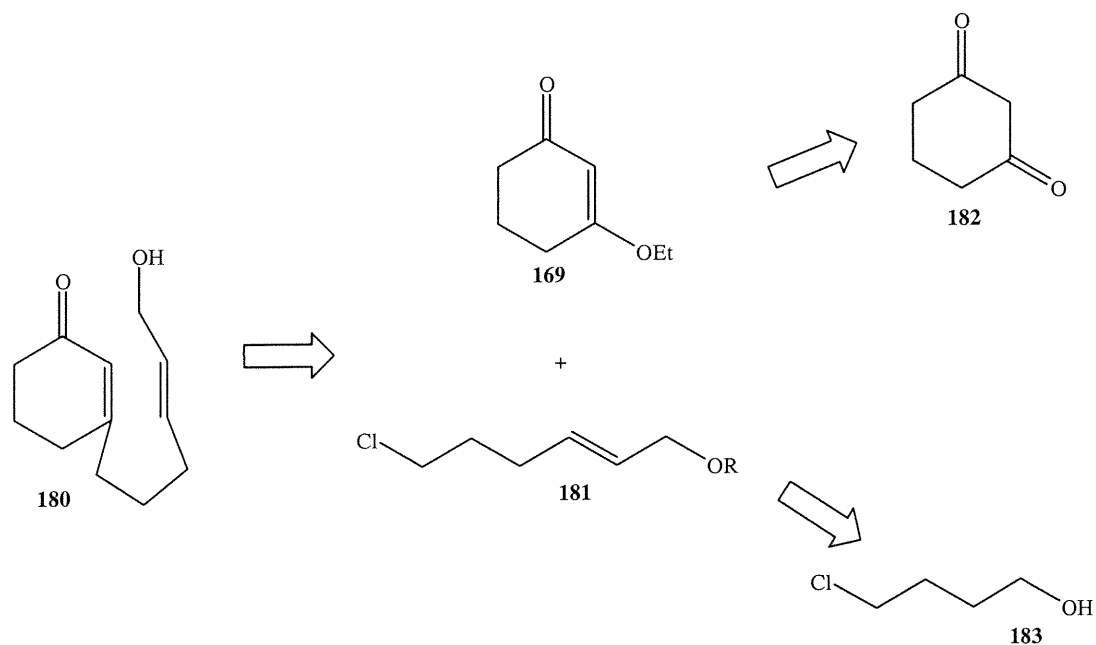
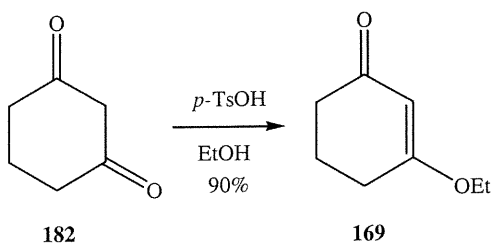


Schéma 42 : Approche rétrosynthétique : 3-(6-hydroxyhex-4-ényl)-2-cyclohexén-1-one

4.3 Synthèse de la 3-(6-hydroxyhex-4-ényl)-2-cyclohexén-1-one

4.3.1 Synthèse de la 3-éthoxy-2-cyclohexén-1-one

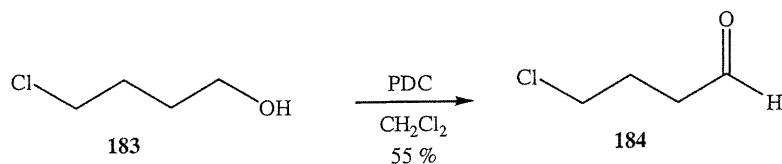
Cette étape de la synthèse est connue depuis longtemps; la formation d'éther énolique à partir de β -dicétone est relativement facile. En effet, en traitant la cyclohexane-1,3-dione (**182**) avec une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique en présence d'éthanol, l'énone désirée **169** est obtenue (éq. 26). Seule une filtration sur silice est nécessaire pour purifier le produit, donnant un rendement de 90%, supérieur à celui de la littérature où la distillation a été utilisée pour purifier le produit.⁶⁵



Équation 26

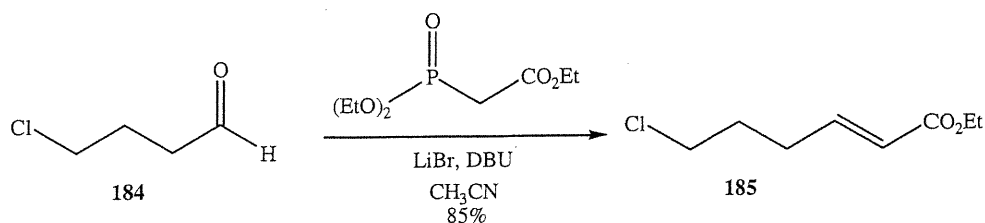
4.3.2 Synthèse de la chaîne latérale

La synthèse de la chaîne latérale s'effectue en quatre étapes. Dans le but d'allonger la chaîne en générant la liaison double, une réaction de Horner-Emmons sera utilisée, nécessitant la synthèse d'un aldéhyde. La première réaction est donc l'oxydation du 4-chlorobutan-1-ol (**183**) à l'aldéhyde **184** en utilisant, comme agent oxydant, le dichromate de pyridinium (éq.27). Ceci permet l'oxydation de l'alcool primaire à l'aldéhyde sans formation d'acide lorsque utilisé dans le dichlorométhane, selon la méthode de Corey.⁶⁶ Les rendements moyens obtenus de 55% sont dus, en grande partie, à la volatilité de l'aldéhyde formé. La purification par chromatographie s'est avérée donner de meilleurs rendements que la distillation. Cette dernière méthode a été utilisée dans un système fermé à pression réduite ou normale, mais jamais sans grand succès. L'oxydation par la méthode de Swern a également été tentée mais, dans ce cas, des rendements moindres ont été observés.⁶⁷



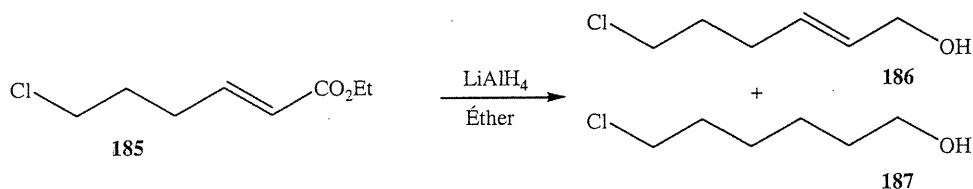
Équation 27

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons est reconnue comme une réaction de choix pour créer un lien double carbone-carbone *trans*. L'utilisation d'ester de phosphonate permet de générer des esters α,β -insaturés.⁶⁸ Pour notre réaction, le triéthylphosphonoacétate, en présence d'un sel de lithium et d'une base comme DBU, permet la formation de l'ylure qui réagira avec le 4-chlorobutan-1-al (**184**) pour donner l'ester **185**, soit le 6-chlorohex-2-énoate d'éthyle (éq. 28). Un rendement appréciable de 85% a été obtenu après purification par chromatographie



Équation 28

L'ester α,β -insaturé **185** doit ensuite être réduit à l'alcool allylique correspondant **186**. Andrewes a décrit une méthode de réduction en utilisant LiAlH_4 pour réduire l'acétate de β -Ionylidène à la température de 0°C .⁶⁹ Dans notre cas, la réaction à cette température a entraîné la réduction totale de l'ester au produit entièrement saturé **187** soit une réduction de type-1,4 plutôt que de type-1,2 qui aurait donné le produit **186** désiré (éq. 29).



Équation 29

Cette différence de comportement avec l'exemple de la littérature est peut être due au fait que l'acétate de β -Ionylidène est doublement insaturé, diminuant l'efficacité de la réduction-1,4. Par contre, d'autres exemples de réductions de cétones α,β -insaturées, également faites à 0°C , ont mené, de façon majoritaire, à la réduction-1,2.⁷⁰ Donc, l'ester **185** est très réactif en présence de LiAlH_4 . Nous avons donc vérifié si en abaissant la température, il était possible d'obtenir le produit voulu.

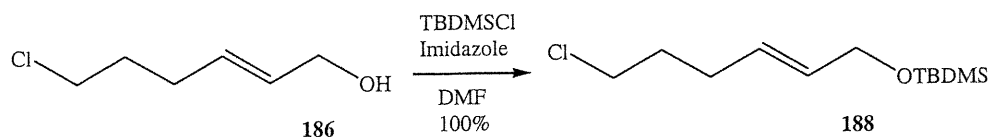
D'autres essais ont donc été faits à de plus basses températures, soit -15°C et -78°C , tels que présentés dans le **tableau 2**. Nous avons constaté qu'à -15°C la réaction donne un mélange quasi équivalent des deux produits. Lorsque la réaction est effectuée à -78°C ,

l'alcool allylique est formé majoritairement avec le meilleur rendement. Le produit saturé est tout de même formé dans ces conditions. Nous avons remarqué qu'après six heures l'ester n'était pas entièrement consommé. Par contre, en laissant la réaction continuer plus longtemps, le ratio diminue, favorisant la formation du produit saturé. Après chromatographie, le 6-chloro-2-hexèn-1-ol (**186**) est tout de même isolé avec 63% de rendement.

Tableau II : Réduction de l'ester α,β -insaturé

Entrée	T (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Ratio 186 : 187
1	0	2	100	0 : 1
2	-15	2	100	2 : 1
3	-78	5	76	5 : 1

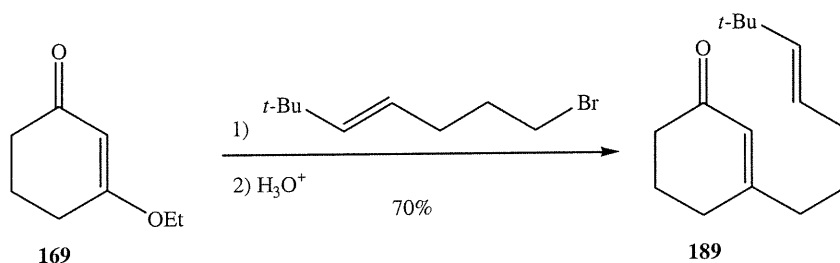
Avant de procéder au couplage organométallique, l'alcool allylique doit être protégé. L'éther *t*-butyldiméthylsilylé va donc être utilisé pour sa capacité à résister au couplage organométallique et pour sa déprotection facile n'affectant pas le reste de la molécule.⁷¹ Cette réaction sur l'alcool **186** est quasi instantanée et très propre puisque aucune purification n'est nécessaire, donnant un rendement quantitatif de l'éther *t*-butyldiméthylsilylé du 4-chloro-2-hexèn-1-ol (**188**) (éq. 30)



Équation 30

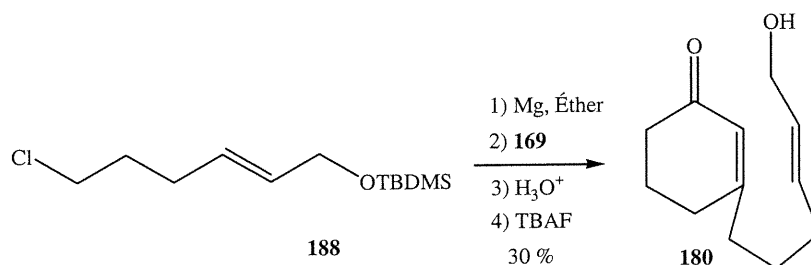
4.3.3 Couplage organométallique

Nous pouvons maintenant procéder au couplage entre la chaîne latérale et la cyclohexénone substituée. Becker a utilisé, dans sa synthèse de la 3-(6,6-diméthyl-4-heptènyl)-2-cyclohexén-1-one (**189**), une molécule similaire à la nôtre, un couplage de type Grignard (éq. 31).⁷² Ceci nous permet de supposer de l'efficacité de cette réaction dans notre cas.



Équation 31

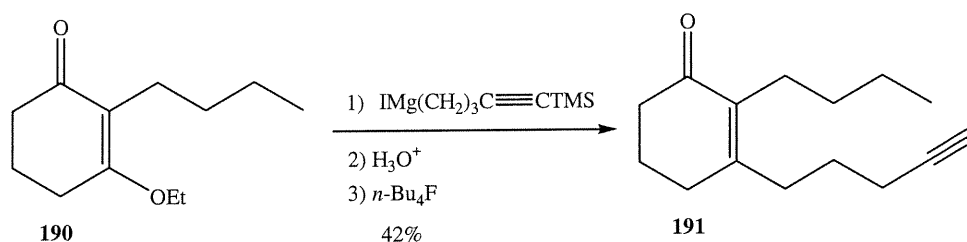
La réaction de Grignard a donc été choisie pour effectuer ce couplage. Le réactif de Grignard est synthétisé à partir de la chaîne halogénée **188** puis ajouté à l'énone **169** pour donner, après hydrolyse acide et déprotection de l'alcool, le produit **180**, notre substrat de photocycloaddition intramoléculaire (éq. 32).



Équation 32

Dans l'exemple présenté par Becker de l'addition sur la 3-éthoxy-2-cyclohexén-1-one de l'organomagnésien du 7-bromo-2,2-diméthyl-3-heptène, un rendement appréciable de

70% est obtenu.⁷² Dans notre cas, seulement 30% de rendement est observé après purification. Un exemple similaire est donné par A.B. Smith III, l'énone **190** réagit avec le réactif de Grignard et le produit **191** est obtenu, après hydrolyse et déprotection, avec un rendement optimisé de 42% (éq **33**). Smith affirme que le rendement est diminué par l'énolisation de l'énone **191** par le réactif de Grignard, ce qui est probablement aussi notre cas.⁷³



Équation 33

Le rendement global de la synthèse est faible et il serait donc préférable qu'elle soit optimisée, particulièrement à l'étape du couplage. L'utilisation d'un organolithium, tel que proposé par Smith, pourrait notamment être testée dans le cadre de cette réaction. Toutefois, notre objectif immédiat est maintenant possible, soit l'étude de photocycloaddition de type intramoléculaire.

4.4 Étude de la réaction de photocycloaddition de la 3-(6-hydroxy-4-hexényl)-2-cyclohexén-1-one

4.4.1 Complexation avec le borate de diisopropyltartrate

La méthode de synthèse du complexe est la même que celle utilisée dans le cas des complexes intermoléculaires d'alcools allyliques simples **156a-c**. Dans un premier temps, le tartrate de diisopropyle (**153**) réagit avec l'acide borique pour donner l'acide borique estérifié **154**. Le dérivé **180** est ensuite ajouté pour obtenir le complexe **192** prêt pour la réaction de photocycloaddition (schéma **43**).

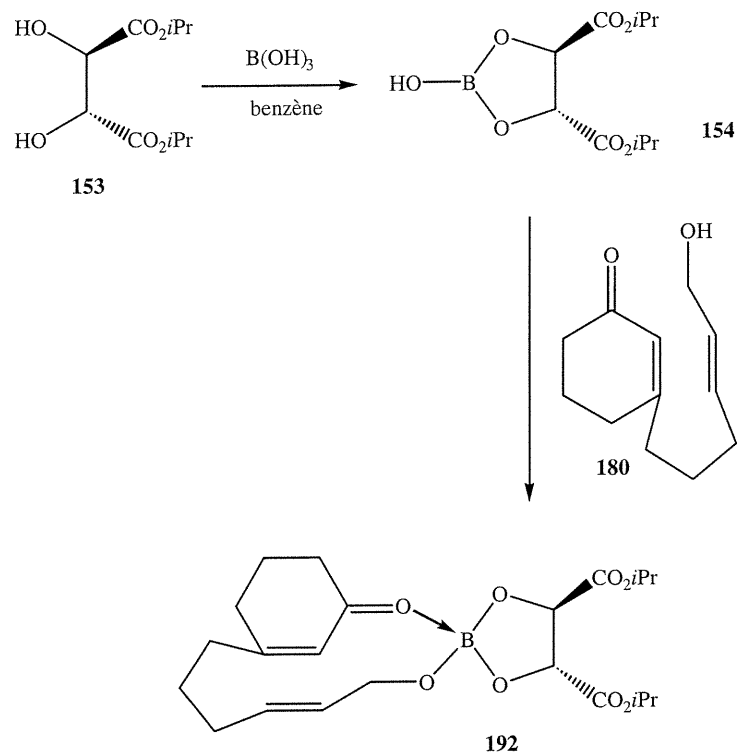
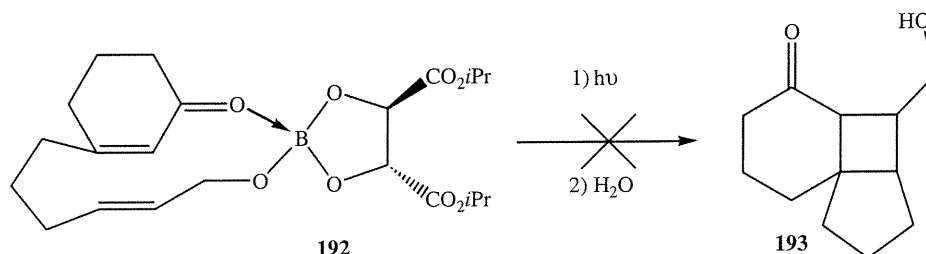


Schéma 43 : Complexation de la 3-(6-hydroxy-4-hexènyl)-2-cyclohexén-1-one

4.4.2 Photocycloaddition intramoléculaire complexée

Puisqu'il s'agit ici d'une réaction de type intramoléculaire, l'irradiation du complexe **190** a d'abord été effectuée dans un milieu dilué, soit une solution de 0.1 M dans le chloroforme deutéré, ce choix nous permettant de suivre la réaction par RMN. Après 24 heures, aucune réaction n'avait cependant eu lieu. La solution a donc été concentrée pour obtenir une solution 1M. Après 24 heures, aucune évolution n'avait été constatée par RMN. Le solvant a donc été entièrement enlevé et l'irradiation continuée. Toutefois, même dans ces conditions, il n'y a eu aucune photocycloaddition de la molécule, le produit **193** n'a pu être observé (éq. **34**).



Équation 34

Ce résultat négatif est tout à fait intrigant. En effet, cette expérience démontre que la formation de produit tête-à-tête, observée qu'exceptionnellement dans les cas intermoléculaires, est défavorisée à un tel point qu'un substrat conçu pour effectuer cette réaction de façon intramoléculaire refuse de réagir.

Dans la première hypothèse au niveau intermoléculaire, nous avons proposé que la complexation de l'énone par l'acide de Lewis inhibe la réaction. Ainsi, seules les attaques tête-à-queue, où la complexation est impossible puisque les sites basiques et acides sont éloignés, mènent à la formation du produit dans les photocycloadditions intermoléculaires. Dans le cas de la photocycloaddition intramoléculaire de **192**, ces sites sont amenés à proximité l'un de l'autre et la complexation de l'énone par le bore est inévitable. L'énone étant ainsi complexé et cette complexation inhibant la réaction, le substrat demeure inerte lors de l'irradiation.

La deuxième hypothèse, concernant la décomplexation suite à la formation du diradical, semble cependant moins plausible. En effet, l'excitation photochimique de l'espèce **192** générerait l'espèce biradicalaire **194** après la formation d'un premier lien faisant partie d'un cycle à 5 chaînons, favorisé dans ce type de cyclisation (**schéma 43**). Cependant, il serait surprenant que cet intermédiaire biradicalaire préfère retourner vers l'arrière plutôt que d'évoluer vers la formation du produit **193** puisqu'il y aurait brisé du cycle préalablement formé.

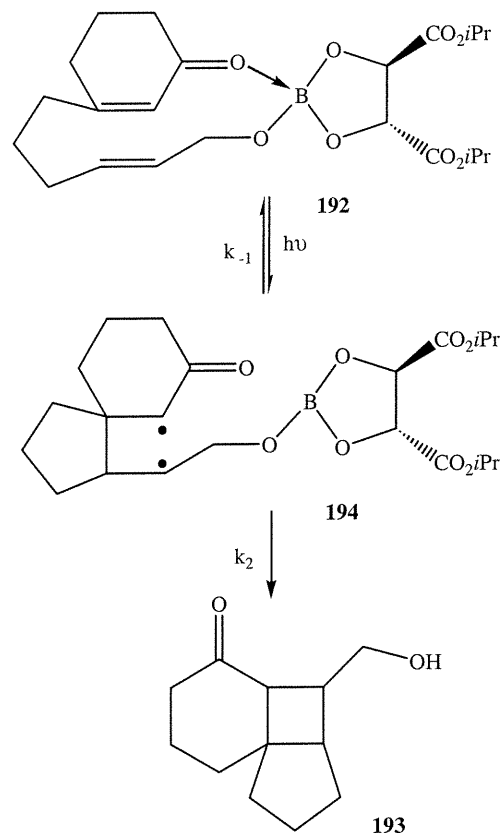


Schéma 44 : Hypothèse diradicalaire pour la photocycloaddition intramoléculaire

De plus, nous n'avons pas observé d'isomérisation de la double liaison de l'alcool allylique lors de l'irradiation du complexe **192**. Aucune isomérisation de l'alcool allylique n'est d'ailleurs constatée par RMN dans le cas de l'alcool *trans*-penténol (éq. **25**), la présence de produits de différents isomères semblant plutôt découlé de la fermeture de l'espèce biradicalaire.

Ces observations nous portent à croire que c'est l'hypothèse de l'inhibition par la complexation qui est valide. En effet, cette absence d'isomérisation nous indiquerait qu'il n'y a pas de retour en arrière de l'espèce biradicalaire, ce qui semble éliminer la deuxième hypothèse sur les espèces biradicalaires.

