

Etude de la cyclisation oxydante d'époxydes et oxétanes propargyliques catalysée par des complexes de cuivre(I)

Ce travail a été effectué en collaboration avec le docteur Søren Kramer et le docteur Yann Odabachian et a fait l'objet d'une publication.

Copper-catalyzed oxidative cyclisation of alkynyl oxiranes and oxetanes

Gronnier, C.; Kramer, S.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 828

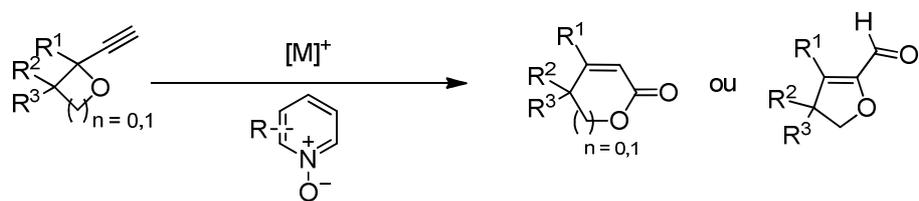
3.1 Introduction

Les époxydes et oxétanes propargyliques présentent un groupement partant en position propargylique. La réactivité de ces substrats en conditions de catalyse oxydante sera étudiée dans ce chapitre.

Dans une première partie, nous exposerons les travaux préalables à notre étude au sujet des additions oxydantes catalysées par l'or. Nous présenterons ensuite les additions de type S_N2' sur des alcynes dont la position propargylique est substituée par un groupement partant.

La transformation d'époxydes propargyliques en lactones α - β -insaturées a été étudiée dans notre équipe par les docteurs Yann Odabachian et Søren Kramer et sera ensuite présentée.

Nous montrerons que les oxétanes propargyliques présentent une réactivité particulière. L'utilisation de *N*-oxydes de pyridines diversement fonctionnalisés comme oxydant permettra d'obtenir sélectivement des lactones α - β -insaturées ou des furanaldéhydes à partir d'oxétanes propargyliques.



3.2 Présentation de la catalyse oxydante par les métaux électrophiles

3.2.1 Principe

Nous avons vu que les complexes métalliques électrophiles peuvent activer des insaturations carbonées en vue de l'addition d'un nucléophile sur ces dernières.

Il est alors possible d'envisager des nucléophiles qui portent un groupement partant, notamment des groupements donneurs d'atomes d'oxygènes comme les nitrones, les groupements nitro, les groupements *N*-oxydes ou les époxydes. Après que de tels nucléophiles se sont additionnés à la triple liaison activée par le complexe électrophile, ils peuvent perdre leur groupement partant et former un α -oxo carbène métallique intermédiaire **3.3**. L'addition d'un nucléophile sur cet intermédiaire permet de former des produits doublement fonctionnalisés, **3.4**.¹⁸⁵

Au cours de la réaction, l'alcyne a été oxydé. Le transfert d'atome d'oxygène à l'insaturation carbonée s'effectue selon un mécanisme d'addition-élimination catalysé par le complexe électrophile.

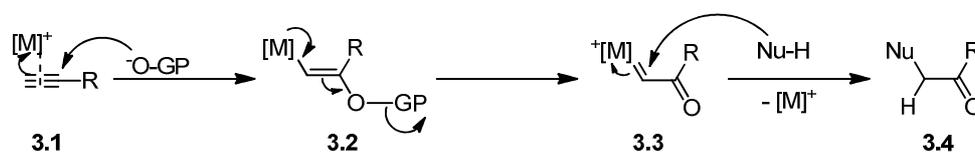


Figure 3-1 : Principe de la catalyse électrophile oxydante

Le premier exemple d'une telle réaction a été présenté par Crabtree et son équipe.¹⁸⁶ La triple liaison du *o*-nitropropynylbenzène est oxydée de manière intramoléculaire par le groupement nitro en présence d'un catalyseur d'iridium(V). Le groupement nitroso résultant de l'élimination joue le rôle de nucléophile intramoléculaire afin de former le dérivé d'antranyle **3.5** (Figure 3-2).

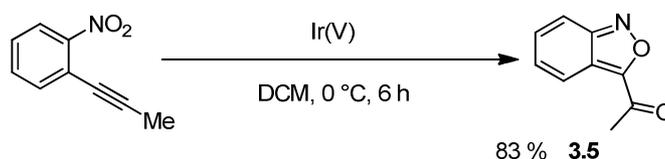


Figure 3-2 : Oxydation intramoléculaire catalysée par l'iridium(V)

¹⁸⁵ Pour une revue un peu obsolète sur ce sujet, voir : Ji, X. ; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226

¹⁸⁶ Li, X. ; Incarvito, C. D. ; Vogel, T. ; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2005**, *24*, 3066.

Parmi les métaux électrophiles, l'or forme des complexes particulièrement adaptés à ce type de réactivité. En effet, l'étape d'élimination du groupement partant porté par l'oxygène est soumise à la capacité de rétro-donation du complexe métallique. L'or(I), dont certains complexes possèdent un fort caractère σ -donneur et faiblement π -accepteur permet donc cette étape d'élimination. De nombreuses études ont mis en évidence et exploité la formation de ces α -oxo carbènes d'or intermédiaires.¹⁸⁷

D'un point de vue mécanistique, l'addition de l'oxydant aura lieu sur le carbone le plus électrophile de la triple liaison. Pour un alkyle alcyne, par exemple, la régiosélectivité de l'oxydation varie en fonction de la substitution de l'autre carbone de la triple liaison (Figure 3-3).

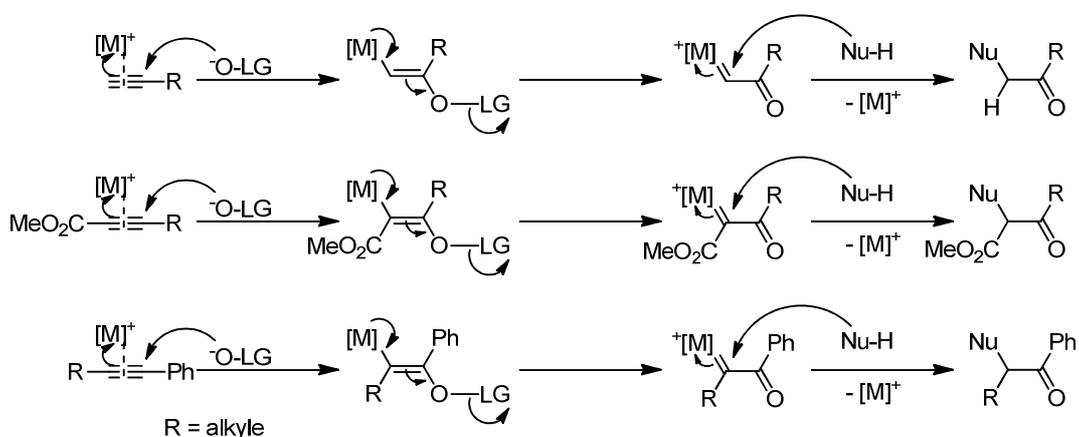


Figure 3-3 : Régiosélectivité de l'addition oxydante

Différents oxydants peuvent être utilisés pour former ces α -oxo carbènes d'or. Les sources d'atomes d'oxygène peuvent être des sulfoxydes, des époxydes ou des groupements N-O.

3.2.2 Oxydation par des sulfoxydes, des époxydes, des groupements nitro ou des N-oxydes d'amines

Nous présenterons rapidement les réactions oxydations catalysées à l'or(I) qui utilisent d'autres oxydants que les N-oxydes de pyridine.