4.5 Conclusion

Nous avons donc constaté que la photocycloaddition intramoléculaire en présence de notre complexe de bore n'a pas lieu. Bien que la première hypothèse semble valide, les expériences réalisées jusqu'à maintenant ne nous permettent pas de déterminer de façon définitive son exactitude. D'autres expériences seraient nécessaires pour expliquer le mécanisme, comme des expériences de trappage des états excités et des biradicaux ainsi que des expériences de RMN du bore mettant en évidence la présence ou l'absence de complexation.

Conclusion générale

Les expériences de photocycloaddition inter- et intramoléculaires effectués au cours de ce travail ont permis d'explorer le potentiel de notre système, basé sur un acide de Lewis utilisé comme auxiliaire chiral, et d'en comprendre un peu plus le fonctionnement. Bien que les résultats obtenus soient opposés à ceux pressentis dans l'hypothèse de départ, nous pouvons tout de même affirmer que notre système est régiospécifique de façon générale. De plus, il y a également stéréosélectivité faciale puisque, dans tous les cas, le produit obtenu est de géométrie *exo*.

Au départ, quatre approches sont possibles pour la formation du produit de photocycloaddition intermoléculaire (**schéma 41**). De celles-ci, nous avons constaté, par les expériences intramoléculaires, que la réactivité de la forme complexée menant au produit tête-à-tête *endo* est inhibée par cette même complexation.

En ce qui concerne les produits *endo* tête-à-queue et tête-à-tête, leur formation n'a jamais été observée, nous laissant croire que la forte demande stérique du ligand tartrate empêche toute formation de produit *endo*. Ce facteur, en plus de la complexation, pourrait expliquer l'absence de produit découlant de l'espèce complexée où le produit formé est automatiquement *endo*.

Sauf exception, le produit formé est tête-à-queue *exo*, l'approche présentant le moins d'interaction entre le carbonyle de l'énone et l'auxiliaire chiral. Dans les cas d'une énone fortement substituée, l'encombrement stérique favorise l'approche tête-à-tête *exo*, où l'interaction entre les substituants et l'auxiliaire chiral est minimisé sans toutefois permettre la complexation du carbonyle.

La sélectivité de cette réaction par rapport à sa version en absence d'auxiliaire chiral s'expliquerait donc par la présence d'un équilibre entre la forme complexée, inhibant la réaction, et non-complexée, réagissant selon un contrôle stérique pour donner un produit de façon majoritaire (**schéma 45**). La réaction complexée serait donc plus lente que la version non complexée, tel que constaté, ce qui nous confirme vers l'hypothèse de l'inhibition de la réaction par la complexation.

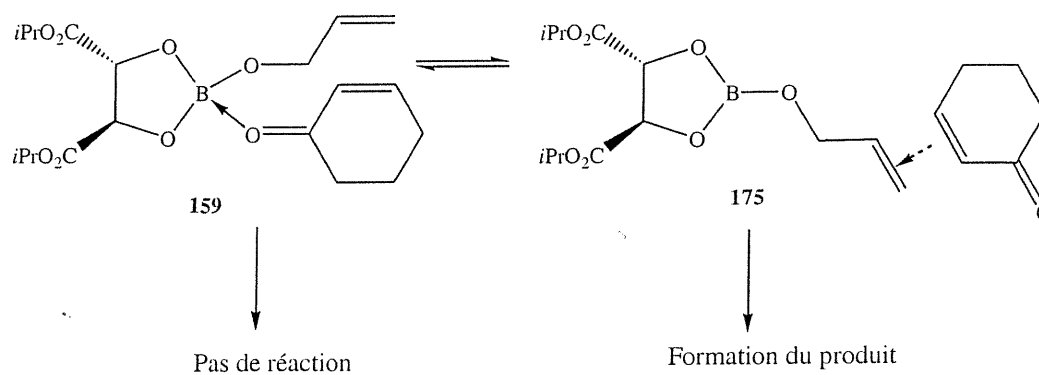


Schéma 45 : Équilibre entre les formes complexées et non complexées

Ce système présente donc des possibilités pour le développement de photocycloadditions [2+2] énantiosélectives. L'utilisation de ligands plus encombrés, comme le TADDOL par exemple, nous permettrait donc peut-être d'obtenir non seulement de la régiosélectivité et de la sélectivité faciale, mais aussi de l'énantiosélectivité.

L'emploi de substrats bidendate, permettant un système plus rigide, est également à envisager. Deux types sont possibles, soit au niveau de l'énone, soit au niveau de l'alcool allylique (**figure 9**). Évidemment, le choix de l'acide de Lewis peut aussi être changé pour un complexe de titane ou d'aluminium dont la chimie est également très connue.

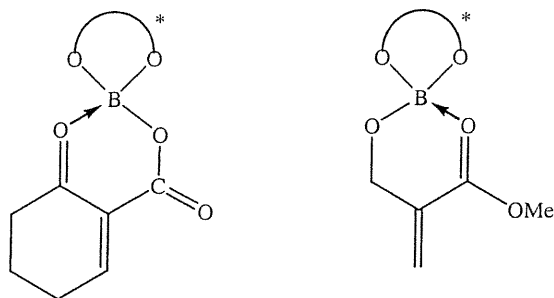


Figure 9 : Choix de nouveaux substrats

Ce système d'auxiliaires chiraux est déjà prometteur et pourrait donc être amélioré d'avantage. Finalement, d'autres études mécanistiques permettront d'élucider complètement l'origine mécanistique des sélectivités obtenues.

Partie Expérimentale

Notes générales

Les manipulations nécessitant des conditions anhydres ont été réalisées sous atmosphère d'azote ou d'argon. La verrerie a été séchée à la flamme et refroidie sous gaz inerte. Certains solvants ont été purifiés avant leur utilisation selon les conditions décrites ci-dessous :

Benzène :	Distillé sur sodium/benzophénone
Dichlorométhane :	Distillé sur CaH_2
Éther diéthylique :	Distillé sur sodium/benzophénone
Tétrahydrofurane :	Distillé sur sodium/benzophénone
Toluène :	Distillé sur sodium/benzophénone

Les autres produits ou solvants sont de qualités réactifs et ont été utilisés sans purifications additionnelles. Les rendements obtenus désignent un produit purifié par chromatographie ou distillation, à moins d'indication contraire dans la partie expérimentale du composé.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice Merck 60F₂₅₄ sur support d'aluminium. Les révélateurs utilisés pour détecter les produits après leur élution sont : solution aqueuse de permanganate de potassium et solution de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM). Les chromatographies éclairées ont été réalisées sur gel de silice Silicycle (40-63 μm , 230-240 mesh).

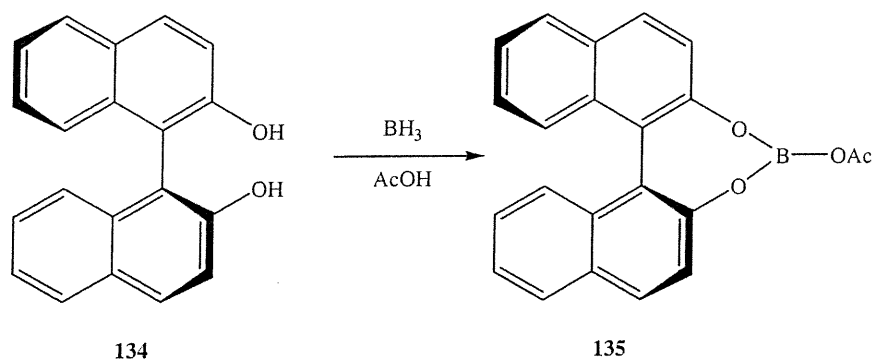
Les expériences photochimiques ont été réalisées avec une lampe à arc de mercure de pression moyenne de Hanovia (L 679 A, 450W) en utilisant un filtre de quartz ou de Pyrex[®]. Pour les réactions en solution, un réacteur est utilisé tandis que, pour les réactions en absence de solvant, des tubes en Pyrex ont été disposés à 2-3 cm du puits de la lampe. Toutes les solutions ont été dégazées à l'argon avant l'irradiation.

Les spectres d'absorption ont été enregistrés avec un appareil Hewlett Packard 8453 dans une cellule de 1 cm en quartz. Les mesures ont été effectuées entre 250 et 600 nm et les bandes exprimées en unité d'absorbance.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire RMN ¹H ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 MHz) et ARX-400 (300 MHz), alors que les spectres RMN ¹³C ont été réalisés sur les appareils Bruker AMX-300 (75 MHz) et ARX-400 (100 MHz). Les spectres en deux dimensions COSY, NOESY et HECTOR ont été effectués sur un appareil Bruker (600 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. L'analyse a été réalisée en spécifiant le déplacement chimique, la multiplicité l'intégration, la constante de couplage (s'il y a lieu) et l'assignation.

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer 783 entre deux plaques de NaCl pour les huiles et sous la forme de pastilles de KBr pour les solides. Les fréquences des bandes d'absorption de plus grandes intensités ont été exprimées sur l'échelle des cm⁻¹. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés dans une solution de chloroforme sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à la longueur d'onde de 589 nm. Les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule Perkin-Elmer d'un volume de 1.00 mL et d'une longueur optique de 1.0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les spectres de masse exacte ont été réalisés sur un spectromètre de masse MS-50 KRATOS par la technique de bombardement d'atomes méta-stable (MAB).

4-Acétoxy-3,5-dioxa-4-boracyclohepta[2,1-3,4-]dinaphtalène



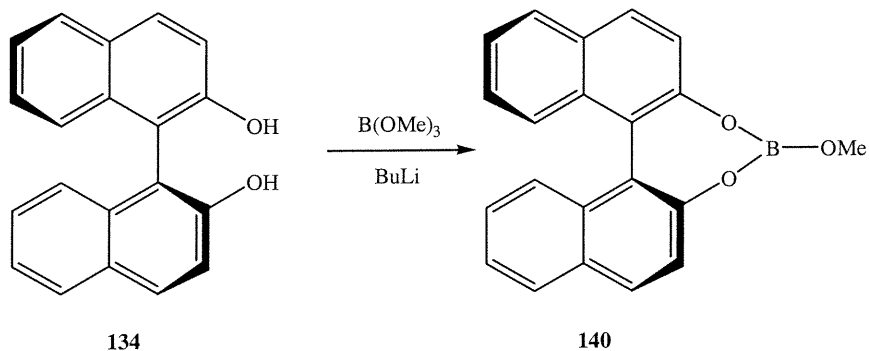
À une solution de 1.43 g (5 mmol) de R-binaphtol (**134**) dans 50 mL de THF (0.1 M) est ajouté goutte à goutte à 0°C, dans l'ordre, 5 mL (5 mmol, 1 équiv.) d'une solution 1 M de borane dans du THF et 0.30 mL (5.25 mmol, 1.05 équiv.) d'acide acétique glaciale. Le mélange réactionnel est ramené lentement à la température de la pièce et agité pour la nuit. La solution est alors concentrée sous pression réduite. Le solide résultant est séché sur la pompe pour obtenir 1.75 g (97%) du produit désiré sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, 2 H, $J=8.8$ Hz, aromatique), 7.88 (dd, 2 H, $J=8.0$, 1.0 Hz, aromatique), 7.39-7.27 (m, 6 H, aromatique), 7.15 (d, 2 H, $J=8.2$ Hz, aromatique), 2.08 (s, 3 H, OAc);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 176.3, 152.6, 133.3, 131.1, 129.3, 128.2, 127.2, 124.2, 123.8, 117.7, 110.7, 20.8;

IR (KBr) 3486, 3404, 3227, 1711, 1614, 1470, 1382, 1176 cm^{-1} .

4-Méthoxy-3,5-dioxa-4-boracyclohepta[2,1-3,4-]dinaphtalène



À une solution de 1.43 g (5mmol) de R-binaphtol (**134**) dans 50 mL de CH₂Cl₂ (0.1 M) est ajouté goutte à goutte à -78°C, dans l'ordre, 6.5mL (11 mmol, 2.2 équiv.) d'une solution 1,7 M de *tert*-butyl lithium dans du pentane et 0.52 g (5 mmol, 1 équiv.) de borate de triméthyle. Le mélange réactionnel est ramené lentement à la température de la pièce et agité pour la nuit. La solution est filtrée sur silice et concentrée sous pression réduite. Le solide résultant est séché sur la pompe pour obtenir 1.63 g (100 %) du produit désiré sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (système AB, 4H, aromatique), 7.24 (d, 2H, J= 8.8 Hz, aromatique) 7.12-6.98 (m, 6 H, aromatique) 3.28 (s, 3H, OCH₃);

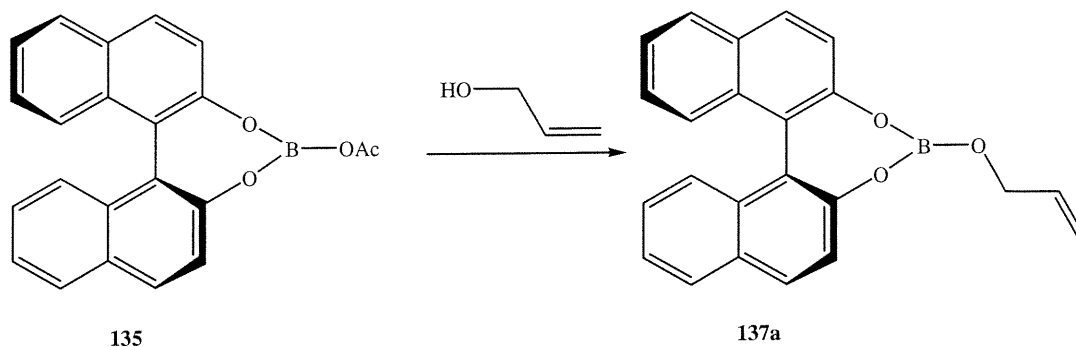
RMN ¹³C (75MHz, CD₃OD) δ 159.1, 136.1, 129.5, 128.8, 127.3, 125.7, 123.0, 122.9, 122.3, 119.3;

(Note: le signal du carbone du groupement méthyle est caché par le pic du solvant)

IR (KBr) 3496, 3407, 1627, 1342, 1176, 960 cm⁻¹.

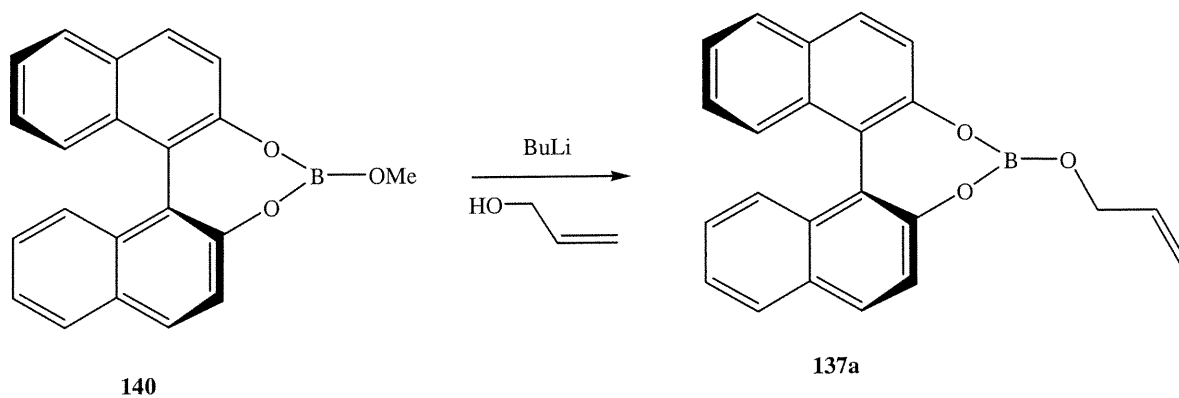
4-Allyloxy-3,5-dioxa-4-boracyclohepta[2,1-3,4]-dinaphtalène

Méthode 1)



À une solution de 1.77 g (5 mmol) de l'acétyldioxaborolane **135** dans 50 mL de THF (0.1 M) est ajouté à la température de la pièce 0.6 g (10 mmol, 2 équiv.) d'alcool allylique pur. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures. La solution est concentrée sous pression réduite. Le solide résultant est pompé pour enlever l'acide acétique et l'alcool résiduel et obtenir 1.76 g (100 %) du produit désiré sous la forme d'un solide blanc.

Méthode 2)



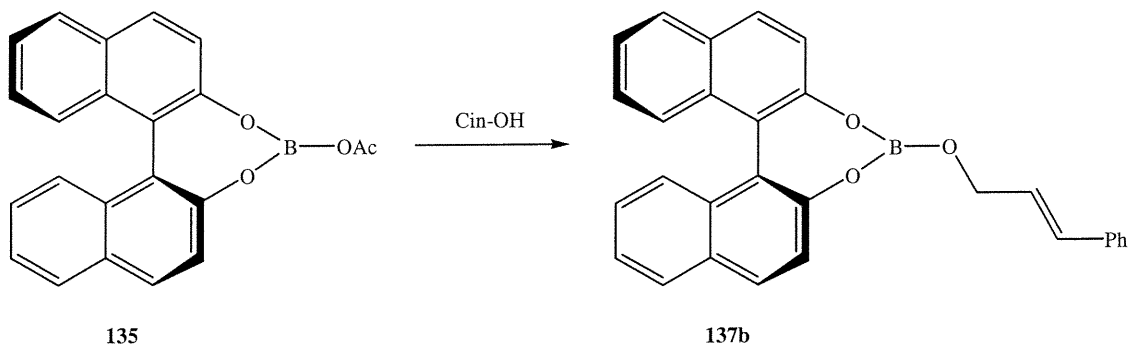
À une solution de 1.63 g (5 mmol) du méthoxydioxaborolane **140** dans 50 mL de THF (0.1 M) sont ajoutés goutte à goutte à -78°C une solution contenant 3.2 mL (5.5 mmol, 1.1 équiv.) d'une solution 1,7 M de *tert*-butyl lithium dans du pentane et 0.6 g (10 mmol, 2 équiv.) l'alcool allylique. Le mélange réactionnel est ramené lentement à la température de la pièce et agité à cette température pendant 2 heures. Le mélange est filtré et concentré sous pression réduite. Le solide résultant est séché sur la pompe pour enlever l'alcool résiduel et obtenir 1.63 g (93 %) du produit désiré sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, 2H, $J= 8.9$ Hz, aromatique), 7.89 (dd, 2H, $J= 8.1, 0.8$ Hz, aromatique), 7.40-7.27 (m, 6 H, aromatique), 7.17 (d, 2 H, $J= 8.2$ Hz, aromatique), 5.98-5.84 (m, 1H, CHCH_2O), 5.27 (dd, 1H, $J= 15.6, 1.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.12 (dd, 1H, $J= 8.4, 1.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.40 (d, 2H, $J= 4.6$ Hz, CH_2O);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 137.9, 134.8, 130.3, 129.6, 128.4, 126.9, 125.2, 123.5, 118.6, 115.0, 114.8, 63.6;

IR (KBr) 3487, 3404, 3230, 1612, 1508, 1463, 1381, 1176 cm^{-1} .

4-(3-Phényl-allyloxy)-3,5-dioxa-4-boracyclohepta[2,1-3,4-]dinaphtalène



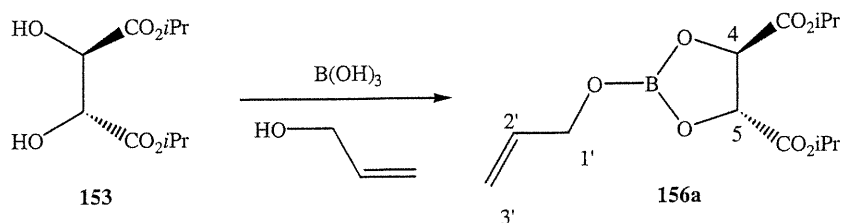
À une solution de 1.77 g (5mmol) de l'acétyldioxaborolane **135** dans 50 mL de THF (0.1 M) est ajouté à la température de la pièce 0.67 g (5 mmol, 1 équiv.) d'alcool allylique. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures. La solution est concentrée sous pression réduite. Le solide résultant est séché sur la pompe pour enlever l'acide acétique et obtenir 2.10 g (98 %) du produit désiré sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (300 MHz) δ 7.97 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, aromatique), 7.89 (dd, 2H, $J = 8.1, 0.7$ Hz, aromatique), 7.45-7.22 (m, 11 H, aromatique), 7.17 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, aromatique), 6.62 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$), 6.42-6.36 (m, 1H, CHCH_2O), 4.31 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz, CH_2O);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 153.1, 137.9, 136.7, 134.8, 130.2, 129.8, 128.6, 128.4, 127.6, 127.1, 126.4, 125.2, 123.8, 118.9, 115.3, 114.8, 63.3;

IR (KBr) 3488, 3405, 3232, 1613, 1508, 1463, 1381, 1176 cm^{-1} .

Ester diisopropylique de l'acide 2-Allyloxy-[1,3,2]dioxaborolane-4,5-dicarboxylique



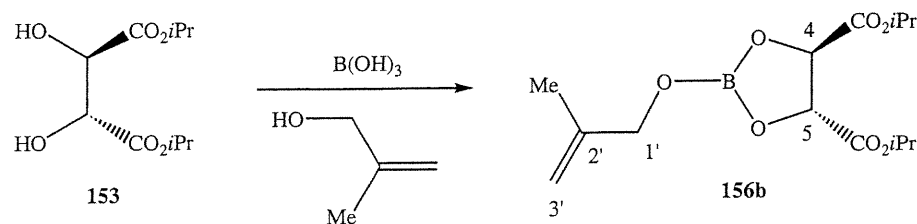
À une solution de 4.70 g (20 mmol) de R,R-(+)-diisopropyltartrate **153** dans 50 mL de benzène (0.4 M) est ajouté, à la température de la pièce, 1.36 g (22 mmol, 1.1 équiv.) d'acide borique. Dans un système surmonté d'une trappe Dean-Stark, le mélange réactionnel est porté à reflux et agité pour la nuit. À la solution refroidie à la température de la pièce, 1.74 g (30 mmol, 1.5 équiv.) d'alcool allylique est additionné. Le mélange est porté à reflux à nouveau et agité pendant 2 heures. La solution refroidie est filtrée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est séchée sur la pompe pour enlever l'alcool résiduel et obtenir 6.00 g (100 %) du produit désiré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.63-5.58 (m, 1 H, H_2'), 5.15-5.10 (m, 2H, H_3'), 5.08 (hept, 2H, $J= 6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.43 (s, 2H, H_4 et H_5), 4.13 (d, 2H, $J= 6.7$ Hz, H_1'), 1.26 (d, 12H, $J= 6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 136.2, 114.8, 72.0, 70.1, 63.1, 21.5;

IR (film) 3218, 3020, 2984, 2940, 1740, 1469, 1377, 1272, 1105 cm^{-1} .

Ester diisopropylique de l'acide 2-(2-Méthyl-allyloxy)-[1,3,2]dioxaborolane-4,5-dicarboxylique



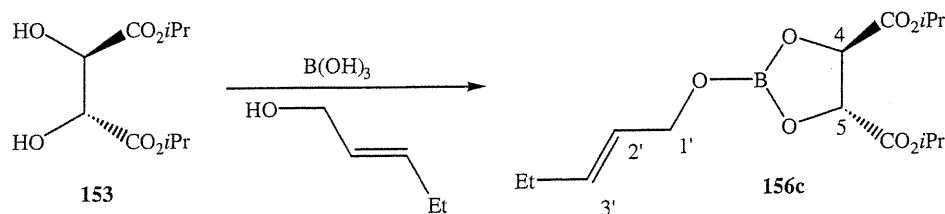
À une solution de 1.17 g (5 mmol) de R,R-(+)-diisopropyltartrate **153** dans 50 mL de benzène (0.4 M) est ajouté, à la température de la pièce, 0.32 g (5.5 mmol, 1.1 équiv.) d'acide borique. Dans un système surmonté d'une trappe Dean-Stark, le mélange réactionnel est porté à reflux et agité pour la nuit. À la solution refroidie à la température de la pièce, 0.36 g (5 mmol, 1 équiv.) de 2-méthyl-2-propen-1-ol est additionné. Le mélange est porté à reflux de nouveau et agité pendant 2 heures. La solution refroidie est filtrée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est séchée sur la pompe pour obtenir 1.57 g (100 %) du produit désiré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.10-5.05 (hept, 2H, $J= 6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.86 (d, 1H, $J= 5.7$ Hz H_3'), 4.78 (d, 1H, $J= 5.7$ Hz H_3'), 4.62 (s, 2H, H_4 et H_5), 4.13 (s, 2H, H_1'), 1.64 (s, 3H, Me) 1.21 (d, $J= 12\text{H}, 6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 143.1, 109.1, 76.3, 70.0, 66.5, 21.4, 18.7;

IR (film) 3212, 3020, 2985, 2940, 1736, 1466, 1338, 1215, 1103, 757 cm^{-1} .

Ester diisopropylique de l'acide 2-Pent-2-ényloxy-[1,3,2]dioxaborolane-4,5-dicarboxylique



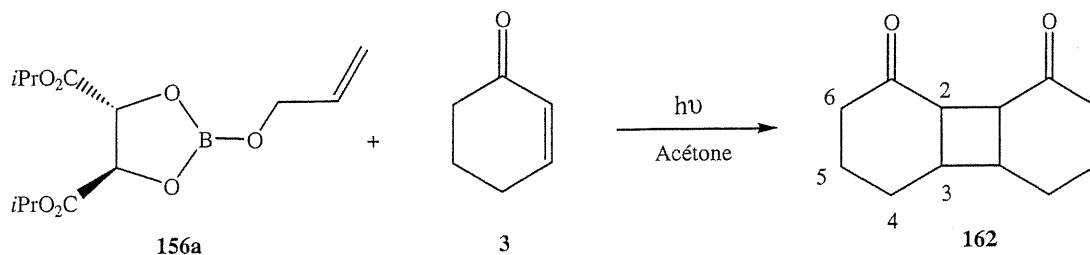
À une solution de 1.17 g (5 mmol) de R,R-(+)-diisopropyltartrate **153** dans 50 mL de benzène (0.4 M) est ajouté, à la température de la pièce, 0.32 g (5.5 mmol, 1.1 équiv.) d'acide borique. Dans un système surmonté d'une trappe Dean-Stark, le mélange réactionnel est porté à reflux et agité pour la nuit. À la solution refroidie à la température de la pièce, 0.43 g (5 mmol, 1 équiv.) de *trans*-2-penten-1-ol est additionné. Le mélange est porté à reflux de nouveau et agité pendant 2 heures. La solution refroidie est filtrée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est séchée sur la pompe pour obtenir 1.64 g (100 %) du produit désiré sous la forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.72-5.66 (m, 1H, H_2'), 5.51-5.47 (m, 1H, H_3'), 5.08-5.02 (hept, 2H, $J= 6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.63 (s, 2H, H_4 et H_5), 4.27 (d, 2H, $J= 6.7$ Hz, H_1'), 1.98-1.93 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3) 1.20 (d, $J= 12\text{H}, 6.2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.89 (t, 3H, 7.6 Hz, CH_2CH_3);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 135.3, 128.1, 76.7, 70.1, 69.8, 25.0, 21.4, 13.1;

IR (film) 3210, 3021, 2985, 2938, 1738, 1467, 1377, 1216, 1104, 756 cm^{-1} .

Dimère de la cyclohexénone



Un mélange de 1.50 g (5 mmol) d'allyloxydioxaborolane **156a** et de 0.48 g (5mmol, 1 équiv.) de cyclohexénone est mis en solution dans l'acétone (0.05 M). La solution est dégazée pendant 30 minutes et irradiée dans un réacteur Hanovia avec un filtre en pyrex pendant 36 heures à température de la pièce. La solution est concentrée et purifiée directement par chromatographie éclair sur gel de silice (50 % Hexane/CH₂Cl₂) pour obtenir 0.32 g (42%) du produit **162** sous la forme d'une huile incolore.

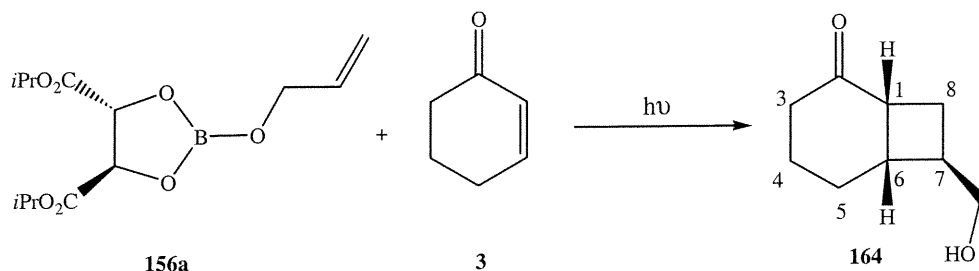
R_f 0.56 (50 % Hexane/CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.02 (dtd, 2H, J= 14.6, 6.7, 5.8 Hz, H₃), 2.63 (dd, 2H, J= 14.6, 7.4 Hz, H₂), 2.42 (dt, 2H, J= 14.6, 6.7 Hz, 1H₆), 2.28-2.19 (dt, 2H, J= 14.6, 6.7 Hz, 1H₆), 2.00-1.81 (m, 6H), 1.69-1.63 (m, 2H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 213.1, 47.2, 39.9, 38.1, 26.7, 19.1;

IR (film) 3016, 2941, 2868, 1700, 1460, 1335, 1219, 755 cm⁻¹;

SMHR (MAB) calculé pour C₁₂H₂₀O₂: 192.16198, trouvé: 192.16142.

cis-anti-7-Hydroxyméthylbicyclo[4.2.0]octan-2-one

Un mélange de 1.50 g (5 mmol) d'allyloxydioxaborolane **156a** et de 0.24 g (2.5mmol, 0.5 équiv.) de cyclohexénone est dégazé pendant 5 minutes et irradié à la température de la pièce et en absence de solvant avec un réacteur Hanovia dans un tube en pyrex. Des portions de cyclohexénone (0.24 g, 2.5mmol, 0.5 équiv.) sont ajoutées à tous les 18 heures et l'irradiation arrêtée après 50 heures. Le mélange est dilué dans l'éther (20 mL) et lavé successivement à l'eau (3 x 20 mL). La solution est concentrée et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (50 % Éther/ CH_2Cl_2) pour obtenir 0.42 g (55 %) du produit désiré sous la forme d'une huile jaunâtre.

R_f 0.23 (50 % Éther/ CH_2Cl_2)

$[\alpha]_D -1.2$ (CHCl_3)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.57 (AB de ABX, 2H, H_9 et H_9'), 2.75-2.73 (m, 2H, H_1 et H_6), 2.39 (dt, 1H, $J= 15.0, 4.5$ Hz, $1H_3$), 2.29-2.18 (m, 3H, H_3, H_7 et $1H_8$), 1.95-1.87 (m, 3H, $2H_4$ et $1H_8$), 1.74-1.69 (m, 1H, $1H_5$), 1.59-1.56 (m, 1H, $1H_5$);

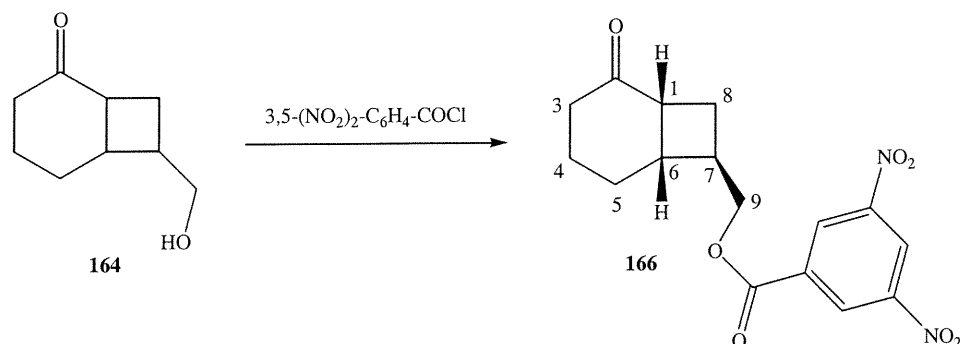
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 215.9, 65.8, 42.3, 40.3, 39.5, 39.3, 26.0, 25.7, 22.3;

IR (film) 3413, 2934, 2867, 1697, 1460, 1339, 1231, 1031 cm^{-1} ;

SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: 154.09938, trouvé: 154.09943.

Spectres RMN ^1H , ^{13}C , HECTOR, COSY: Annexe I

Ester *cis-anti*-2-oxo-bicyclo[4.2.0]oct-7-ylméthyl de l'acide 3,5-dinitrobenzoïque



Un mélange de 0.5 g (2.2 mmol) de chlorure de 3,5-dinitrobenzoyle et de 0.3 g de l'alcool **164** est chauffé pendant 5 min à 100°C. Le mélange est refroidi lentement, puis dissout dans 5 mL d'éther. La solution est lavée avec une solution de NaHCO₃ aq. 5% (1x5 mL), puis avec de l'eau (2 x 5 mL). La phase organique résultante est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (20 % Éther/Hexane) pour obtenir 0.48 g (62 %) du produit désiré sous la forme d'un solide jaune.

R_f 0.32 (20 % Éther/Hexane)

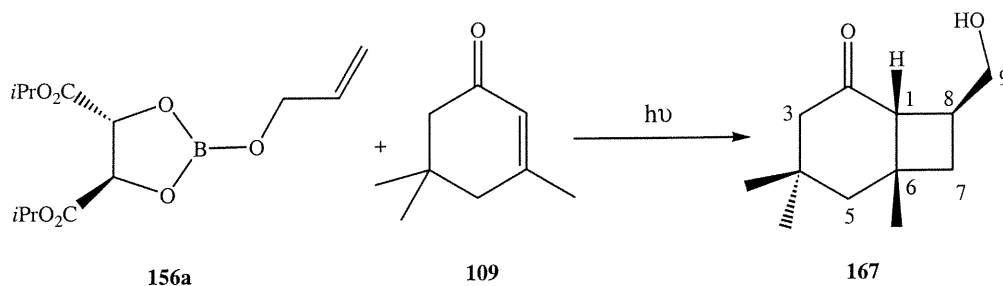
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9.16 (d, 1H, J= 2.2 Hz, aromatique), 9.06 (d, 2H, J= 2.2 Hz, aromatique), 4.43 (AB de ABX, 2H, H₉ et H₉'), 2.99-2.95 (m, 1H, H₆α), 2.90 (td, 1H, J= 9.5, 3.1 Hz, H₁α), 2.66-2.61 (m, 1H, H₇β), 2.42-2.30 (m, 3H, 2H₃ et H₈β), 2.17-2.07 (dd, 1H, J= 9.2, 6.7 Hz, H₈α), 2.03-1.95 (m, 2H, H₄), 1.91-1.84 (m, 1H, H₅α), 1.71-1.67 (m, 1H, H₅β);

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 215.9, 170.8, 165.4, 150.1, 130.2, 130.0, 70.2, 43.4, 41.6, 41.3, 37.5, 27.8, 27.0, 23.2;

IR (CHCl₃) 3113, 3088, 2941, 2877, 1741, 1688, 1551, 1438, 1231, 1083, 721 cm⁻¹.

Spectres RMN ¹H, HECTOR, COSY, NOESY: Annexe II

cis-anti-8-Hydroxyméthyl-4,4,6-triméthylbicyclo[4.2.0]octan-2-one



Un mélange de 1.50 g (5mmol) d'allyloxydioxaborolane **156a** et de 0.35 g (2.5mmol, 0.5 équiv.) d'Isophorone est dégazé pendant 5 minutes et irradiée à la température de la pièce et en absence de solvant avec un réacteur Hanovia muni d'un filtre en pyrex. Des portions d'Isophorone (0.35 g, 2.5mmol, 0.5 équiv.) sont ajoutées à tous les 18 heures et l'irradiation arrêtée après 50 heures. Le mélange est dilué dans l'éther (20 mL) et lavé à l'eau (3 x 20 mL). La solution est concentrée et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (20 % Éther/CH₂Cl₂) pour obtenir 0.51 g (52 %) du produit désiré sous la forme d'une huile jaunâtre.

R_f 0.27 (20 % Éther/CH₂Cl₂)

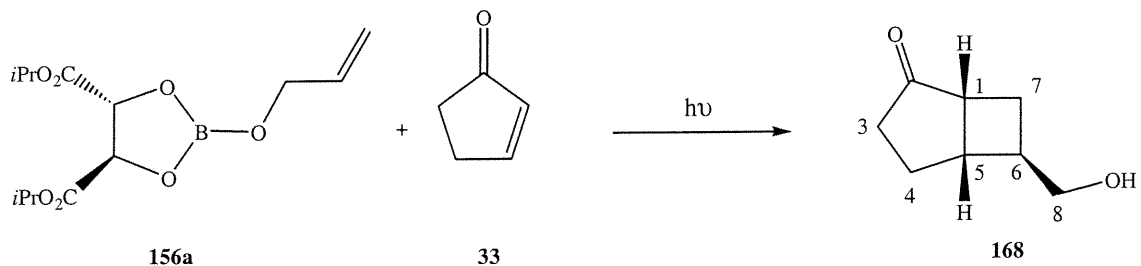
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.41 (AB de ABX, 2H, H₉ et H₉'), 2.37 (dt, 1H, 5.8, 3.0 Hz, H₈β), 2.28 (d, 1H, J= 7.4 Hz, H₁α), 2.25 (d, 1H, 14.5 Hz, H₃β), 1.89 (d, 1H, 14.5 Hz, H₃α), 1.72-1.68 (m, 2H, H₅α et H₇β), 1.51-1.43 (m, 2H, H₅β et H₇α), 1.06 (s, 3H, (CH₃)₄β), 0.89 (s, 3H(CH₃)₆α), 0.73 (s, 3H(CH₃)₄α);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 214.1, 65.0, 53.4, 51.3, 48.1, 37.8, 36.6, 36.4, 35.4, 31.5, 30.4, 27.2;

IR (film) 3416, 2938, 2870, 1700, 1466, 1342, 1235, 1036 cm⁻¹;

SMHR (MAB) calculé pour C₁₂H₂₀O₂: 196.14633, trouvé: 196.14642

Spectres RMN ¹H, ¹³C, HECTOR, COSY, NOESY: Annexe III

***cis-anti*-6-Hydroxyméthylbicyclo[3.2.0]heptan-2-one**

Un mélange de 1.50 g (5mmol) d'allyloxydioxaborolane **156a** et de 0.20 g (2.5mmol, 0.5 équiv.) de cyclopenténone est dégazé pendant 5 minutes et irradiée en absence de solvant et à la température de la pièce avec un réacteur Hanovia muni d'un filtre en pyrex. Des portions de cyclopenténone (0.20 g, 2.5mmol, 0.5 équiv.) sont ajoutées à tous les 18 heures et l'irradiation arrêtée après 50 heures. Le mélange est dilué dans l'éther (20 mL) et lavé successivement à l'eau (3 x 20 mL). La solution est concentrée et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (20 % Éther/CH₂Cl₂) pour obtenir 0.27 g (38 %) du produit désiré sous la forme d'une huile jaunâtre.

R_f 0.34 (20 % Éther/CH₂Cl₂)

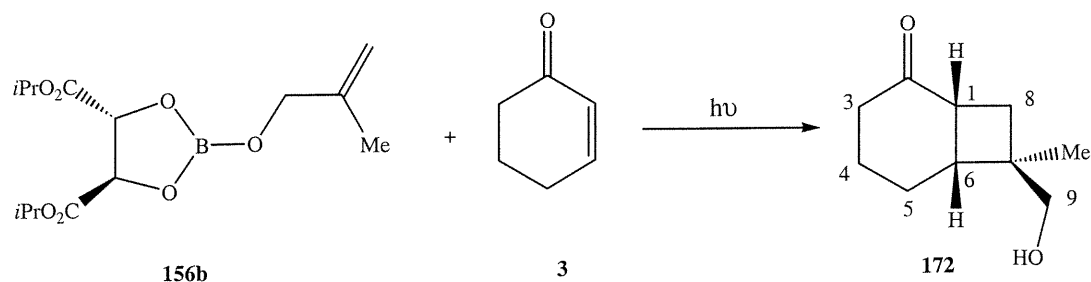
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (AB de ABX, 2H, H₈ et H₈'), 2.93 (q, 1H, 6.3 Hz, H₁α), 2.72-2.58 (m, 2H, H₃α et H₅α), 2.36-2.28 (m, 2H, H₃β et H₆β), 2.15-2.01 (m, 2H, H₄α et H₇α), 1.96-1.86 (m, 2H, H₄β et H₇β);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 213.1, 65.9, 41.6, 39.9, 37.9, 37.0, 27.8, 27.4;

IR (film) 3412, 2931, 2866, 1696, 1459, 1336, 1228, 1030 cm⁻¹;

SMHR (MAB) calculé pour C₈H₁₂O₂: 140.08373, trouvé: 140.08380.

Spectres RMN ¹H, ¹³C, HECTOR, COSY, NOESY: Annexe IV

cis-anti-7-Hydroxyméthyl-7-méthylbicyclo[4.2.0]octan-2-one

Un mélange de 1.50 g (5mmol) de méthylallyloxydioxaborolane **156b** et de 0.24 g (2.5mmol, 0.5 équiv.) de cyclohexénone est dégazé pendant 5 minutes et irradiée en absence de solvant à la température de la pièce avec un réacteur Hanovia muni d'un filtre en pyrex. Des portions de cyclohexénone (0.24 g, 2.5mmol, 0.5 équiv.) sont ajoutés à tous les 18 heures et l'irradiation arrêtée après 50 heures. Le mélange est dilué dans l'éther (20 mL) et lavé successivement à l'eau (3 x 20 mL). La solution est concentrée et purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (20 % Éther/ CH_2Cl_2) pour obtenir 0.41 g (49 %) du produit désiré sous la forme d'une huile jaunâtre.