3.2.2.1 Oxydation par les sulfoxydes

Les liaisons soufre-oxygène sont très polaires et souvent utilisées comme source d'atome d'oxygène dans les oxydations de Swern¹⁸⁸ par exemple. Les groupes de Zhang¹⁸⁹ et Toste¹⁹⁰

¹⁸⁷ Pour une revue qui traite des α -oxo carbènes d'or: Xiao, J. ; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 7226

¹⁸⁸ Pour une revue sur l'utilisation du DMSO dans des réactions d'oxydations: Epstein, W. W. ; Sweat, F. W. *Chem. Rev.*, **1967**, 247.

¹⁸⁹ Li, G.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 5156.

ont développé des réactions de cyclisation oxydante d'alkynyl sulfoxydes. Dans ces études, l'addition nucléophile sur l'intermédiaire d'addition oxydante est intramoléculaire. (Figure 3-4). De nombreux doutes quant au passage par un intermédiaire carbénique ont été émis dès les premiers travaux publiés sur ce sujet. Récemment, Zhang a effectué des calculs qui montrent qu'il est très peu probable, en effet, qu'un carbène d'or soit formé lors de la cyclisation intramoléculaire d'un sulfoxyde sur un alcyne.¹⁹¹ Le réarrangement sigmatropique 3,3 de l'intermédiaire cyclisé est hautement plus probable, notamment dans le cas des études présentées ci-après.

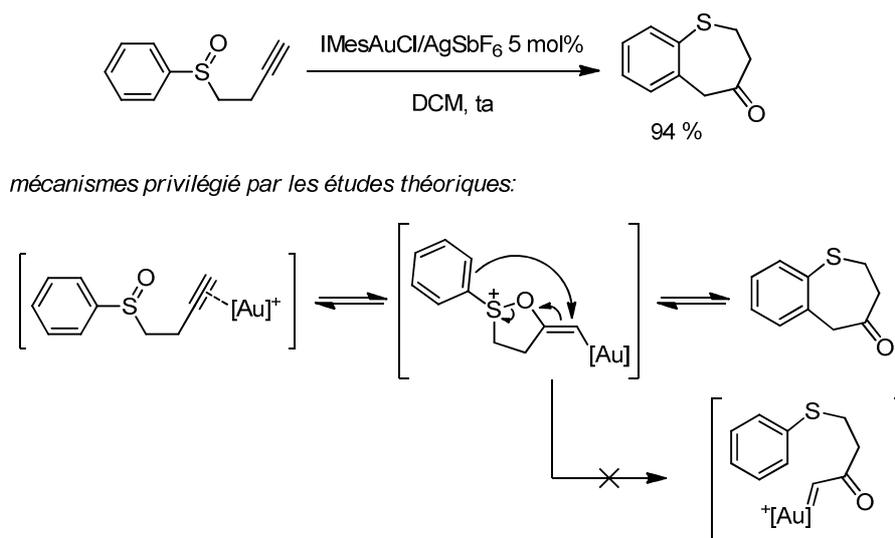


Figure 3-4 : Cyclisation oxydante d'alkynyl sulfoxyde

Lorsque le sulfoxyde est à la fois substitué par un alcène et un alcyne, l'addition oxydante a lieu sur l'alcyne.¹⁹² L'atome de soufre d'additionne ensuite sur l'intermédiaire de type carbène et forme un ylure de soufre qui se réarrange par sigmatropie 3,3.

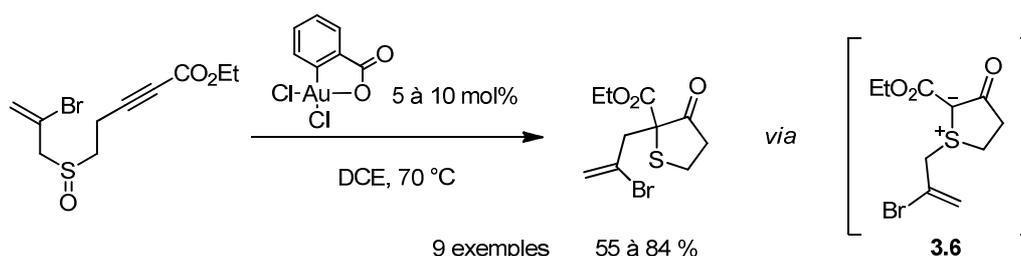


Figure 3-5 : Cyclisation oxydante de sulfoxyde et sigmatropie 3,3

Une version intermoléculaire d'une addition oxydante de sulfoxyde sur un alcyne a été développée par Asensio *et coll.*¹⁹³ Au vu de cette réaction, un doute subsiste tout de même

¹⁹⁰ Shapiro, N. D.; Toste, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 4160.

¹⁹¹ Lu, B.; Li, Y.; Wang, Y.; Aue, D. H.; Luo, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 8512.

¹⁹² Davies, P. W.; Albrecht, S. *J. C. Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8372; b) Davies, P. W. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1537.

quant à la formation de l'intermédiaire carbénique (Figure 3-6). En effet, le nucléophile qui s'additionne sur le substrat oxydé est nécessairement le groupement sulfure issu du sulfoxyde de départ. Il est donc plus probable que la réaction passe par un intermédiaire de type **3.6**.

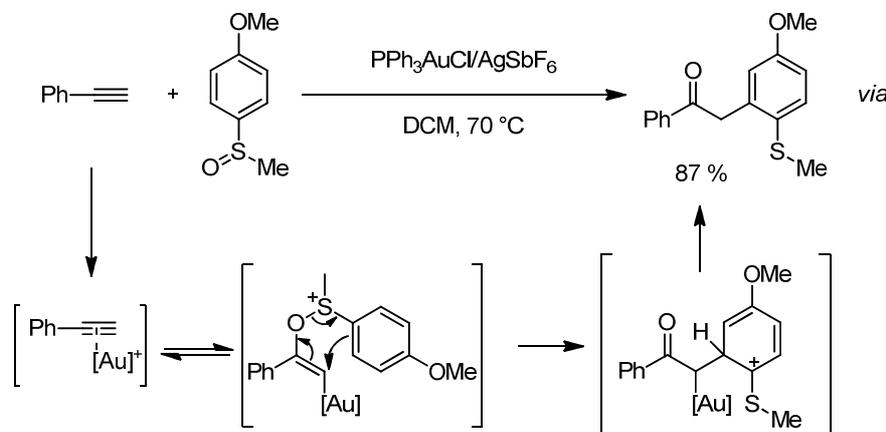


Figure 3-6 : Oxyarylation intermoléculaire d'alcynes catalysée par l'or(I)

Dans la réaction développée par l'équipe de Liu, l'oxydation a également lieu de manière intermoléculaire.¹⁹⁴ Dans ce cas, l' α -oxo carbène d'or est piégé par la migration d'un groupement alkyle en position *alpha* (Figure 3-7).

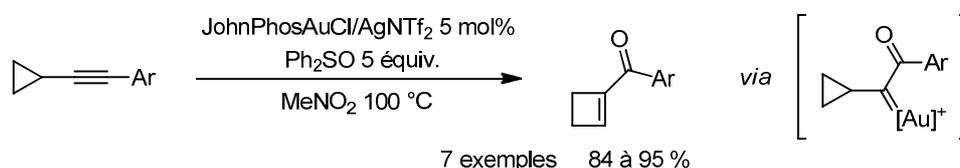


Figure 3-7 : Oxydation d'alkynylcyclopropanes catalysées par l'or(I)

3.2.2.2 Utilisation des époxydes comme oxydants

La cycloisomérisation d'alkynyl époxydes catalysée à l'or(I) permet d'oxyder intramoléculairement l'alkyne par addition de l'époxyde.¹⁹⁵ Ces réactions sont nécessairement intramoléculaires et permettent de synthétiser des cétoindènes **3.7** via l'intermédiaire **3.8** (Figure 3-8, entrée 1).

¹⁹³ Cuenca, A. B.; Montserrat, S.; Hossain, K. M.; Mancha, G.; Lledos, A.; Medio-Simon, M.; Ujaque, G.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4906.

¹⁹⁴ Li, C.-W.; Pati, K.; Lin, G.-Y.; Sohel, S. M. A.; Hung, H.-H.; Liu, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9891.

¹⁹⁵ Hashmi, A. S. K.; Bührle, M.; Salathé, R.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2059.

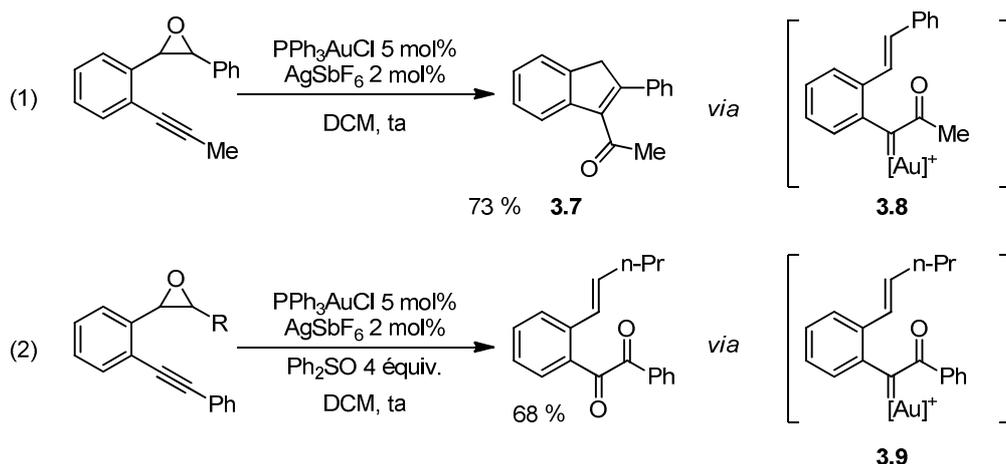


Figure 3-8 : Cycloisomérisation d'alcynyl époxydes catalysée par l'or

Si l'on ajoute du diphénylsulfoxyde dans le milieu réactionnel, l'addition-élimination intramoléculaire de l'époxyde sur l'alcyne forme l'intermédiaire **3.9**. Cependant, ce n'est plus la double liaison de cet intermédiaire qui joue le rôle de nucléophile.¹⁹⁶ L' α -oxocarbène d'or **3.9** est piégé par le diphénylsulfoxyde. Cette réaction prouve le passage par cet intermédiaire de type carbénique.

De plus, Liu et son équipe ont également montré que le sel d'argent AgSbF_6 catalyse également la formation de cétoindènes de type **3.7** (Figure 3-9). Ce sel métallique agit selon le même mécanisme d'activation de l'alcyne que les complexes d'or(I). Toutefois, la réaction d'oxydation catalysée à l'argent(I) ne passe vraisemblablement pas par un intermédiaire carbénique mais par un intermédiaire carbocationique **3.10**.

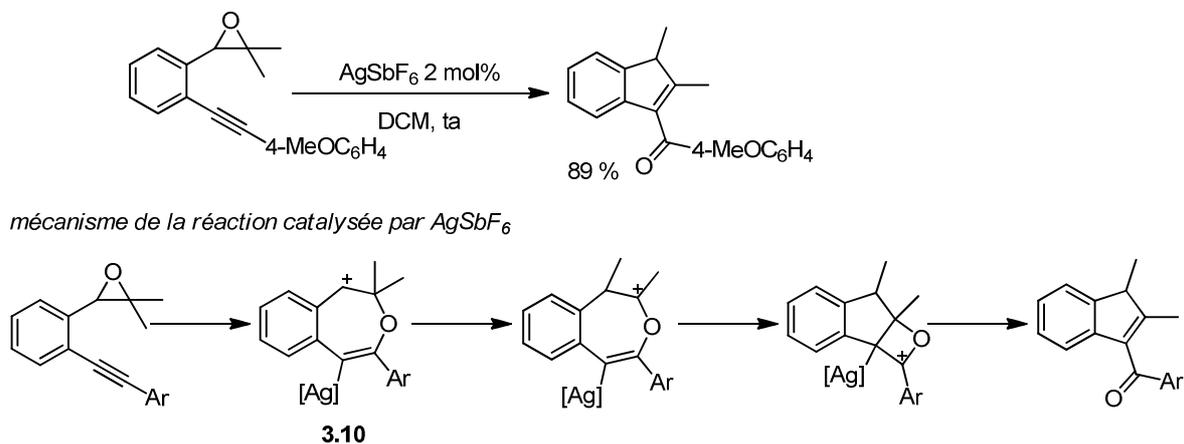


Figure 3-9 : Cycloisomérisation d'alcynyl époxydes catalysée par l'argent

¹⁹⁶ Lin, G.-Y.; Li, C.-W.; Hung, S.-H.; Liu, R.-S. *Org.Lett.* **2008**, *10*, 5059.

3.2.2.3 Transfert de l'atome d'oxygène de groupements nitrones, nitro ou N-oxydes d'amines

Les espèces qui comportent une liaison polaire N-O combinent deux propriétés intéressantes. Elles peuvent, bien sûr, être utilisées comme oxydants¹⁹⁷ mais stabilisent également les centres métalliques.¹⁹⁸

L'association de ces deux effets lors d'une réaction catalysée à l'or permettrait de développer des réactions intéressantes. L'activation d'un alcyne par un catalyseur électrophile le rend sensible à l'addition nucléophile de l'atome d'oxygène d'un motif R₃N-O présent dans la même molécule (Figure 3-10). Le clivage de la liaison N-O permet de former l'intermédiaire de type α-oxo carbène d'or. La molécule comporte alors un groupement azoté qui peut, par exemple, ensuite jouer le rôle de nucléophile intramoléculaire.

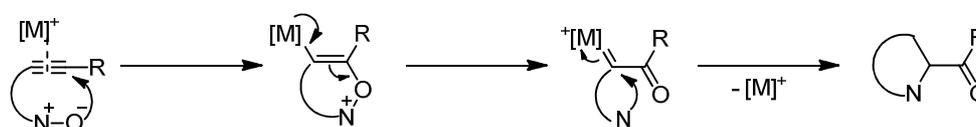


Figure 3-10 : Addition oxydante intramoléculaire par un N-oxyde

Trois groupements qui comportent une liaison N-O non aromatique présentent cette réactivité envers les alcynes. Ce sont les nitrones, les groupements nitro et les N-oxydes d'amine.

a) **Utilisation des nitrones comme oxydant**

La cyclisation intramoléculaire oxydante d'une nitronne sur un alcyne activé par un catalyseur d'or(I) peut former différents produits en fonction de la substitution de l'alcyne. Cependant, la réactivité observée ne correspond pas uniquement à un contrôle électronique de l'oxydation. A ce sujet, Shin *et coll.* ont montré qu'il était possible d'accéder à des isoindoles substitués à partir d'alcynes terminaux ou disubstitués (Figure 3-11, entrée 1).¹⁹⁹ Ces produits résultent d'une oxydation de l'alcyne suivie d'une addition nucléophile de l'amine formé au cours de l'étape d'élimination.

Si l'alcyne est un alcool propargylique, la régiosélectivité de l'oxydation est inversée par rapport à l'exemple précédent. En effet, une fois l'α-oxo carbène d'or formé, le réarrangement pinacolique d'un groupement alkyle situé en position propargylique produit

¹⁹⁷ Pour une revue récente voir: Ryzhakov, A. V. ; Rodina, L. L. *Heterocycles* **2008**, 75, 2367.

¹⁹⁸ Zhang, Y.; Song, G.; Ma, G.; Zhao, J.; Pan, C. L.; Li, X. *Organometallics* **2009**, 28, 3233.