R_f 0.19 (20 % Éther/ CH_2Cl_2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (AB de ABX, 2H, H_9 et H_9'), 2.89 (td, 1H, $J= 7.2, 2.5$ Hz, $H_{1\alpha}$) 2.63 (q, 1H, $J= 8.0$ Hz, $H_{6\alpha}$), 2.34-2.31 (m, 2H, H_3), 2.13 (ddd, 1H, $J= 12.0, 8.0, 1.8$ Hz, $H_{8\alpha}$), 2.00-1.93 (m, 1H, $H_{4\beta}$), 1.90 (dd, 1H, $J= 12.0, 7.2$ Hz, $H_{8\beta}$) 1.82-1.67 (m, 2H, $H_{4\alpha}$ et $H_{5\alpha}$), 1.62-1.56 (m, 1H, $H_{5\beta}$), 1.21 (s, 1H, OH), 0.97 (s, 1H, CH_3);

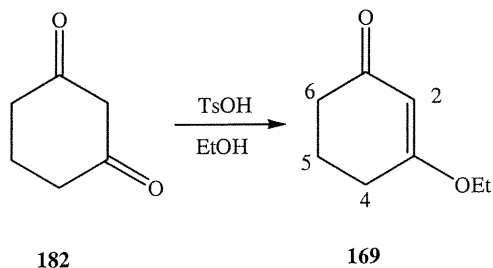
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 215.8, 70.6, 40.8, 40.0, 39.6, 39.3, 32.5, 22.7, 22.4, 18.8;

IR (film) 3410, 2929, 2866, 1701, 1460, 1338, 1224, 1016 cm^{-1} ;

SMHR (MAB) calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$: 168.11503, trouvé: 168.11515.

Spectres RMN ^1H , ^{13}C , HECTOR, COSY, NOESY: Annexe V

3-Éthoxycyclohex-2-énone



Une solution de 5.3 g (47 mmol) de 1,3-cyclohexadione et 0.23 g (1.2 mmol, 0.03 éq) d'acide *p*-toluènesulfonique dans 25 mL d'éthanol et 90 mL de benzène est amenée à reflux pendant 2 heures en récupérant l'eau à l'aide d'une trappe Dean-Strak. La solution refroidie est lavée avec une solution de NaOH aq. 10% (4 x 20 mL) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3 x 15 mL). La phase organique résultante est séchée sur MgSO₄, filtrée, puis concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (20 % Éther/CH₂Cl₂) pour obtenir 5.92 g (90 %) du produit désiré sous la forme d'une huile jaunâtre.

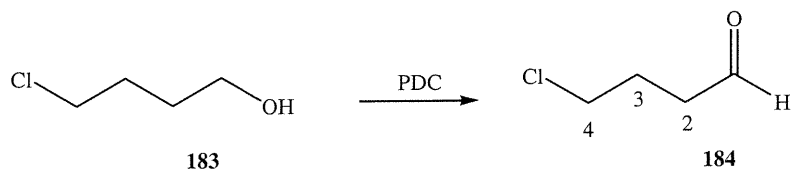
R_f 0.22 (20 % Éther/CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33 (s, 1H, H₂), 3.90 (q, 2H, J= 7.3 Hz, CH₂CH₃), 2.40 (t, 2H, J= 7.1 Hz, H₆), 2.33 (t, 2H, J=7.1 Hz, H₄), 1.96 (qu. 2H, J= 7.1 Hz, H₅), 1.37 (t, 3H, J= 7.3 Hz, CH₂CH₃);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 197.7, 170.2, 97.1, 60.3, 43.3, 34.1, 20.3, 15.1;

IR (film) 3081, 2981, 2938, 2872, 1740, 1455, 1388, 1268, 1105, 939 cm⁻¹.

4-Chloro-1-butyraldéhyde



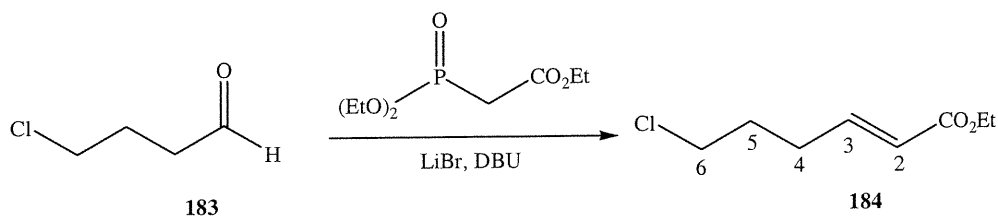
À une solution de 2.17 g (20 mmol) de 4-chloro-1-butanol (**188**) dans 100 mL de CH_2Cl_2 (0.2 M) est ajouté à la température de la pièce 15.05 g (40 mmol, 2 équiv.) de PDC. Le mélange réactionnel est agité pendant 6 heures, puis filtré sous vide sur gel de silice. La solution est concentrée sous pression réduite et l'huile résultante est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (100% CH_2Cl_2) pour obtenir 1.18 g (55 %) du produit désiré sous la forme d'une huile incolore.

R_f 0.52 (100% CH_2Cl_2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H, CHO), 3.52 (t, 2H, 7.1 Hz H_2), 2.61 (t, 2H, $J=7.1$ Hz, H_4), 2.03 (qu., 2H, $J=7.1$ Hz, H_3);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 201.8, 44.2, 41.6, 24.5;

IR (film) 2962, 2849, 2731, 1725, 1445, 1310, 1222, 1116, 918, 735 cm^{-1} .

***E*-6-Chlorohex-2-énoate d'éthyle**

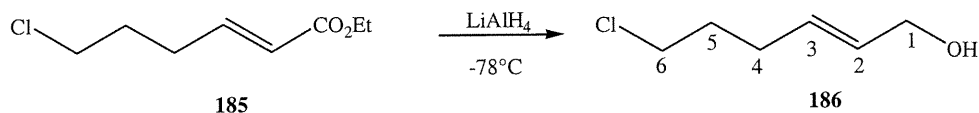
À une solution de 1.04 g (12 mmol, 1.2 équiv.) de bromure de lithium dans 20 mL d'acétonitrile sont ajoutés à la température de la pièce, dans l'ordre, 2.4 mL (12 mmol, 1.2 équiv.) de triéthylphosphonoacétate et 1.8 mL (12 mmol, 1.2 équiv.) de DBU. À ce mélange réactionnel est additionné lentement 1.06 (10 mmol) de 4-chlorobutanal (**189**) dans 5 mL d'acétonitrile puis le tout est agité pendant 1 heure. La solution est diluée avec 50 mL d'éther et lavée séquentiellement avec de l'eau (3 x 20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (3 x 15 mL). La phase organique résultante est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (100 % CH₂Cl₂) pour obtenir 1.50 g (85 %) du produit désiré sous la forme d'une huile incolore.

R_f 0.36 (100%CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (dt, 1H, J= 15.6, 7.0 Hz, H₃), 5.83 (d, 1H, J= 15.6 Hz, H₂), 4.15 (q, 2H, J= 7.2 Hz, CH₂CH₃), 3.52 (t, 2H, J= 7.0 Hz, H₆), 2.35 (q, 2H, J= 7.0 Hz, H₄), 1.91 (qu, 2H, J= 7.0 Hz, H₅), 1.25 (t, 3H, J= 7.2 Hz, CH₂CH₃);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 146.7, 122.3, 60.1, 43.8, 30.5, 29.0, 14.1;

IR (film) 3008, 2925, 2864, 1731, 1659, 1448, 1354, 1220, 756 cm⁻¹.

***E*-6-Chlorohex-2-én-1-ol**

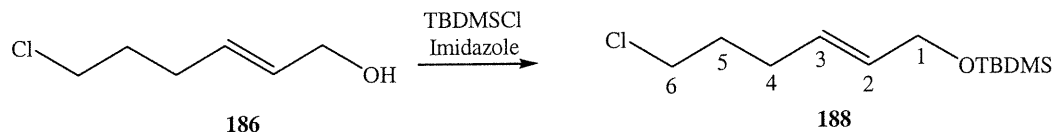
À une solution de 0.33 g (8.8 mmol, 1.1 équiv.) de LiAlH_4 dans 30 mL d'éther (0.3 M) à -78°C est ajouté lentement 1.40 g (8 mmol) de 6-chlorohex-2-énoate d'éthyle pur (**190**). Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 5 heures à -78°C . À la solution est ajouté 20 mL d'une solution de NaOH aq. 5% puis lavée séquentiellement avec de l'eau (3 x 20 mL). La phase organique résultante est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (25 % Éther/ CH_2Cl_2) pour obtenir 0.82 g (76 %) du produit désiré sous la forme d'une huile incolore.

R_f 0.34 (25 % Éther/ CH_2Cl_2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.60-5.57 (m, 2H, H_2 et H_3), 3.99 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz, H_1), 3.51 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, H_6), 2.22-2.14 (m, 2H, H_4), 1.91 (qu, 2H, $J = 6.9$ Hz, H_5);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 131.2, 130.4, 63.8, 44.2, 32.1, 28.4;

IR (film) 3398, 3004, 2935, 2874, 1428, 1368, 1220, 978, 761 cm^{-1} .

***E*- tert-Butyl-(6-chlorohex-2-ényloxy)-diméthyle silane**

À une solution de 1.00 g (7.5 mmol) de 6-chloro-2-hexènole (**191**) dans 25 mL de DMF (0.3 M) ont été ajoutés à la température de la pièce 1.50 g (10 mmol, 1.33 équiv.) de TBDMSCl et 0.7 g (10 mmol, 1.33 équiv.) d'imidazole. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes. La solution est diluée dans 50 mL de CH₂Cl₂ et lavée séquentiellement avec une solution aqueuse 10% de HCl (3 x 20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (3 x 15 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour obtenir 1.87 g (100 %) du produit désiré sous la forme d'une huile incolore. Cette huile est utilisée sans purification supplémentaire à l'étape suivante.

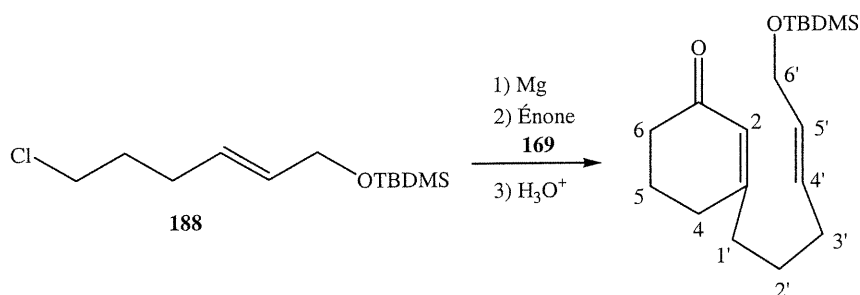
R_f 0.48 (100 % CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5.61-5.58 (m, 2H, H₂ et H₃), 4.13 (d, 2H, J= 6.7 Hz, H₁), 3.53 (t, 2H, J= 6.9 Hz, H₆), 2.22-2.17 (m, 2H, H₄), 1.86 (qu, 2H, J= 6.9 Hz, H₅) 0.87 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.6 (s, 6H, (CH₃)₂Si);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 128.7, 126.2, 62.3, 41.8, 30.1, 29.5, 26.7, 23.6, 0.9;

IR (film) 3008, 2930, 2859, 1475, 1368, 1255, 1106, 872, 778 cm⁻¹.

3-[*E*-6-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-hex-4-ènyl]-cyclohex-2-énone



À une suspension de 0.15 g (6.25 mmol, 1.6 équiv.) de magnésium dans 10 mL d'éther anhydre est ajouté goutte à goutte à la température de la pièce une solution de 1.10 g (4.3 mmol, 1.1 équiv.) de l'alcool allylique protégé **193** dans 5 mL d'éther. Après 1 heure d'agitation, 0.55 g (3.9 mmol) de 3-éthoxycyclohexénone dans 5 mL d'éther est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 6 heures. À la solution refroidie à 0°C est ajoutée 10 mL d'une solution aqueuse 10% de HCl. La phase organique est ensuite lavée avec de l'eau (3 x 20 mL), séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est utilisée sans purification supplémentaire dans la prochaine étape.

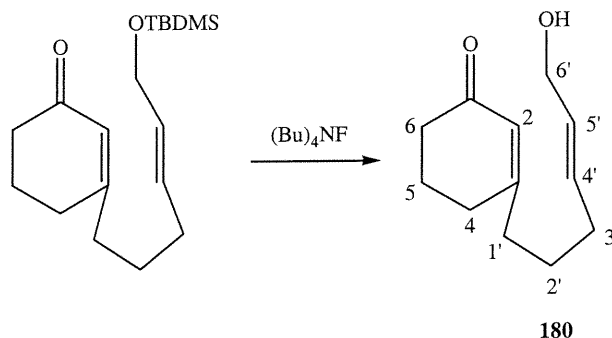
R_f 0.32 (10 % Éther/CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (s, 1H, H₂), 5.61-5.57 (m, 2H, H₂' et H₃'), 4.14 (d, 2H, J= 6.8 Hz, H₆'), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.18 (t, 2H, J= 6.9 Hz), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 4H), 1.42-1.23 (m, 2H), 0.88 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.4 (s, 6H, (CH₃)₂Si);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 213.8, 152.1, 137.7, 129.4, 114.4, 68.2, 38.1, 30.1, 30.0, 29.4, 25.2, 22.8, 20.3, 19.4, 0.6;

IR (film) 3007, 2955, 2930, 2857, 1711, 1472, 1361, 1255, 837 cm⁻¹.

3-(*E*-6-Hydroxyhex-4-ènyl)-cyclohex-2-énone



À la solution du produit obtenu à l'étape précédente dans 15 mL de THF est ajoutée à la température de la pièce 2.04 g (7.8 mmol, 2 équiv.) de TBAF dans 10 mL de THF. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes. La solution est diluée dans 20 mL de d'éther et lavée séquentiellement avec de l'eau (3 x 20 mL) et une solution aqueuse saturée de NaCl (3 x 15 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite. L'huile résultante est purifiée par chromatographie éclair sur gel de silice (30 % Éther/CH₂Cl₂) pour obtenir 0.24 g (30 % pour les deux étapes) du produit désiré sous la forme d'une huile jaunâtre.

R_f 0.27 (30 % Éther/CH₂Cl₂)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (s, 1H, H₂), 5.61 (m, 2H, H₂' et H₃'), 4.09 (d, 2H, J= 7.0 Hz, H₆'), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.15 (t, 2H, J= 6.8 Hz), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.58-1.37 (m, 2H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 214.3, 153.5, 137.1, 130.3, 112.8, 63.1, 44.2, 32.5, 32.3, 29.1, 24.6, 21.9;

IR (film) 3392, 3005, 2935, 2867, 1709, 1666, 1599, 1427, 1220, 972, 756 cm⁻¹.

Référence

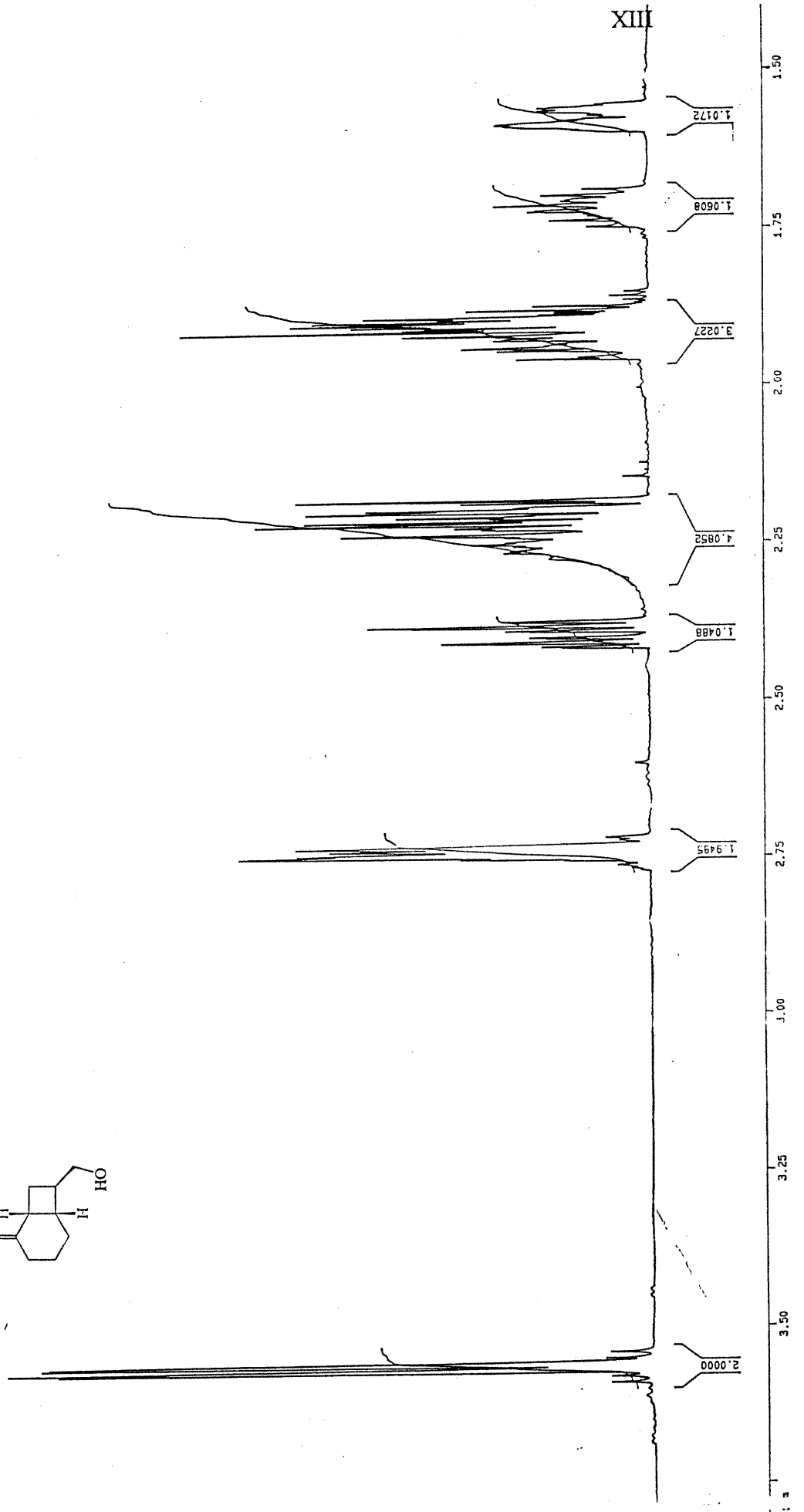
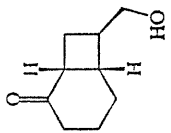
1. Par exemple : a) De Keukeleire, D.; He, S.-L. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 359. b) Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 741.
2. Par exemple : Schuster, D.I.; Lem, G.; Kaprinidis, N.A. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 3.
3. Par exemple : Bach, T. *Synthesis* **1998**, 683.
4. a) Crimmins, M. T.; Reihold, T.L. *Org. React.* **1993**, 44, 297. b) Crimmins, M. T. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1453. c) Schuster, D.I. *The Chemistry of Enones*; Eds.; Wiley-Interscience: New-York, **1989**; pp.623-756.
5. Ciamician, G.; Silber, P. *Ber.* **1908**, 41, 1928.
6. Mustafa, A. *Chem. Rev.* **1951**, 51, 1.
7. Büchi, G.; Goldman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4741.
8. a) de Mayo, P.; Takeshita, H.; Sattar, A.B.M.A. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 119. b) Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2454.
9. Corey, E.J.; Dolf Bass, J.; Le Mahieu, R.; Mitra, R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5570
10. Corey, E.J.; Mitra, R.B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 485.
11. Hoffmann, N.; Scharf, H.-D. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1273.
12. Loutfy, R. D.; de Mayo, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3559.
13. Bauslaugh, P.G. *Synthesis* **1970**, 287
14. a) Rudolph, A.; Weedon, A.C. *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1590. b) Hasting, D.J.; Weedon, A.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8525.
15. a) Maradyn, D. J.; Weedon, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8107. b) Maradyn, D. J.; Weedon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5359.
16. Schuster, D. I.; Heibel, G. E.; Brown, P. B.; Turro, N. J.; Kumar, C. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8261.
17. Margaretha, P. *Helv. Chim. Acta*, **1974**, 1866.
18. Hunter, N.R.; MacAlpine, G.A.; Liu, H.J.; Valenta, Z. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 1436.
19. Beenjian, N.; De Mayo, P.; Sturgeon, M. E.; Sydnes, L. K.; Weedon, A. C. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 425.

20. Scharf, H.-D.; Hoffmann, N.; Braussaud, N. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14701.
21. Loutfy, R. D.; de Mayo, P. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3465.
22. Duc, L.; Mateer, R. A.; Brassier, L.; Griffin, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 6173.
23. Schuster, D. I.; Bonneau, R.; Dunn, D. A.; Rao, J. M.; Jousot-Dubieu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2706.
24. Tada, M.; Nieda, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1988**, *61*, 1416.
25. Sano, T.; Koseki, N.; Saitoh, T.; Horiguchi, Y.; Toda, J.; Kiuschi, F.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 608.
26. Wiesner, K. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1655.
27. Williams, J. R.; Callahan, J. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4479.
28. Herzog, H.; Koch, H.; Schaft, H. D.; Runsink, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3547.
29. Lange, G. L.; Decicco, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2613.
30. Becker, D.; Klimovich, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 261.
31. Oppolzer, W.; Godel, T. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1154.
32. Crimmins, M.; Choy, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10237.
33. Birch, A.M.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 1195.
34. Lewis, F. D.; Quillen, S. L.; Hale, P. D.; Oxman, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1261.
35. Pete, J.-P.; Hoffmann, N.; Bertrand, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4873.
36. a) Piva, O.; Pete, J.P.; Piva-Leblanc, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1998**, 235. b) Pete, J.P.; Piva, O.; Piva-Leblanc, S. Faure, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1045.
37. Pete, J.P.; Piva, O.; Meyer, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5885.
38. Lewis, F. D.; Barancyk, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8653.
39. Lewis, F. D.; Reddy, G. D.; Elbert, J. E.; Tillberg, B. E.; Meltez, J. A.; Kojima, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5311.
40. Lewis, F. D.; Barancyk, S. V.; Burcg, E.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3866.
41. Rao, V. P.; Fech, J. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1992**, *67*, 51.
42. a) Ue, M.; Kinugawa, M.; Kakiuchi, K.; Tobe, Y. Odaira, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6193. b) Kakiuchi, K.; Yamaguchi, B.; Kinugawa, M.; Ue, M.; Tobe, Y. Odaira, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2797.
43. Chow, Y. L.; Cheng, X.; Wang, S. S.; Wu, S. P. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 720.