¹⁹⁹ Yeom, H.-S.; Lee, Y.; Lee, J.-E.; Shin, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4744.

des dicétones 1,3 (entrée 2).²⁰⁰ Si l'alcyne est substitué par un groupement qui comporte un alcène, ce dernier peut être engagé dans une réaction de cycloaddition [2+3].²⁰¹

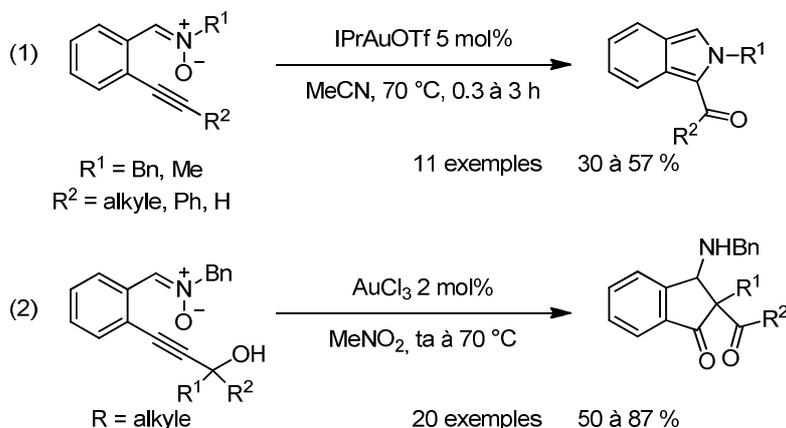


Figure 3-11 : Utilisation des nitrones pour la cyclisation oxydante des alcynes

b) Oxydation par un groupement nitro

Comme dans l'exemple mis en évidence par Crabtree (Figure 3-2), les groupements nitro aromatiques peuvent également être utilisés comme oxydants dans des réactions catalysées par des complexes d'or(I) et (III). Yamamoto *et coll.* ont montré que la cyclisation oxydante d'*o*-nitrophényle acétylènes permet de synthétiser des dérivés d'antracycles et d'isatogènes²⁰² d'intérêt biologique certain²⁰³ en fonction de la régiosélectivité de l'addition oxydante (Figure 3-12, entrée 1).

Une fois l'intermédiaire α -oxo carbène d'or formé par cyclisation de type 5-*exo-dig*, l'atome d'azote du groupement nitro s'additionne à son tour sur le carbène pour former les dérivés d'isatogènes. Si l'alcyne porte un groupement plus encombrant, la cyclisation est de type 6-*endo-dig*. Dans ce cas, le deuxième atome d'oxygène du groupement nitro devient le nucléophile. L'élimination d'un atome d'hydrogène de l'intermédiaire formé fournit l'antracycle.

Si l'on ajoute une oléfine dans le milieu réactionnel, on peut piéger cet intermédiaire par une réaction de cycloaddition formelle [3+2]²⁰⁴ (entrée 2).

²⁰⁰ Yeom, H.-S.; Lee, Y.; Jeong, J.; So, E.; Hwang, S.; Lee, J.-E.; Lee, S. S.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1611.

²⁰¹ Yeom, H.-S.; Lee, J.-E.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7040.

²⁰² Asao, N.; Sato, K.; Yamamoto, Y. *Tet. Lett.* **2003**, *44*, 5675.

²⁰³ Utilisation des isatogènes comme fongicides: Grant EP0054147 B1,

Les antracycles sont des précurseurs d'acridones : Kelly, J. X.; Smilkstein, M. J.; Brun, R.; Wittlin, S.; Cooper R. A.; Lane K. D.; Janowsky, A.; Johnson R. A.; Dodean R. A.; Winter, R.; Hinrichs, D. J.; Riscoe, M. K. *Nature* **2009**, *459*, 270.

²⁰⁴ Jadhav, A. M.; Bhunia, S.; Liao, H.-Y.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1769.

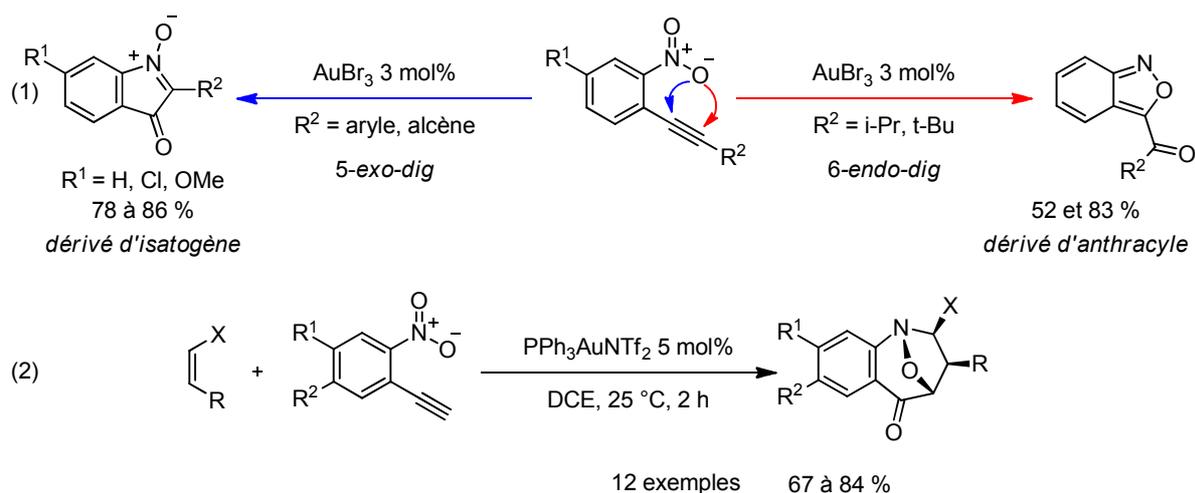


Figure 3-12 : Cyclisation oxydante d'*o*-nitrophénylacétylènes

c) Oxydation par un *N*-oxyde d'amine

Zhang *et coll.* ont décrit la cyclisation oxydante de *N*-oxydes d'amines sur des alcynes de manière intramoléculaire.²⁰⁵ L'oxydation d'amines homopropargyliques et l'étape de catalyse à l'or(I) ont lieu sans isolation de l'intermédiaire **3.11**. Lorsque le *N*-oxyde d'amine est aliphatique, un transfert d'hydrure 1,6 sur l'intermédiaire carbénique et une cyclisation de type Mannich donnent accès aux pipéridones **3.12** (Figure 3-13, entrée 1). Si l'on remplace l'un des groupements alkyles portés par l'atome d'azote par un noyau aromatique, ce dernier s'additionnera sur le carbène pour former les benzazépinones **3.13** (entrée 2).²⁰⁶

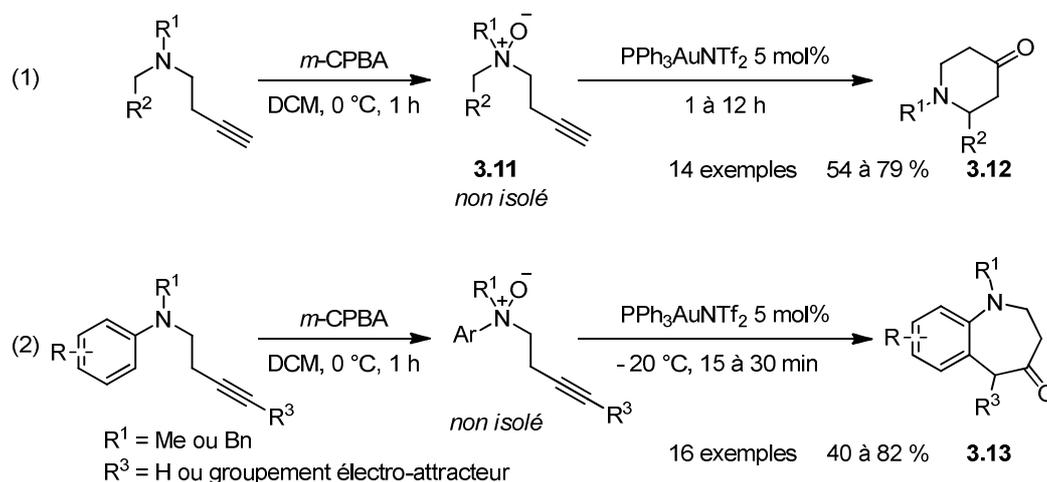


Figure 3-13 : Oxydation avec des *N*-oxydes d'amines

²⁰⁵ Cui, L. ; Peng, Y. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8394.

²⁰⁶ Cui, L. ; Zhang, G. ; Peng, Y. ; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1225.

3.2.3 Utilisation des *N*-oxydes de pyridines comme source d'atomes d'oxygène

3.2.3.1 Mise en évidence de la réactivité des *N*-oxydes de pyridines

La plupart des oxydations d'alcynes catalysées par des complexes d'or(I) que nous avons présentées jusqu'ici avaient lieu de manière intramoléculaire. Les seuls exemples d'oxydation intermoléculaire supposent l'utilisation d'un sulfoxyde comme oxydant (Figure 3-6).¹⁹³ Dans ce cas, le sulfure résultant joue nécessairement le rôle de nucléophile. Toutes ces réactions présentent donc une limitation importante : l'alcyne et la source d'oxygène doivent être portés par la même molécule et se trouver à une distance optimale l'un de l'autre. Pour s'affranchir de ces contraintes, il fallait trouver un oxydant suffisamment nucléophile pour s'ajouter de manière intermoléculaire sur l'alcyne activé par l'or(I).

Les *N*-oxydes de pyridines possèdent un caractère oxydant similaire de celui des *N*-oxydes d'amines.²⁰⁷ Ce sont donc des candidats intéressants pour l'oxydation d'alcynes activés par des complexes d'or(I).

Zhang *et coll.* ont montré que lorsque l'on met en réaction un alcyne homopropargylique terminal **3.14** et un *N*-oxyde de pyridine **3.15** en présence d'un catalyseur d'or(I), on accède à l' α -oxo carbène d'or désiré (Figure 3-14).²⁰⁸ Le motif alcool libre présent dans le substrat s'additionne ensuite sur le carbène d'or afin de former une dihydrofuranone **3.16**.



Figure 3-14 : Synthèse de furan-3-one par catalyse oxydante à l'or(I)

Cette réaction procède en deux temps. L'oxydation intermoléculaire de l'alcyne est suivie d'une addition nucléophile intramoléculaire. Dans cet exemple, le nucléophile utilisé est le groupement alcool.

Lorsque l'on utilise un alcool propargylique à la place d'un alcool homopropargylique, la réactivité est la même (Figure 3-15). On obtient alors des oxétan-3-ones.²⁰⁹ Les substrats utilisés jusqu'alors sont tous des alcynes terminaux. L'addition nucléophile de l'oxyde de pyridine a alors lieu sur le carbone substitué de l'alcyne, le plus électrophile. Lorsque l'alcyne est substitué en position terminale par un groupement électro-attracteur comme un ester, la formation de l' α -oxo carbène d'or est également possible. La réaction nécessite l'utilisation

²⁰⁷ Wu, J. ; Cui, X. ; Chen, L. ; Jiang, G. ; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13888.

²⁰⁸ Ye, L. ; Cui, L. ; Zhang, G. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258.

²⁰⁹ Ye, L. ; He, W. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550.

d'un complexe carbénique d'or et d'un *N*-oxyde de pyridine plus nucléophile que précédemment (Figure 3-15). La régiosélectivité de l'oxydation est la même car l'addition a toujours lieu sur le carbone de l'alcyne le plus électrophile.

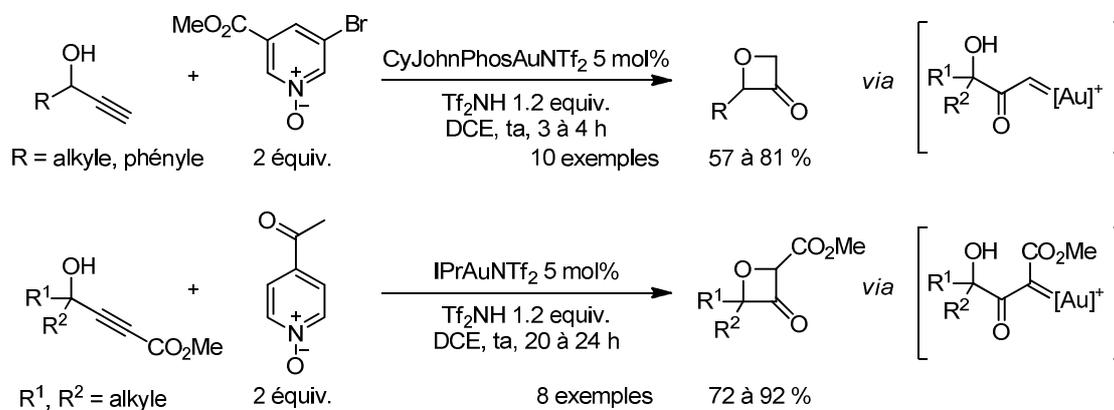


Figure 3-15 : Synthèse d'oxétan-3-ones par catalyse oxydante

Les alcools propargyliques non terminaux dont la triple liaison n'est pas polarisée de la même manière seront aussi oxydés sur le carbone le plus électrophile de l'alcyne (Figure 3-16). Dans ce cas, l'alcool ne peut pas s'additionner sur l' α -oxo carbène d'or, trop proche. La migration d'un groupement alkyle permet donc d'accéder à des dicétones 1,3. Ces exemples montrent que l'addition sur des α -oxo carbènes d'or n'est pas limitée à l'utilisation de nucléophiles oxygénés intramoléculaires.

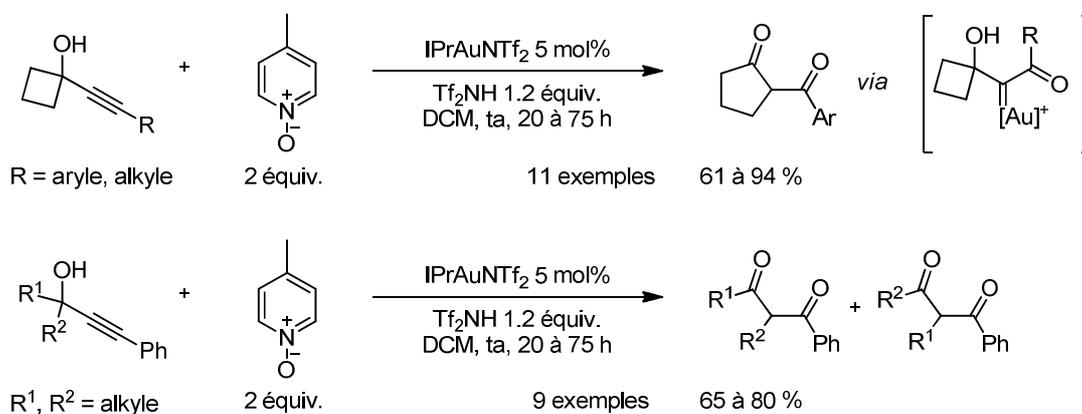


Figure 3-16 : Synthèse de dicétones 1,3 à partir d'alcools propargyliques par catalyse oxydative

Lorsque le substrat contient un motif éther à la place d'un groupement alcool, ce dernier peut jouer le rôle de nucléophile. Des éthers d'énols sont obtenus à la place des dicétones (Figure 3-17).²¹⁰

²¹⁰ Pawar, S. K.; Wang, C.-D.; Bhunia, S.; Jadhav, A. M.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, DOI : 10.1002/anie.201303016.