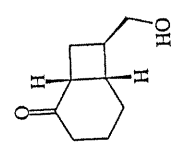
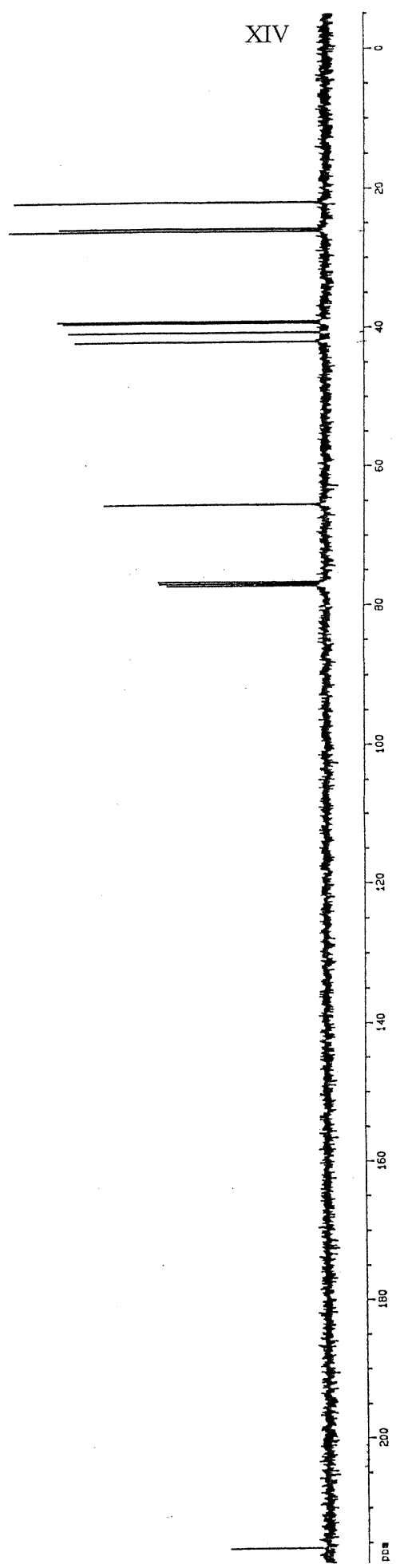
44. Fleming, S. A.; Ward, S. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6476.
45. Fleming, S. A.; Gao, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5407.
46. Trost, B. M. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2007.
47. Salomon, R. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 485.
48. Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935.
49. Narasaka, K. *Synthesis* **1991**, 1.
50. Deloux, L.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763.
51. Whitesell, J.K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.
52. Kelly, T. R.; Whiting, A.; Chandrakumar, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510.
53. Lock, R.; Waldmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2753.
54. Ishihara, K.; Miyatam, M.; Hattori, K.; Tada, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520.
55. Brown, H. C.; Heim, P.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1637.
56. Shan, Z.; Xiong, Y.; Li, W.; Zhao, D. *Tetrahedron Asym.* **1998**, *9*, 3985.
57. Maruoka, K.; Sakurai, M.; Fujiwara, J.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4895.
58. Furuta, K.; Shimizu, S.; Miwa, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1483.
59. Furuta, K.; Miwa, Y.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254.
60. Boldrini, G. P.; Lodi, L.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *336*, 23.
61. Ikeda, N.; Arai, I.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 483.
62. Barltrop, J. A.; Coyle, J. D. *Excited States in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1975**, pp.128-131.
63. Cawan, D. O.; Drisko, R. L. *Elements of Organic Photochemistry*, Plenum Press, New-York, **1976**, Chapitre 5.
64. Horspool, W. M. *Aspects of Organic Photochemistry*, Academic Press, New-York, **1976**, Chapitre 7.
65. Gannon, W. F.; House, H. O. *Organic Synthesis*; Wiley: New-York, Collect. Vol. 5, **1973**, 539.
66. Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399.

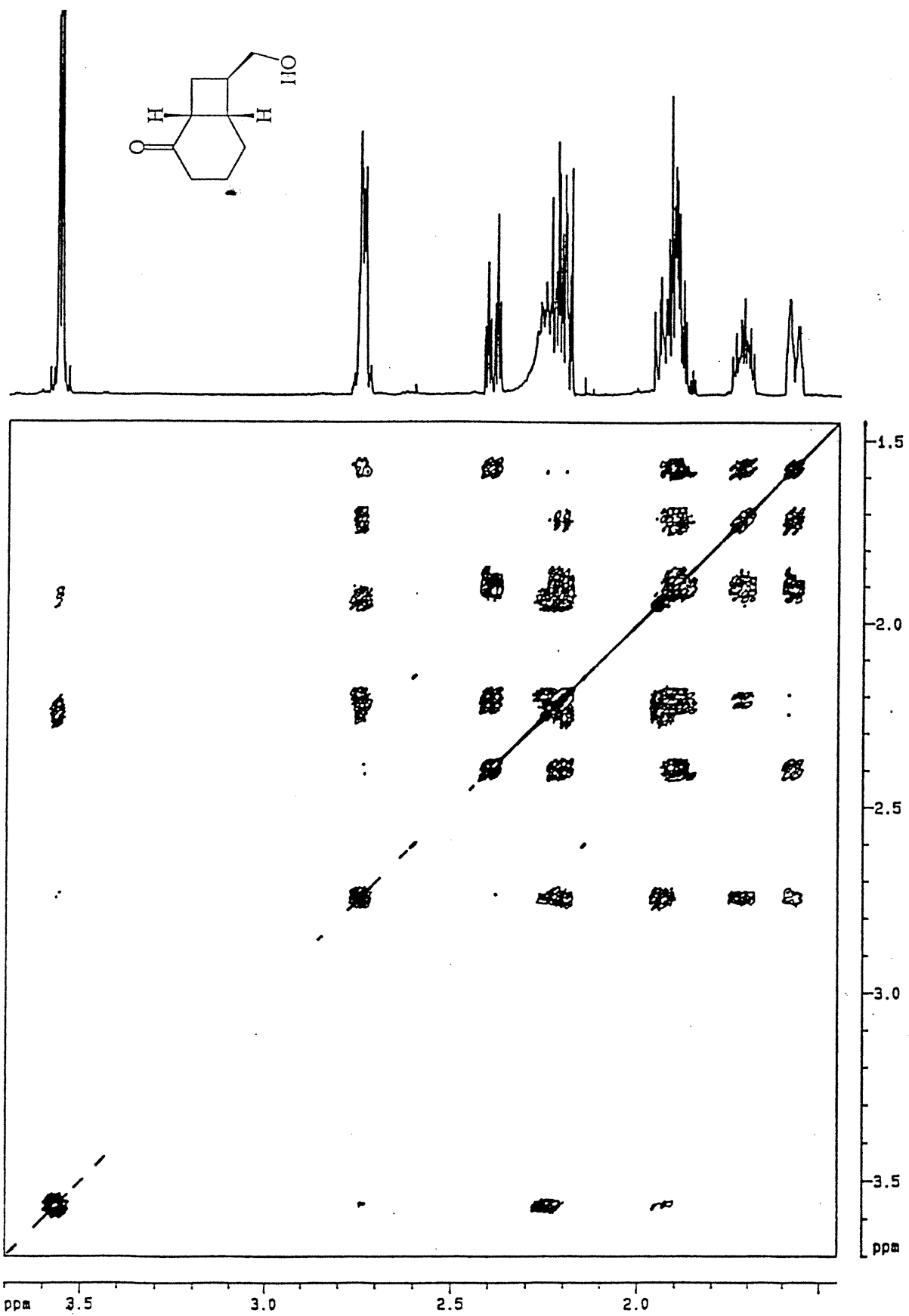
67. Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1390.
68. Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.
69. Andrewes, A. G.; Liaacen-Jensen, S. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 1401.
70. Johnson, M. R.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1041.
71. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
72. Becker, D.; Cohen-Arazi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8278.
73. Koft, E. R.; Smith, A. B. III. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 832.

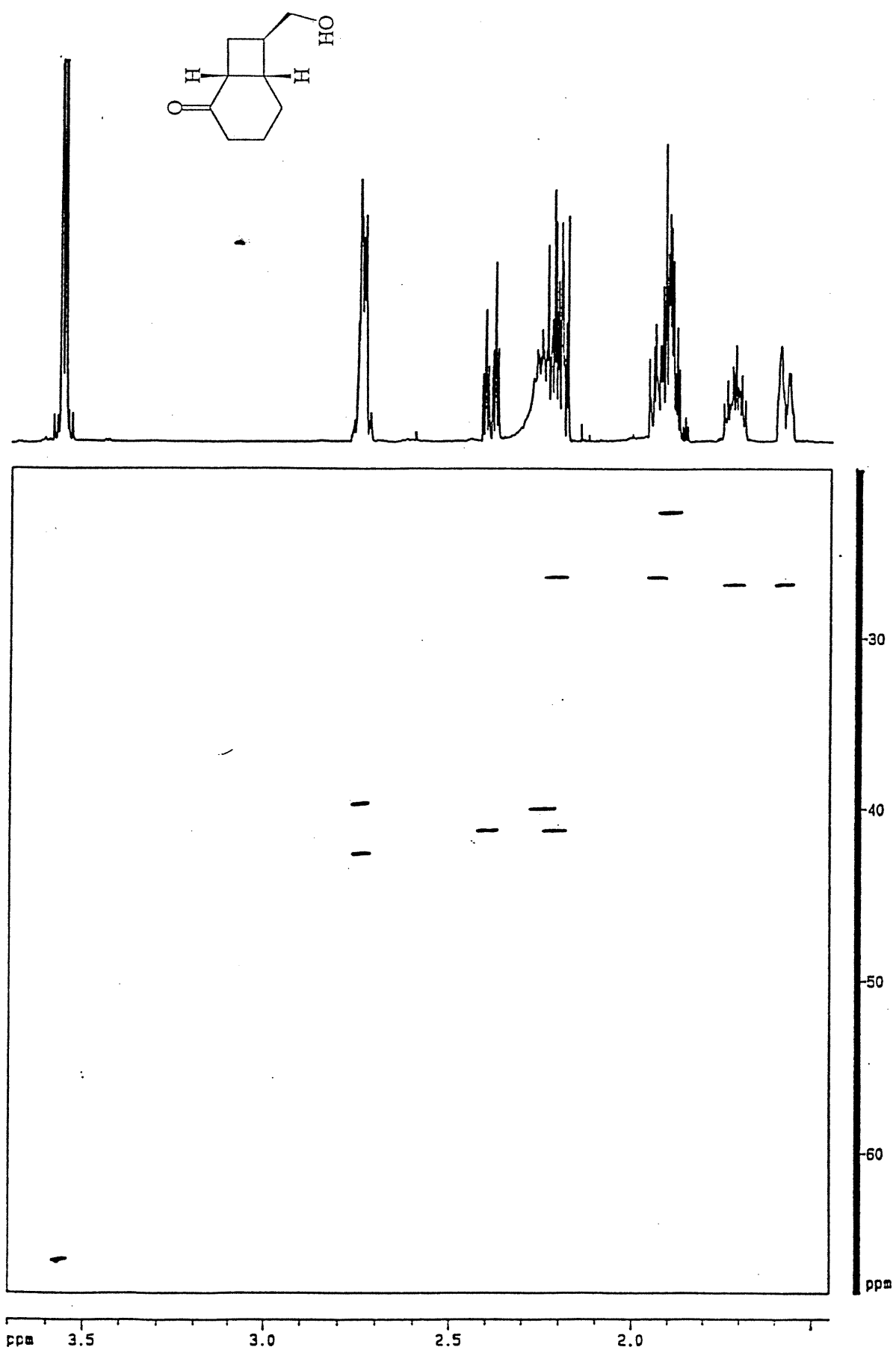
Annexe I



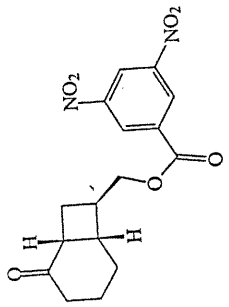
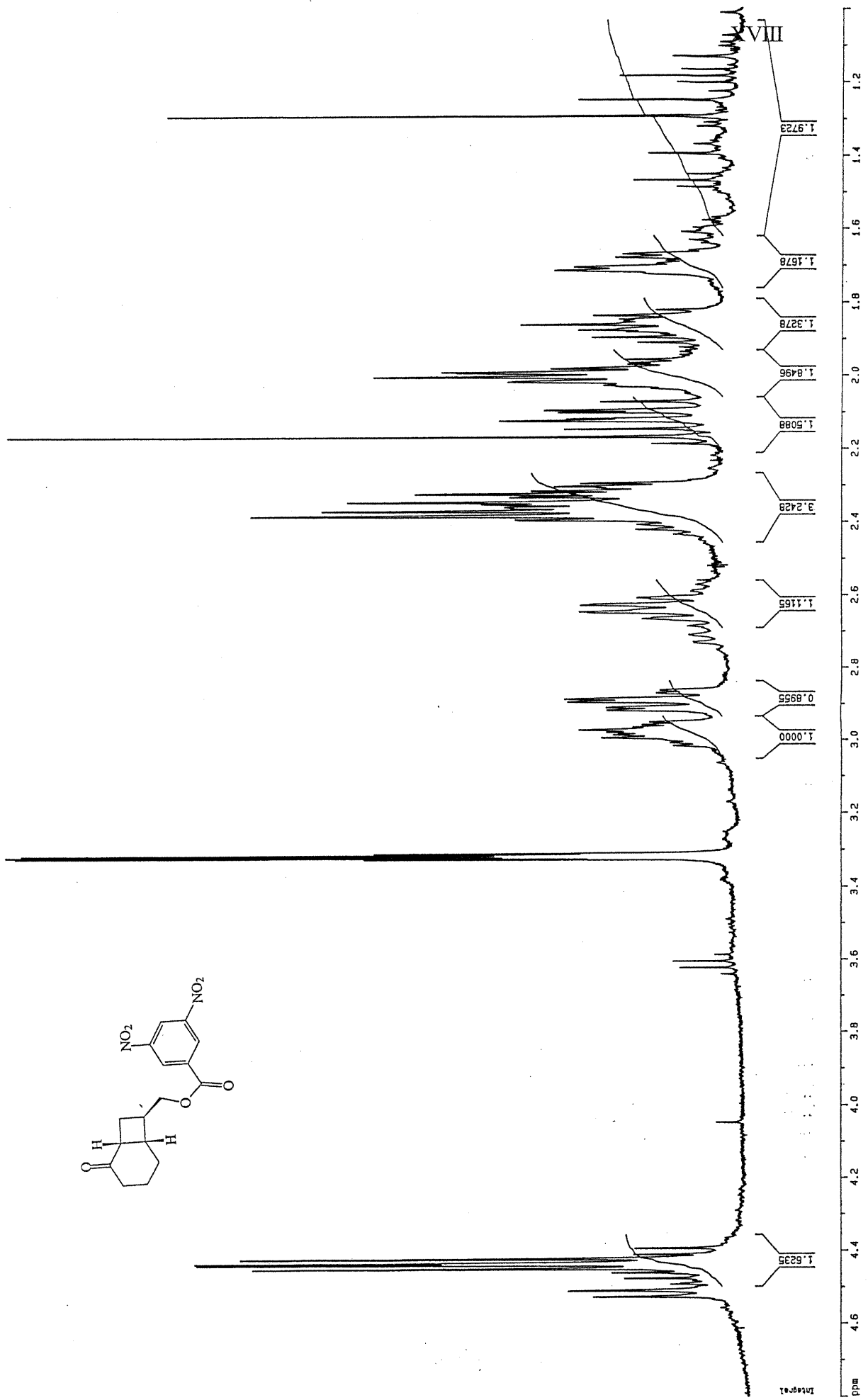
XIV

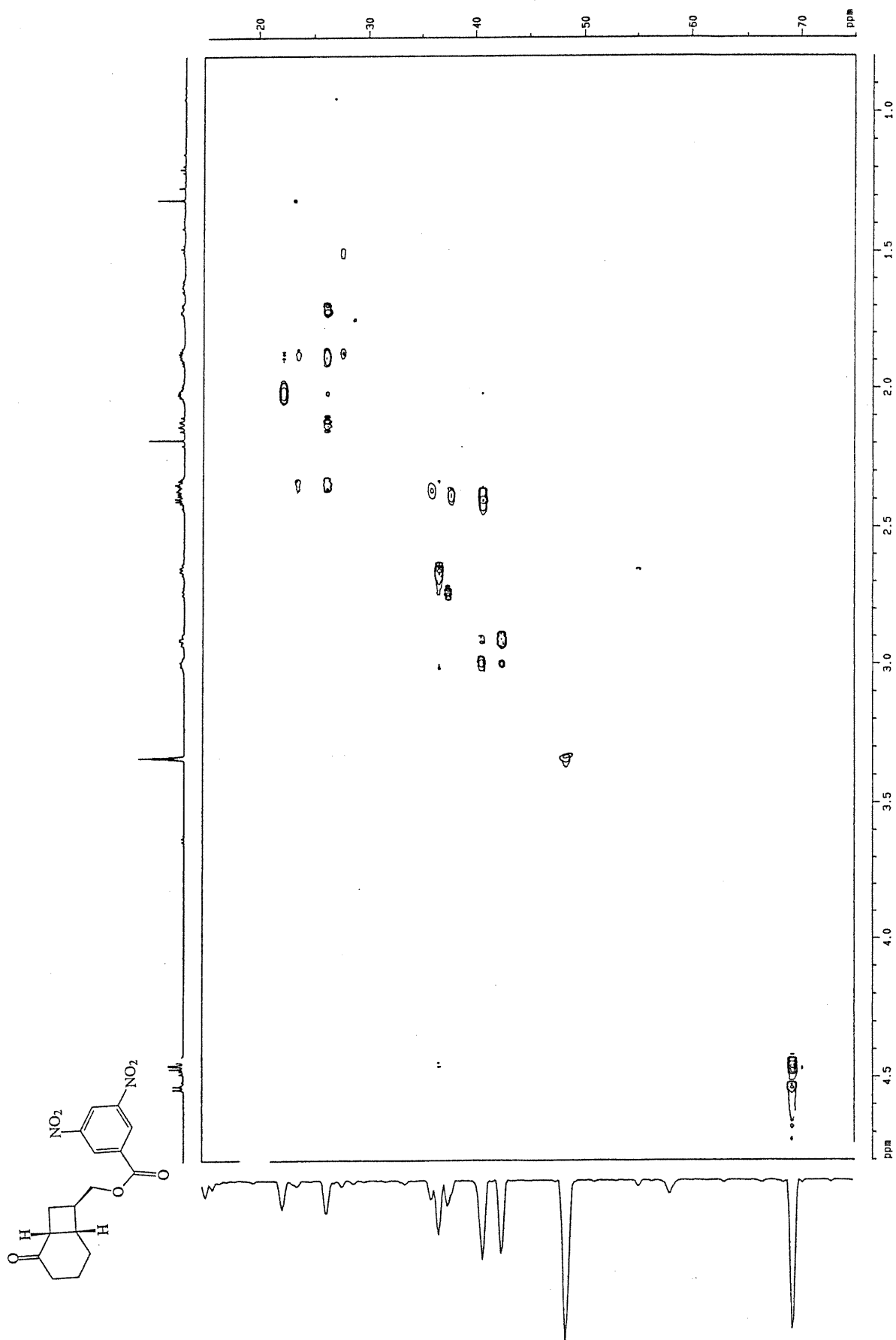


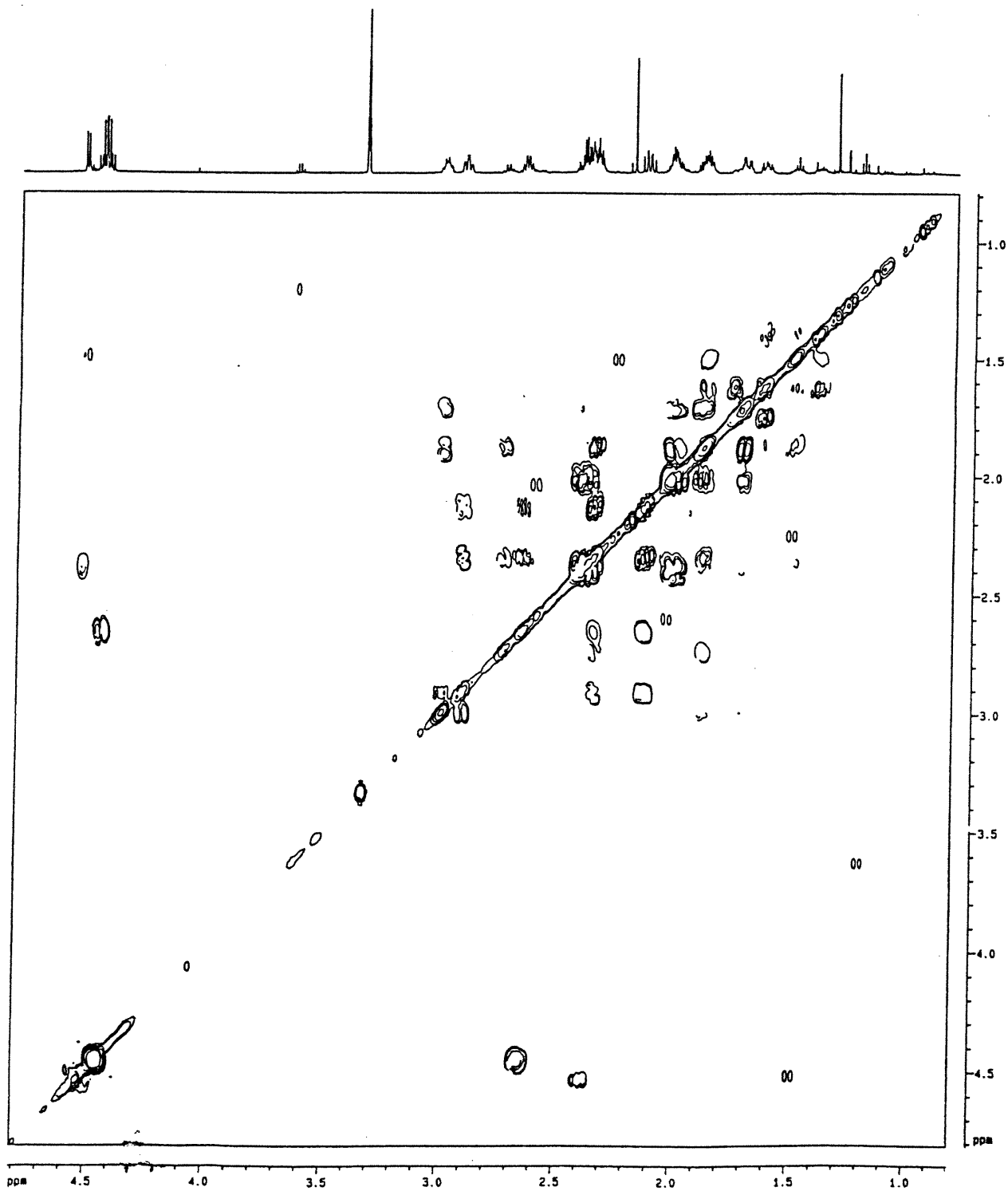
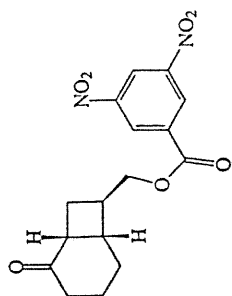


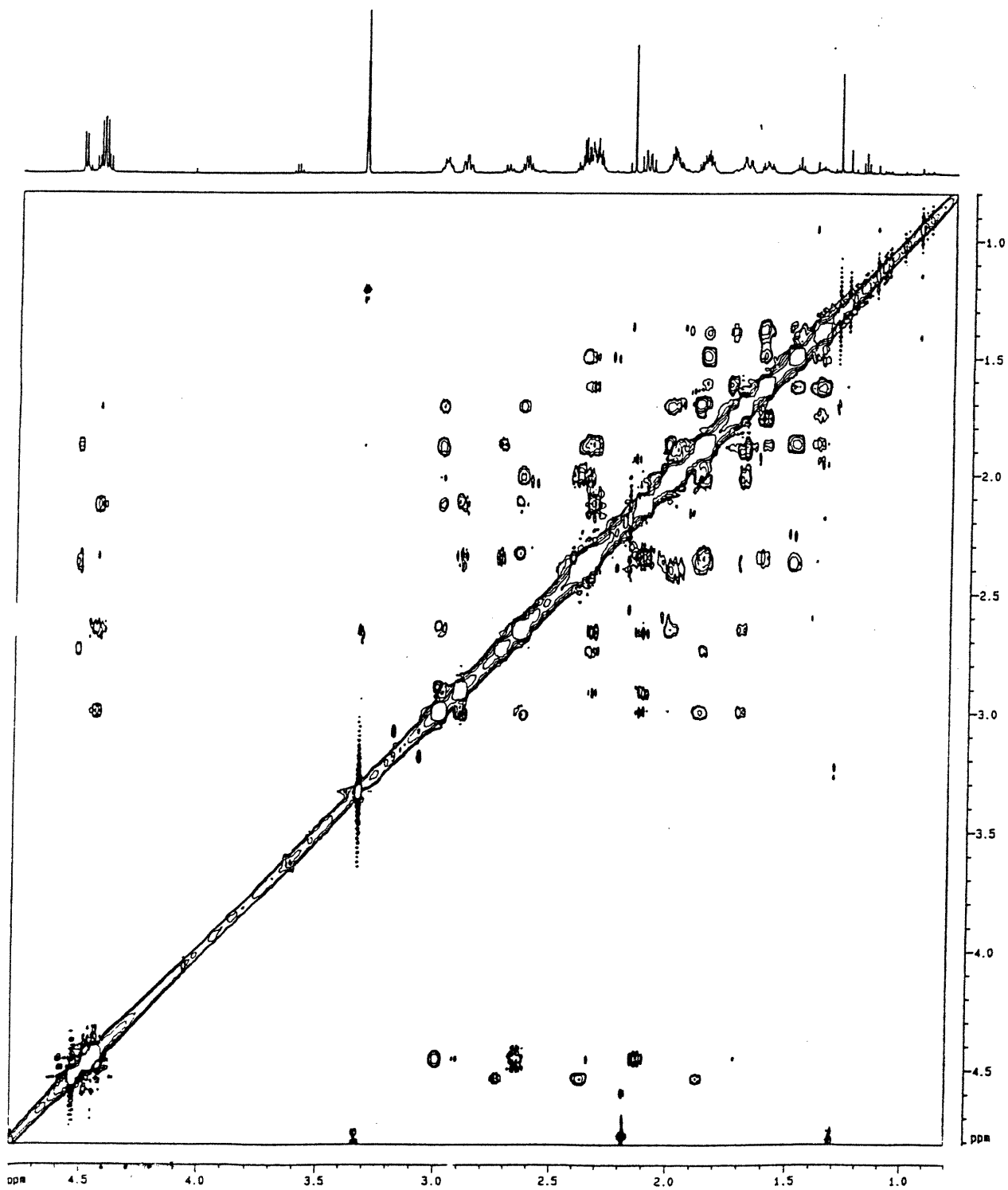
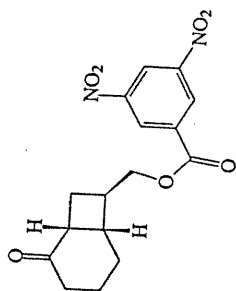


Annexe II

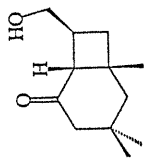




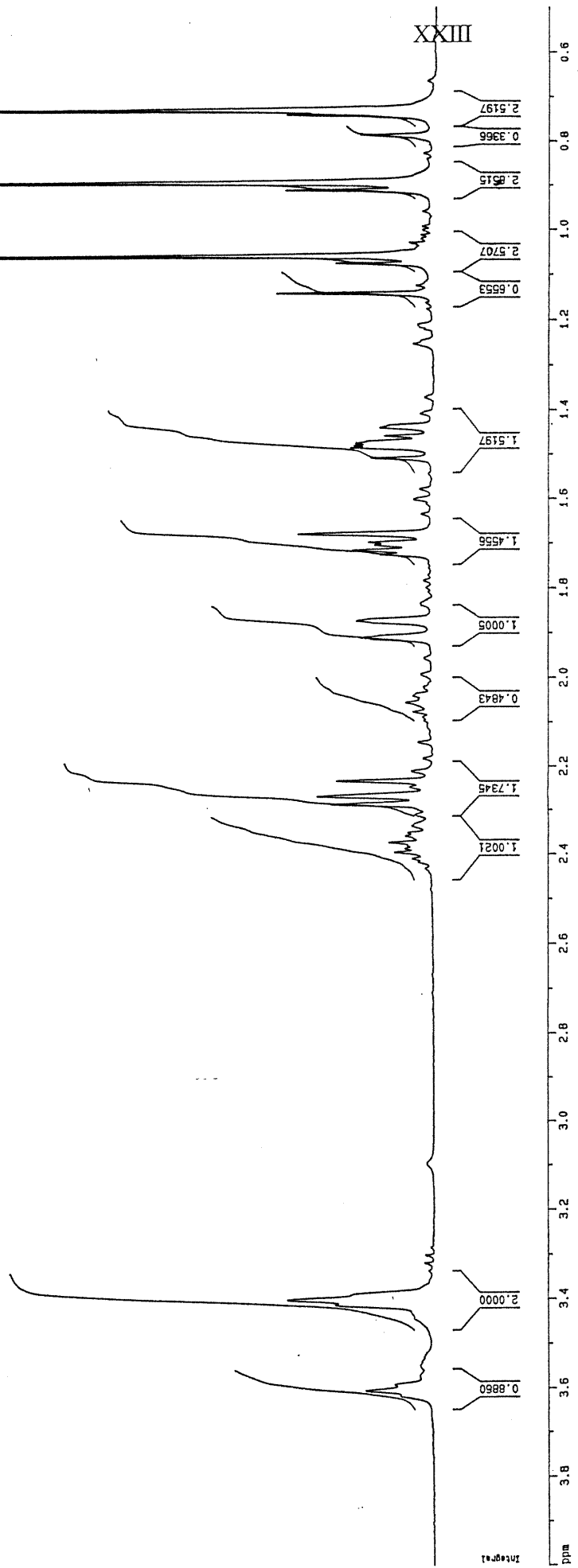


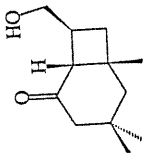


Annexe III



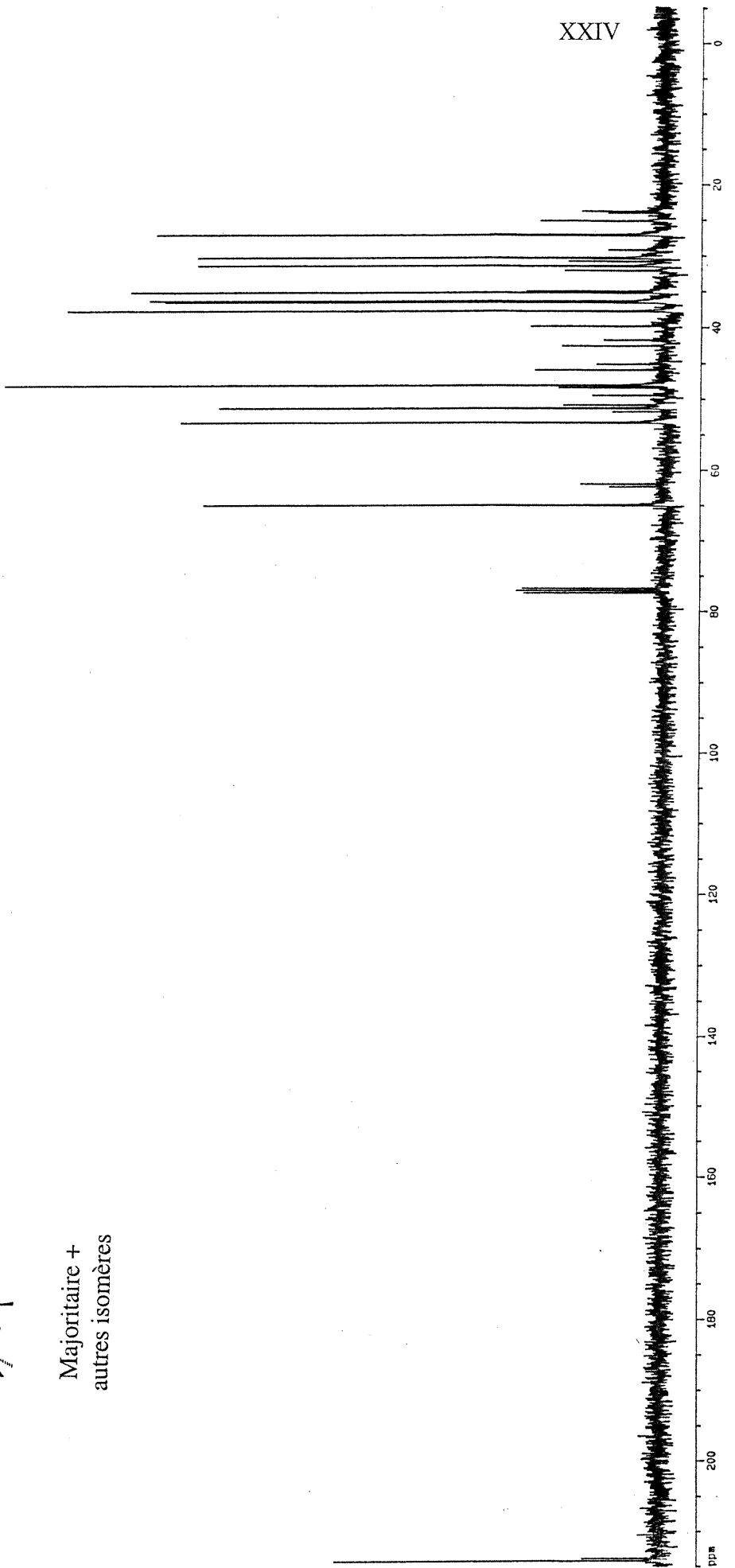
Majoritaire +
autres isomères

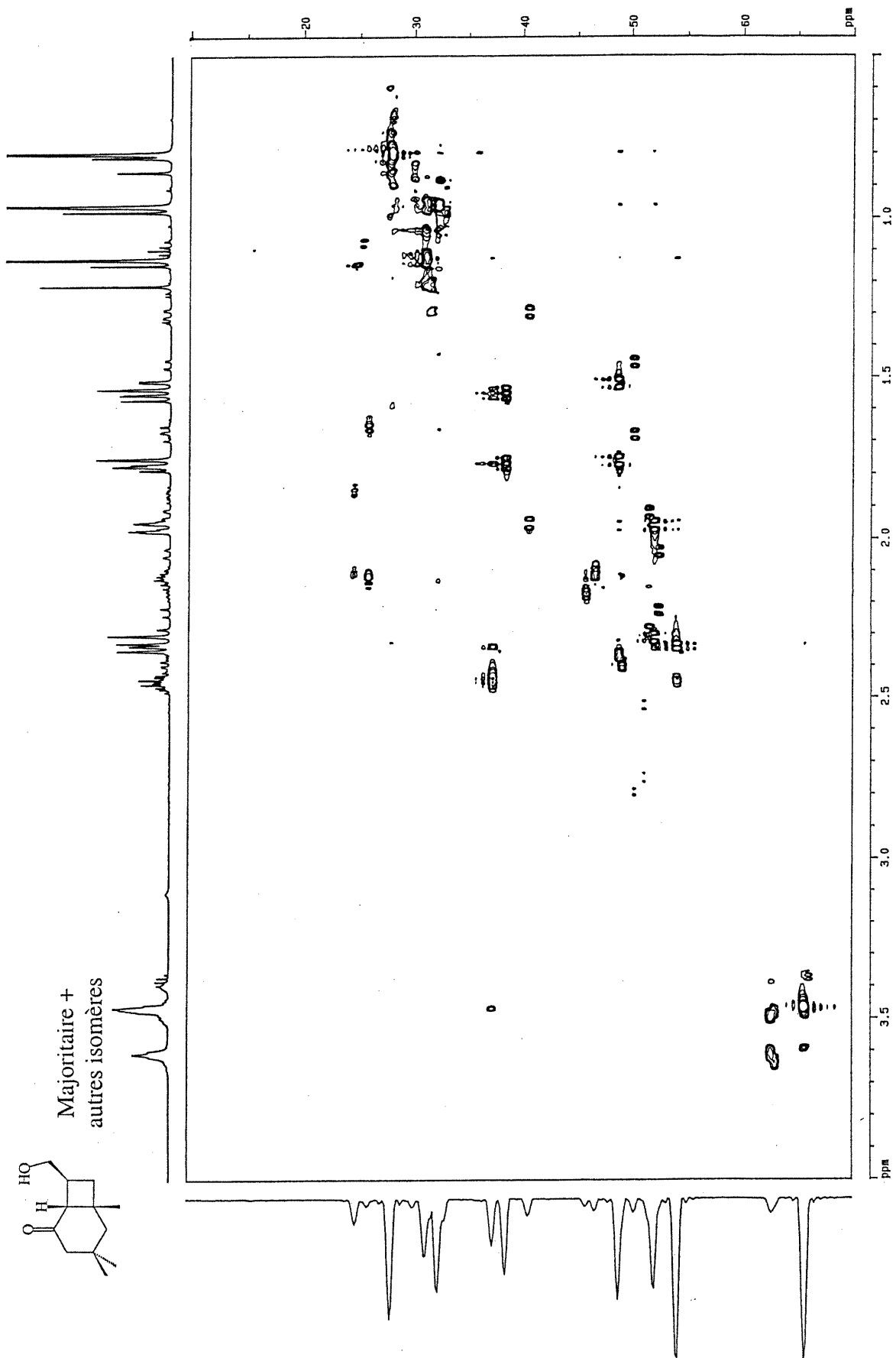




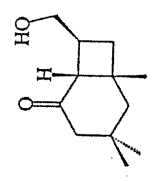
Majoritaire +
autres isomères

XXIV

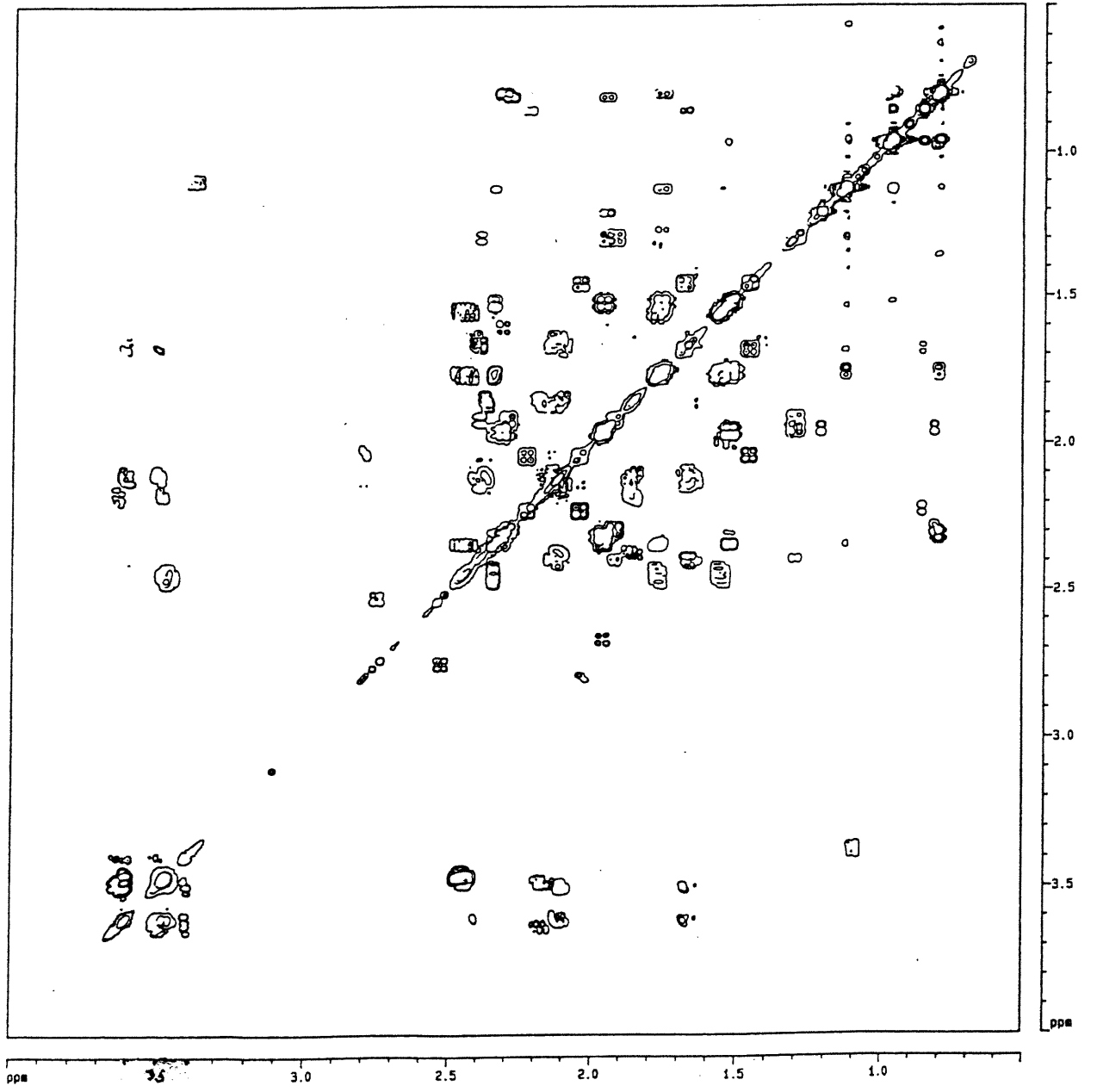
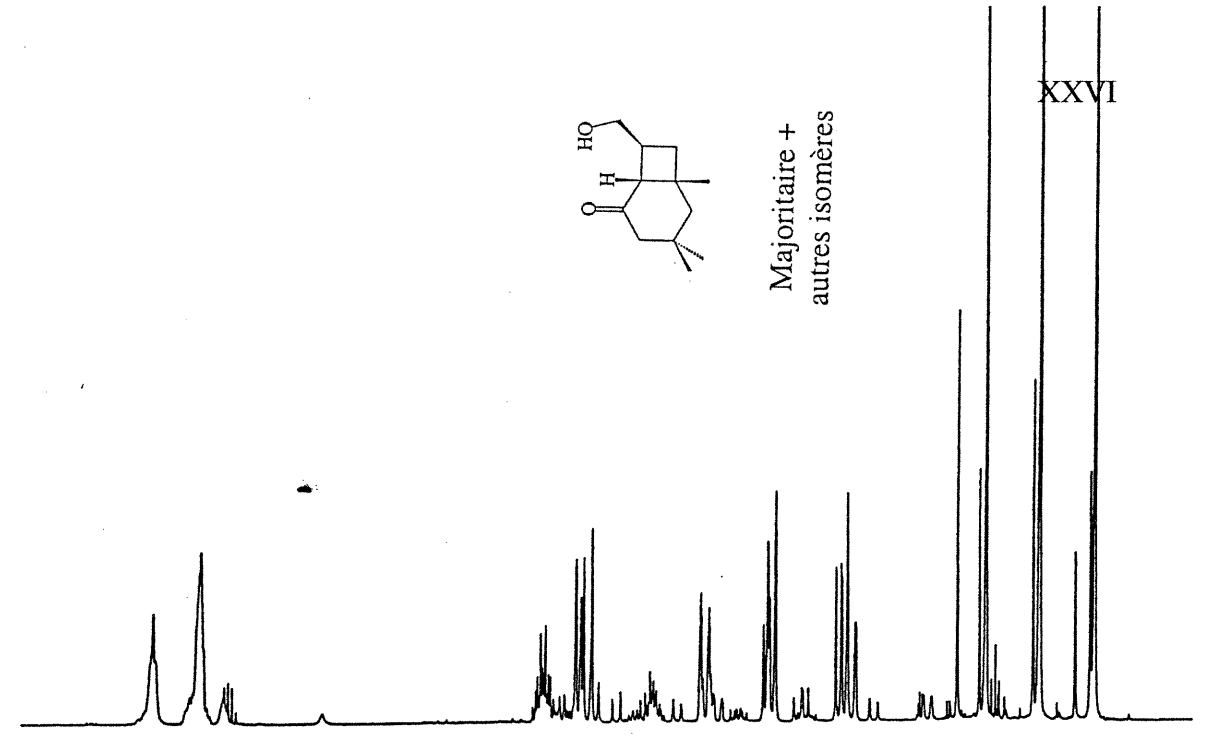