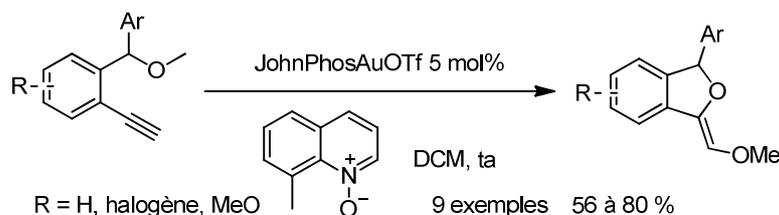


Figure 3-17 : Cyclisation oxydante d'éthers sur des alcynes

3.2.3.2 Nucléophiles intramoléculaire, séquences oxydation/cyclisation

Quand le carbène d'or intermédiaire ne possède pas de groupement alkyle en position *alpha* qui puisse migrer, d'autres groupements carbonés peuvent être utilisés comme nucléophiles intramoléculaires. C'est, en particulier, le cas d'un alcène²¹¹ ou d'un noyau aromatique.²¹² Zhang et son équipe ont pu synthétiser des chroman-3-ones à partir d'aryléthers propargyliques (Figure 3-18).

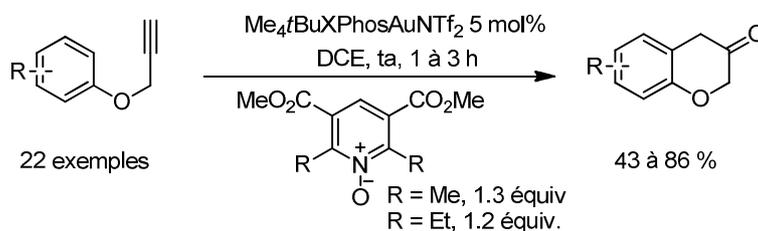


Figure 3-18 : Synthèse de chroman-3-ones par catalyse oxydative.

Notre équipe s'est attachée à étudier, récemment, la cyclisation oxydante de groupements aromatiques sur des alcynes catalysée par l'or.²¹³ Il est apparu que cette réaction était plus efficace lorsque l'on utilise des catalyseurs d'or qui portent des ligands de type phosphinite, développés dans le cadre de cette étude (Figure 3-19). Des complexes fortement σ -donneurs, qui favorisent la formation d'intermédiaires carbéniques ne sont pas adaptés à cette cyclisation. Il ressort de cette étude qu'il est très peu probable que la formation des indan-2-ones suppose le passage par un α -oxo-carbène d'or. Un mécanisme alternatif de cyclisation de type Friedel-Crafts, supporté par des études de cinétique, a donc été proposé pour cette transformation. Une étude de la cyclisation oxydante d'énynes en cyclopenténones a été publiée quasiment simultanément par Liu.²¹⁴

²¹¹ Vasu, D.; Hung, H.-H.; Bhunia, S.; Gawade, S. A.; Das, A.; Liu R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6911.

²¹² Wang, Y.; Ji, K.; Lan, S.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1915.

²¹³ Henrion, G.; Chavas, T. E. J.; Le Goff, X. F.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6277.

²¹⁴ Ghorpade, S.; Su, M.-D.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4229.

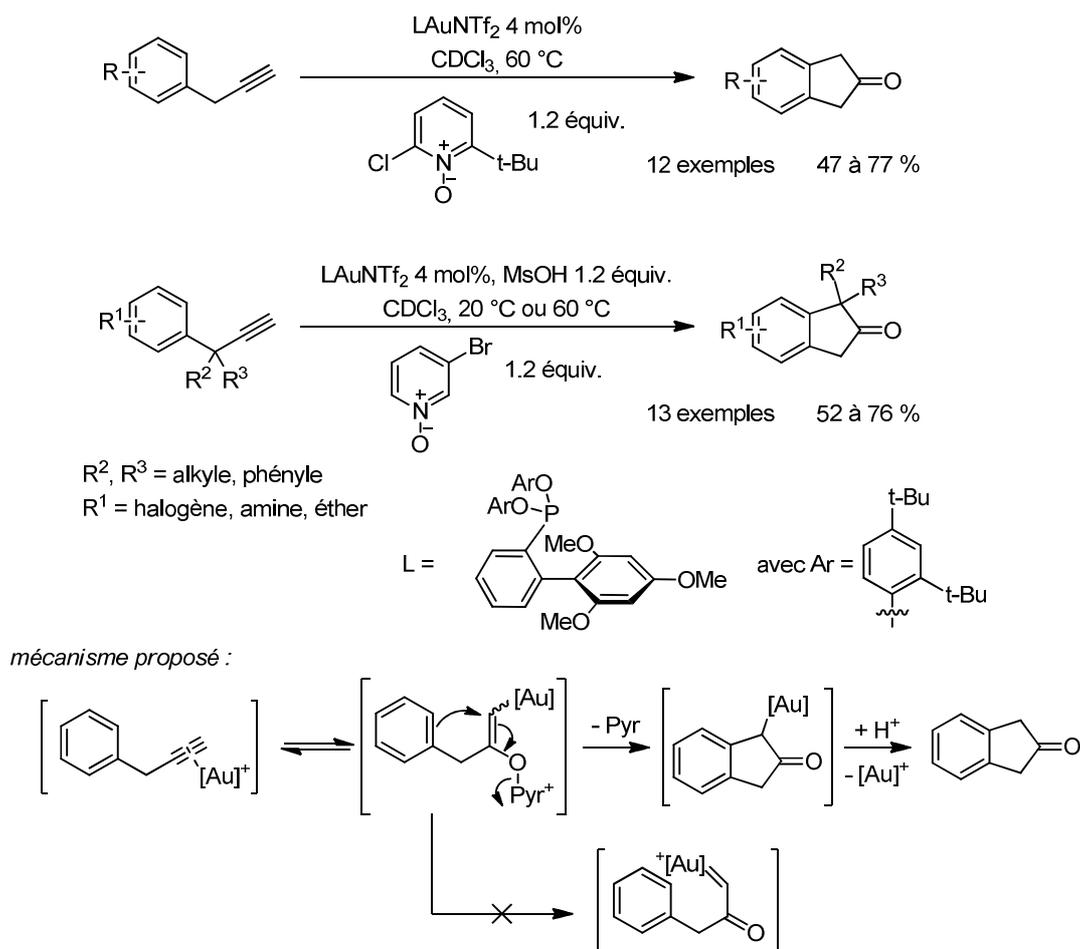


Figure 3-19 : Formation d'indan-2-ones par cyclisation oxydante de propynylarènes

Lorsque le substrat comporte un alcène, comme dans le cas des énynes 1,5, c'est ce nucléophile qui va réagir avec l' α -oxo carbène d'or en formant un motif cyclopropyle (Figure 3-20). Dans l'étude de Liu, l'apparition de ce cyclopropane confirme la réactivité carbénique de l'intermédiaire d'oxydation.

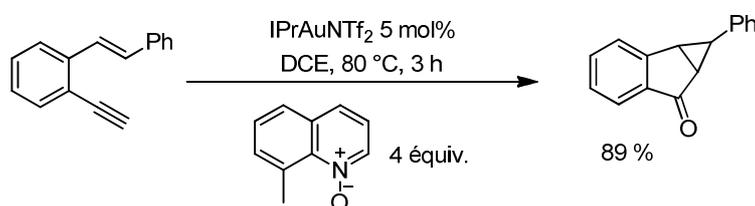


Figure 3-20 : Mise en évidence de l'intermédiaire carbénique par utilisation d'un alcène nucléophile

Dans le cas des alcynes terminaux, Zhang *et coll.* ont également montré qu'il était possible d'utiliser d'autres hétéroatomes comme nucléophile et notamment un atome d'azote.²¹⁵ Lorsque l'on fait réagir un sulfonamide propargylique en présence d'un catalyseur d'or(I) et d'oxyde de pyridine, ce dernier oxyde l'alcyne activé par le complexe métallique.

²¹⁵ Ye, L. ; He, W. ; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 3236.

L'intermédiaire carbénique alors obtenu cyclise par addition nucléophile intramoléculaire de l'atome d'azote afin de former des dérivés d'azétidin-3-ones.

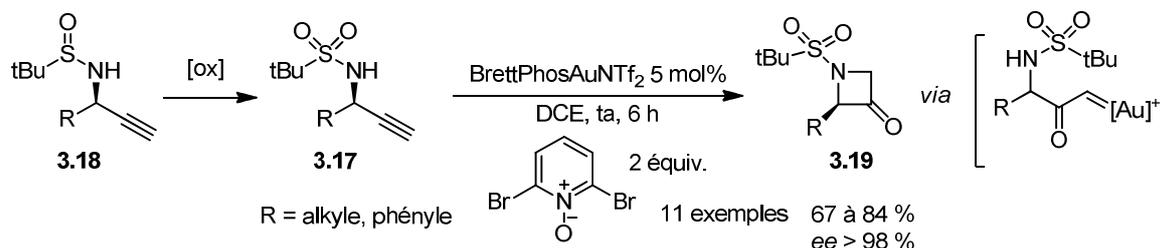
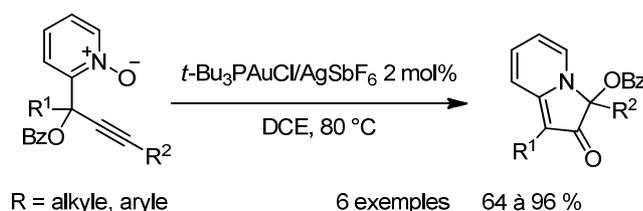


Figure 3-21 : Synthèse d'azétidin-3-ones par catalyse oxydante.

Zhang *et coll.* ont décidé de préparer les sulfonamides **3.17** par oxydation des sulfinamides **3.18** énantipurs correspondants. Cela permet d'accéder aux azétidin-3-ones **3.19** énantioenrichies avec un très bon excès énantiomérique.

Récemment, Ohe *et coll.* ont publié une étude de cyclisation oxydante intramoléculaire de *N*-oxydes de pyridines sur des alcynes.²¹⁶ Une réaction tandem de transfert d'un atome d'oxygène et d'une cycloisomérisation permet de transformer des *N*-oxydes de 2-(2-propynyl)pyridine en indolizinones. Le mécanisme proposé par les auteurs pour cette réaction suppose tout d'abord l'oxydation de l'alcyne et la formation de l'intermédiaire carbénique **3.20**. Deux migrations 1,2 du groupement benzoate successives et l'addition du noyau pyridine au pied du carbène résultant fournissent l'indolizine produit. Le groupement ester est donc formellement le nucléophile qui piège l'intermédiaire carbénique.



mécanisme proposé :

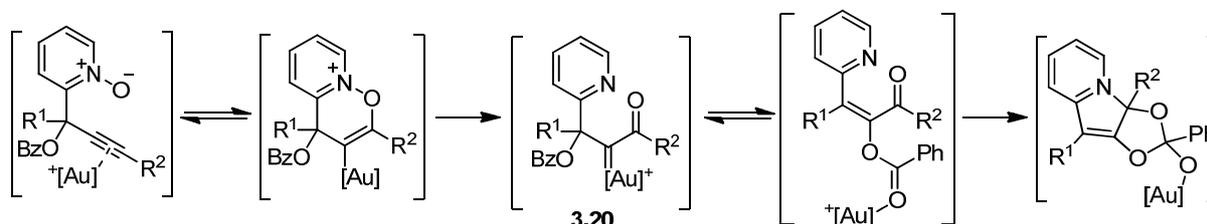


Figure 3-22 : Cyclisation oxydante intramoléculaire de *N*-oxydes de pyridine

²¹⁶ Murai, M.; Kitabata, S.; Okamoto, K.; Ohe, K. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7622

3.2.3.3 Nucléophiles intermoléculaires

Outre la possibilité de développer des réactions en version asymétrique, les nucléophiles azotés permettent les additions nucléophiles intermoléculaires. Il est possible d'ajouter un nitrile sur un α -oxo carbène d'or formé préalablement à partir d'un alcyne terminal.²¹⁷ Pour cela, il est toutefois nécessaire d'utiliser le nucléophile externe comme solvant pour qu'il soit suffisamment en excès.

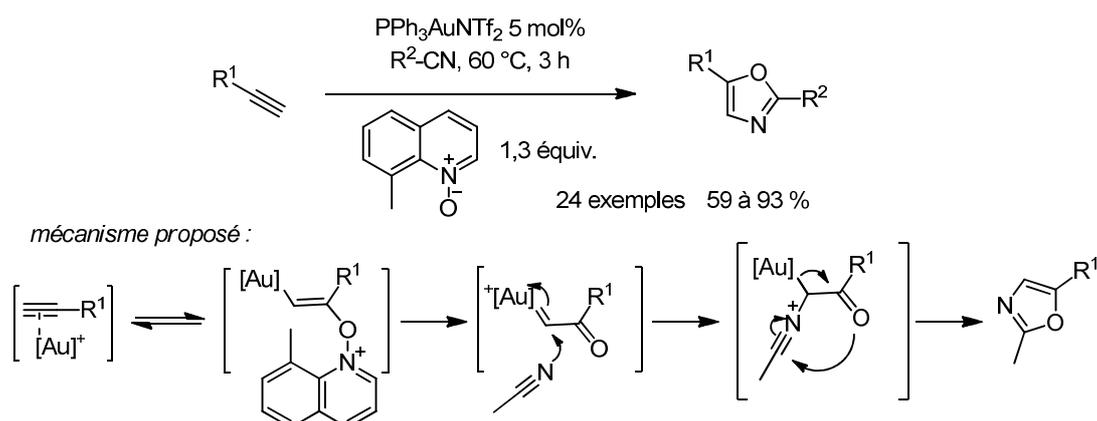


Figure 3-23 : Formation d'oxazoles par addition d'un nucléophile externe sur un α -oxo carbène d'or

Peu d'études d'additions d'un nucléophile intermoléculaire ont toutefois été publiées jusqu'à présent. Le même groupe a également montré qu'il était possible de piéger l'intermédiaire carbénique par un halogène intermoléculaire qui provient, une nouvelle fois, du solvant de la réaction.²¹⁸ Cette réaction permet la synthèse d' α -halogénocétone qui présentent un fort intérêt synthétique.

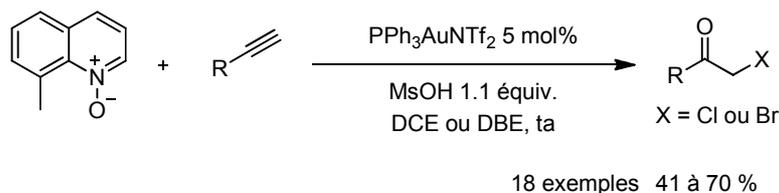


Figure 3-24 : Piégeage du carbène intermédiaire par un halogène

Des acides carboxyliques sont également en mesure de piéger les intermédiaires carbéniques de l'oxydation par des *N*-oxydes de pyridine d'alcynes terminaux, comme l'a montré le groupe de Zhang.²¹⁹ L'utilisation d'un acide carboxylique comme nucléophile intermoléculaire est rendue possible par le système catalytique développé par ce groupe. Des ligands P-N bidendates portés par l'atome d'azote permettent de diminuer l'électrophilie de l'intermédiaire carbénique.