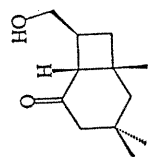
XXVI



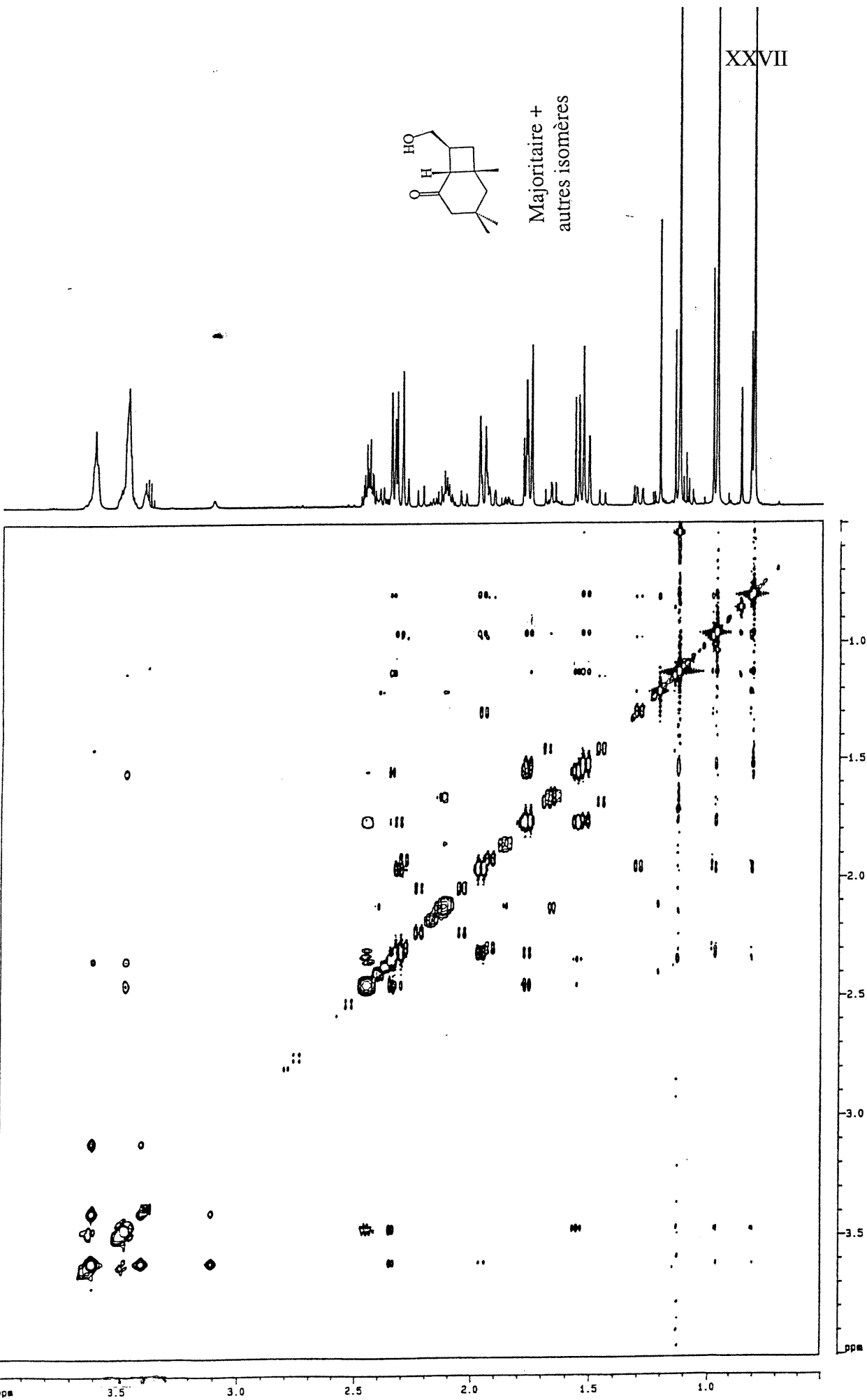
Majoritaire +
autres isomères



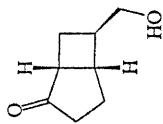
XXVII



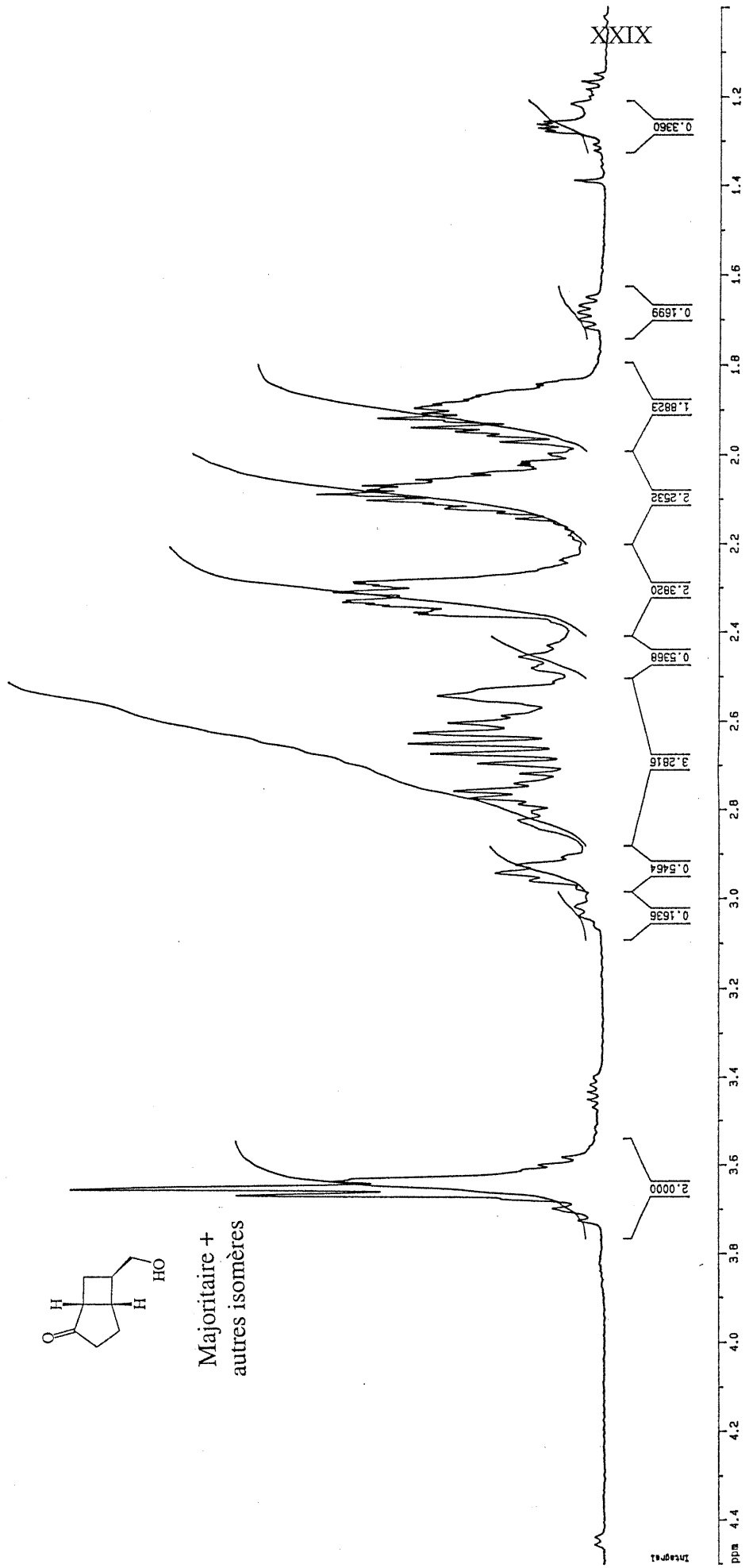
Majoritaire +
autres isomères

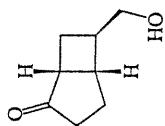


Annexe IV

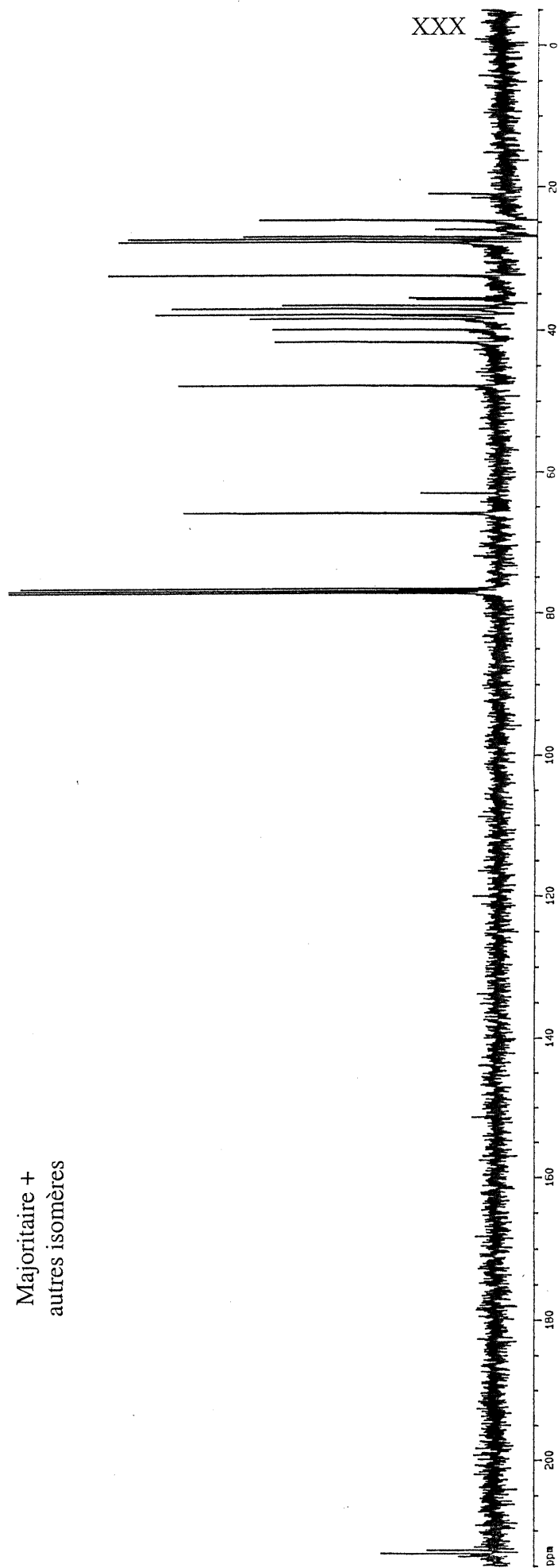


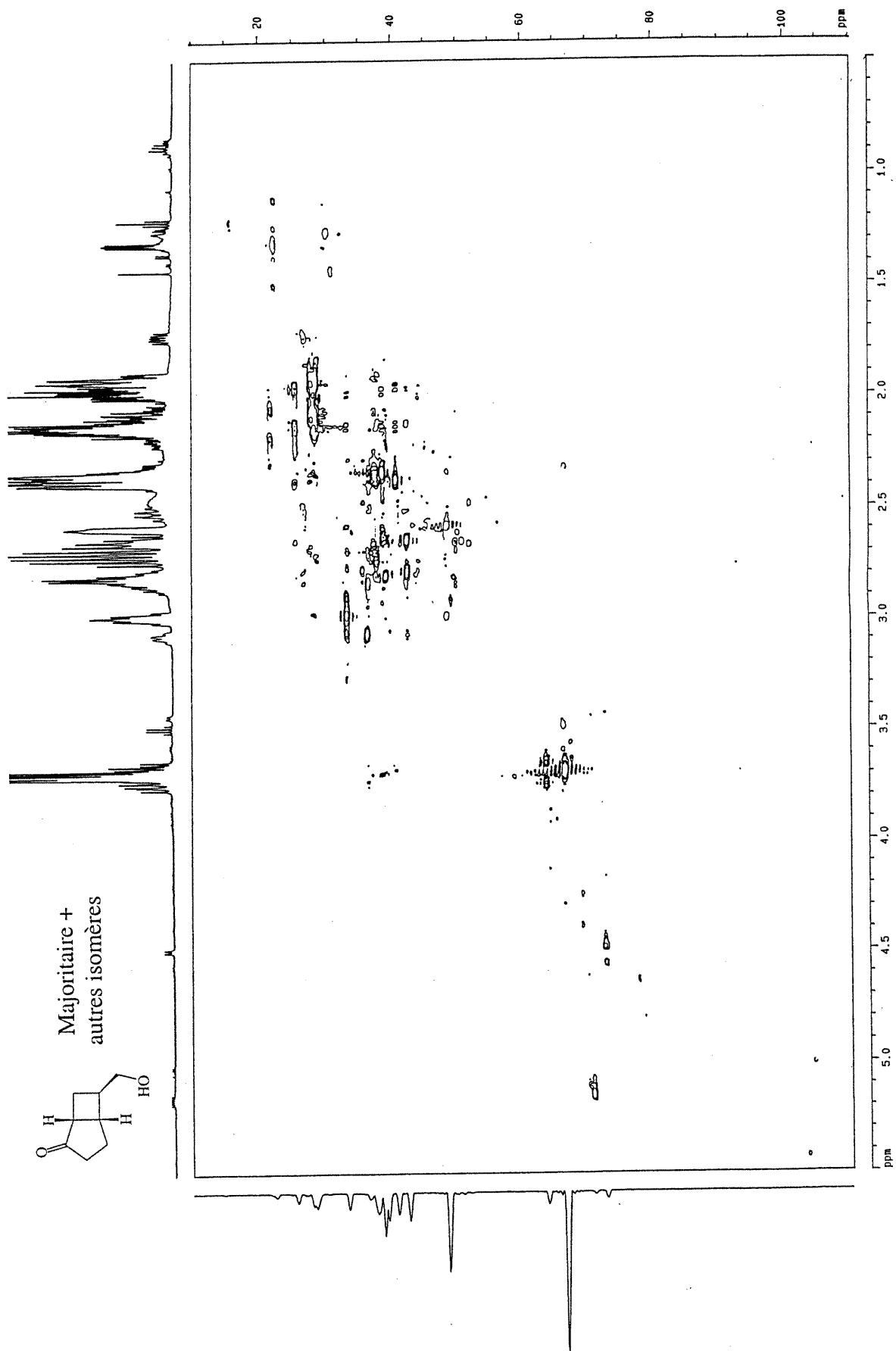
Majoritaire +
autres isomères

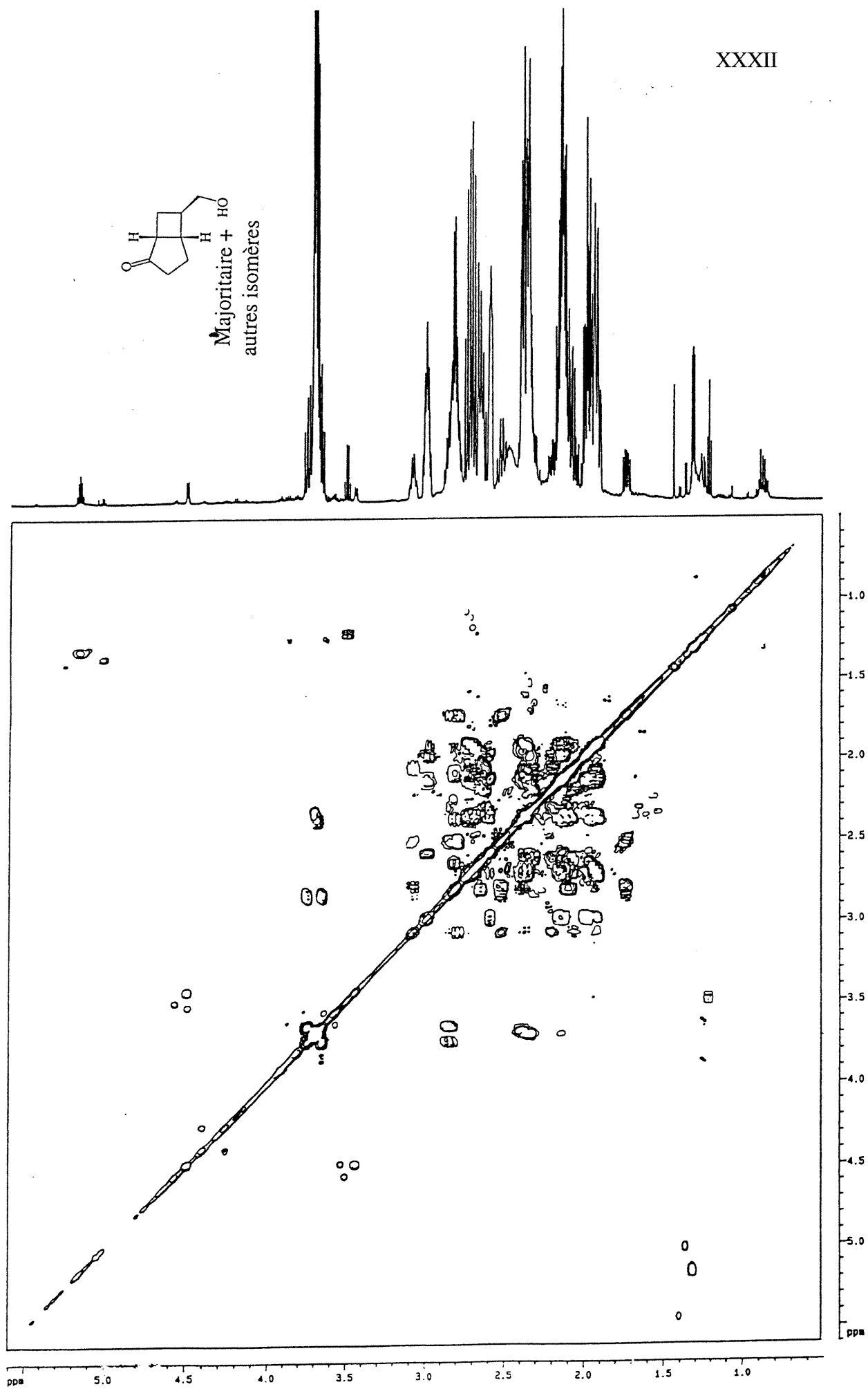
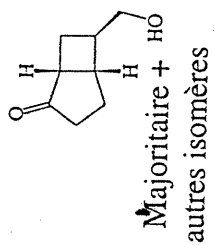


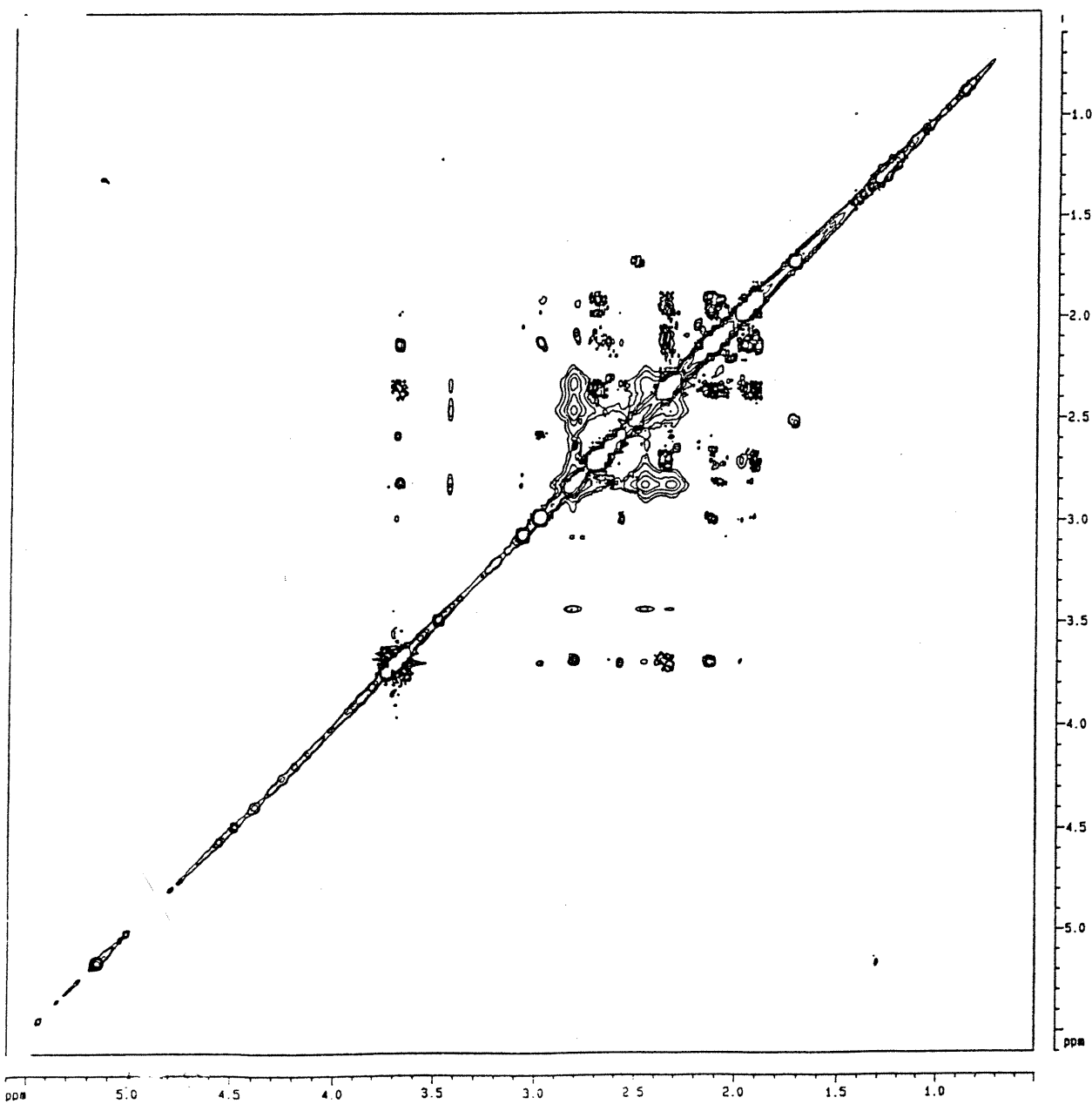
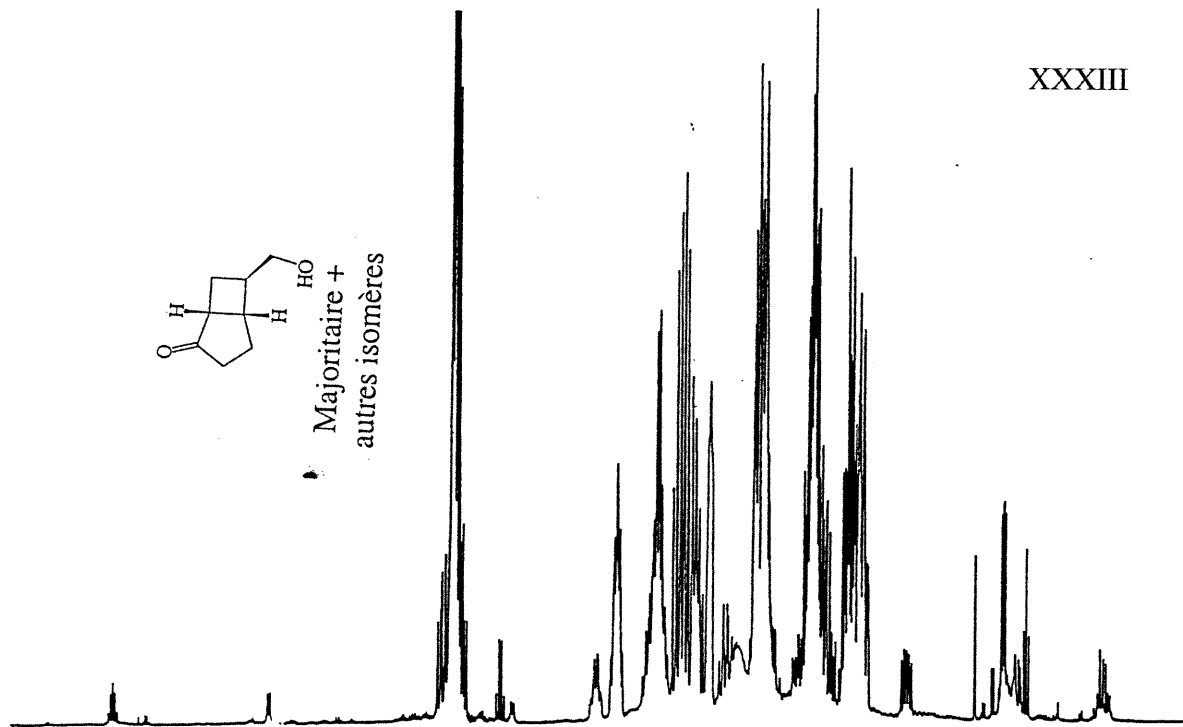
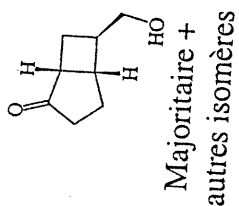


Majoritaire +
autres isomères



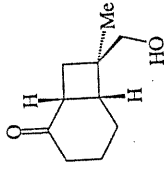
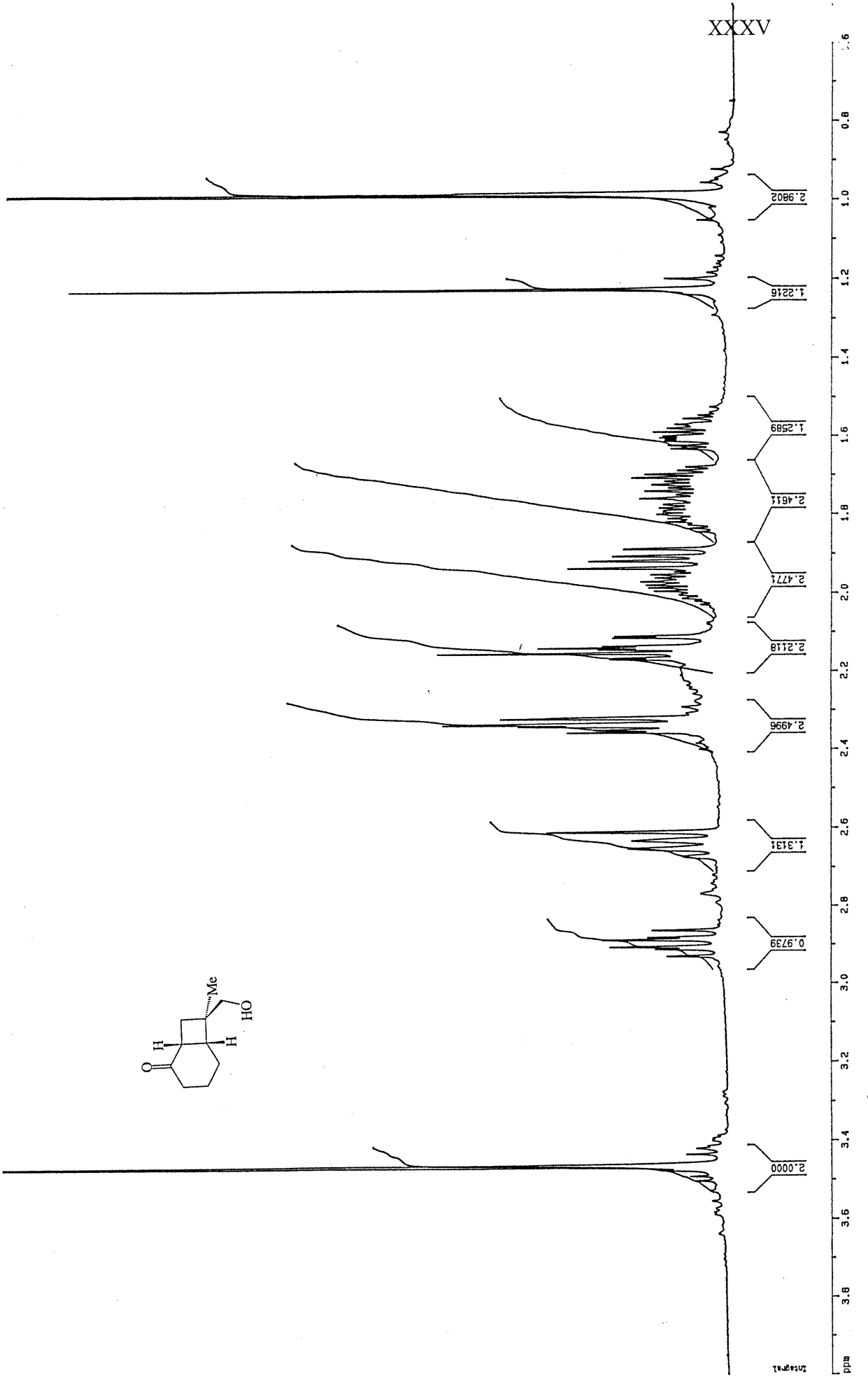




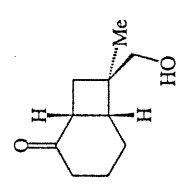
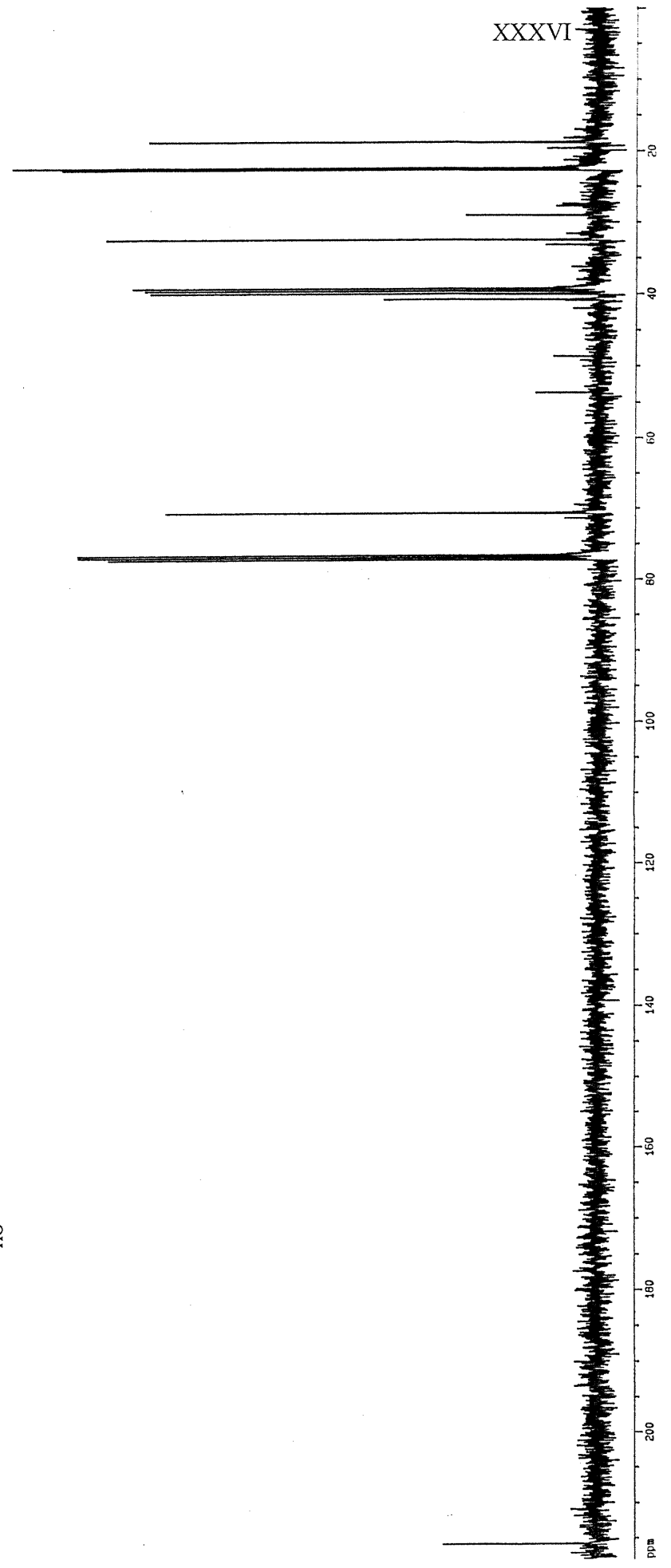


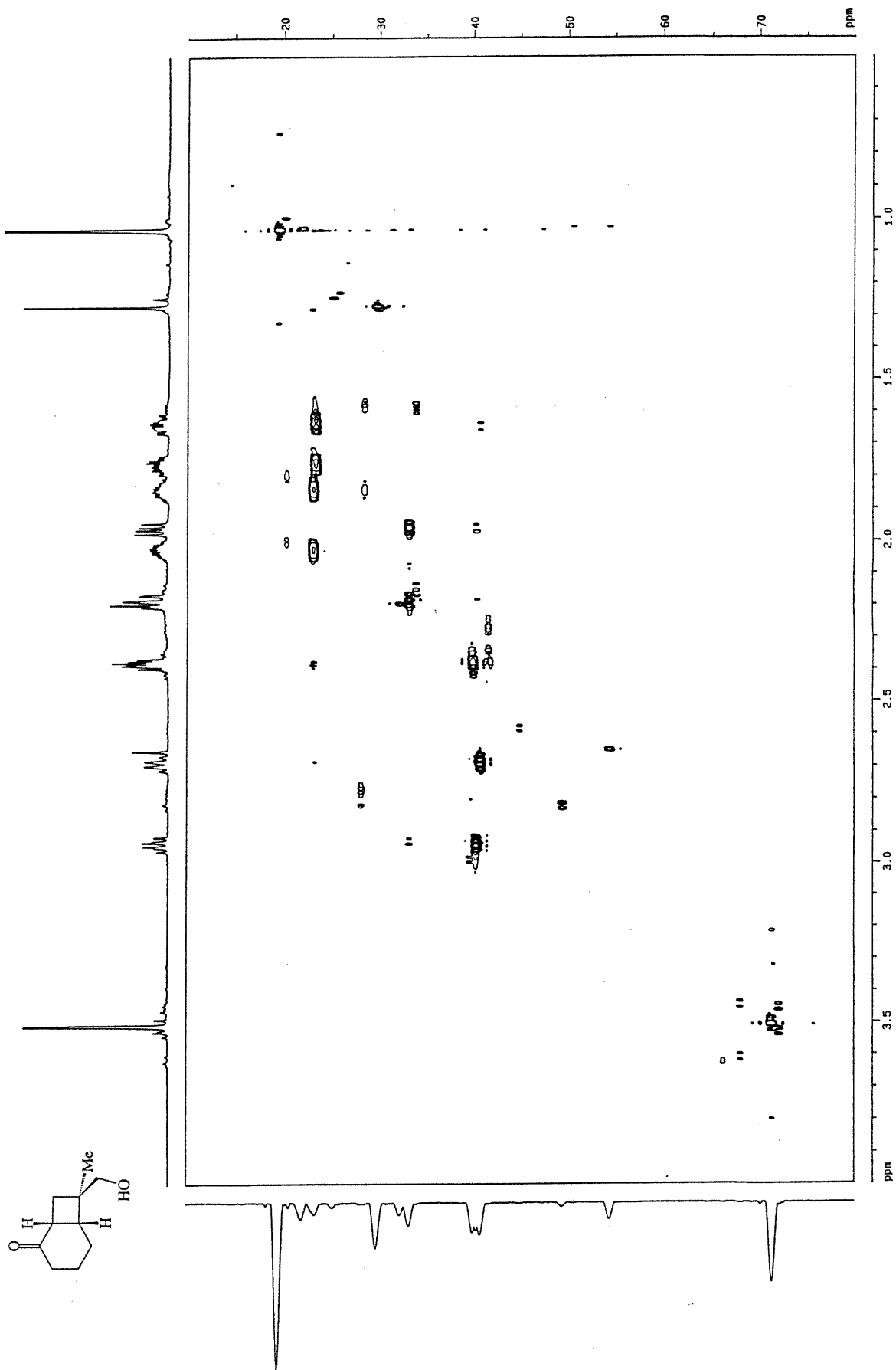
Annexe V

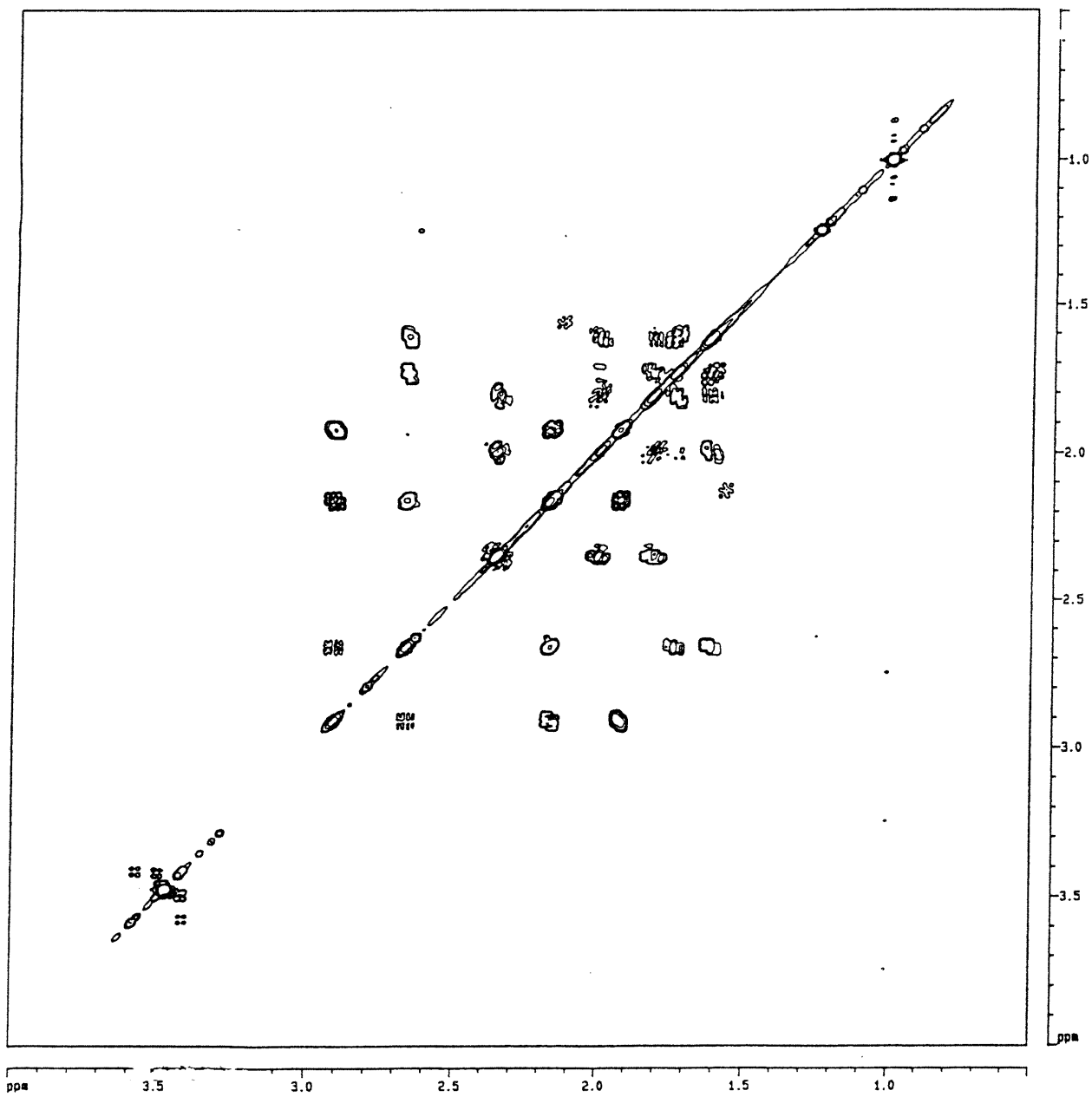
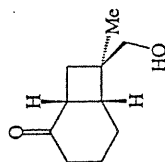
XXXV



XXXVI







XXXIX