²¹⁷ He, W.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8482.

²¹⁸ He, W.; Xie, L.; Xu, Y.; Xiang, J.; Zhang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3168.

²¹⁹ Ji, K.; Zhao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6508.

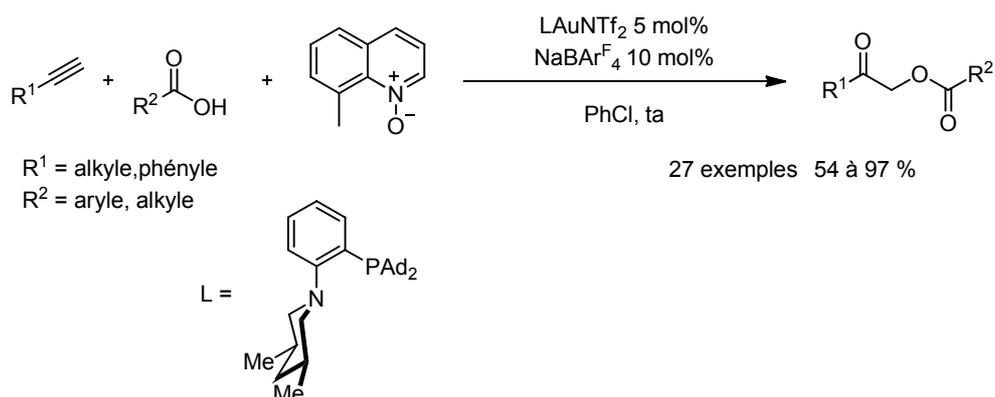


Figure 3-25 : Piégeage du carbène intermédiaire par un acide carboxylique

Une étude originale de Hashmi d'oxydation de phénylacétylènes utilise le *N*-oxyde de pyridine comme oxydant et comme nucléophile.²²⁰ Lorsque le phénylacétylène est activé par un complexe d'or(I), il subit, comme nous l'avons vu, une addition nucléophile du *N*-oxyde de pyridine sur le carbone substitué de l'alkyne. L'intermédiaire ainsi formé peut ensuite subir une seconde addition nucléophile de *N*-oxyde de pyridine permettant de libérer une molécule de pyridine. La régénération du complexe d'or concertée à la perte de la deuxième molécule de pyridine permet de former des dérivés de glyoxal. Une molécule de 1,2-diaminobenzène peut ensuite se condenser sur ces derniers pour former des quinoxalines.

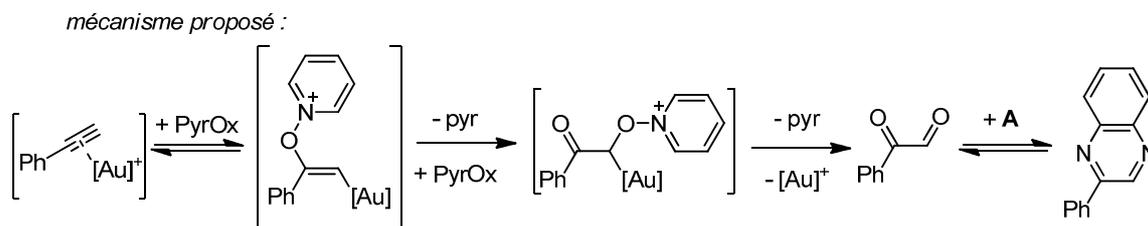
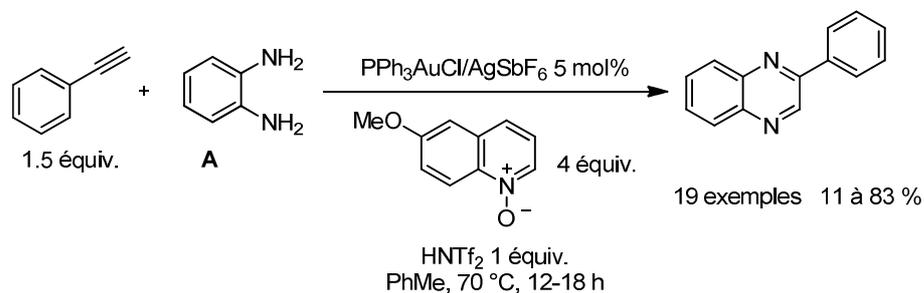


Figure 3-26 : Synthèse de quinoxalines par oxydation du phénylacétylène

Nous avons déjà cité ce travail dans le chapitre précédent (chapitre 2, paragraphe 2.5.1.2). Les auteurs proposent un mécanisme pour cette réaction qui ne passe pas par un intermédiaire carbénique. En effet, lorsque l'on change l'oxydant pour le sulfoxyde de diphenyle, aucun produit d'oxydation n'est observé. La double oxydation n'a donc lieu qu'en présence de *N*-oxyde de pyridine.

²²⁰ Shi, S.; Wang, T.; Yang, W.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6573.

3.2.3.4 Addition oxydante sur des alcynes non terminaux

Comme nous l'avons vu, l'oxydation d'alcynes par des *N*-oxydes de pyridine n'est pas limitée aux alcynes terminaux (Figure 3-15, Figure 3-16). Lorsque l'alcyne est disubstitué, la régiosélectivité de l'addition est contrôlée par la nature électronique des deux carbones de la triple liaison. L'équipe de Davies a étudié la réactivité d'ynamines tosylées et d'ynamides, alcynes très polarisés.²²¹ Dans ces substrats, c'est le carbone en position *alpha* de l'atome d'azote qui est le plus électrophile et qui subit l'addition de l'oxyde de pyridine. L'insaturation carbonée de ces substrats peut être activée par des complexes d'or(I) ou (III). En l'absence d'autre nucléophile, l' α -oxo carbène d'or intermédiaire subit l'élimination d'un atome d'hydrogène en position *alpha* du carbène. Ainsi, on accède à des imides α - β -insaturés (Figure 3-27).

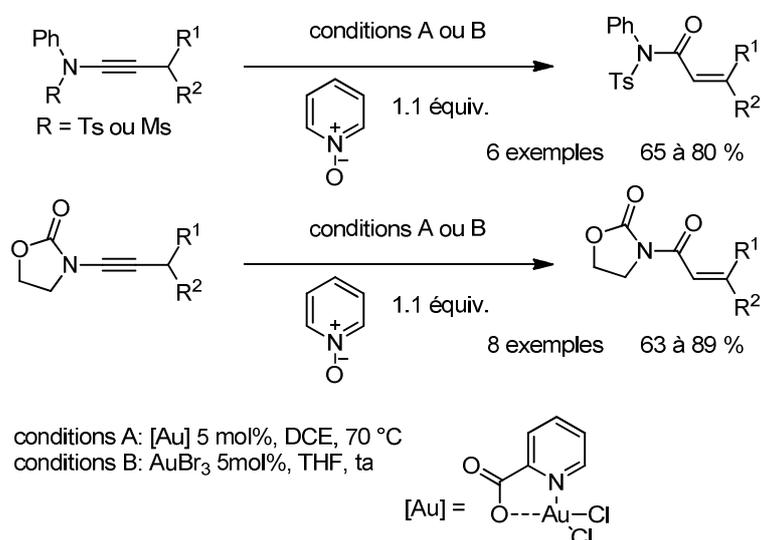


Figure 3-27 : Addition oxydante d'oxydes de pyridines sur des ynamides

La même élimination d'un atome d'hydrogène en position *alpha* du carbène d'or intermédiaire a été utilisée par Zhang et son équipe sur des alcynes non polarisés.²²² L'oxydation a alors lieu sur le carbone le moins encombré de la triple liaison. De nombreuses cétones α - β insaturées peuvent être synthétisées avec cette méthode.

²²¹ Davies, P. W. ; Cremonesi, A. ; Martin, N. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 379.

²²² Lu, B. ; Li, C. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14070.

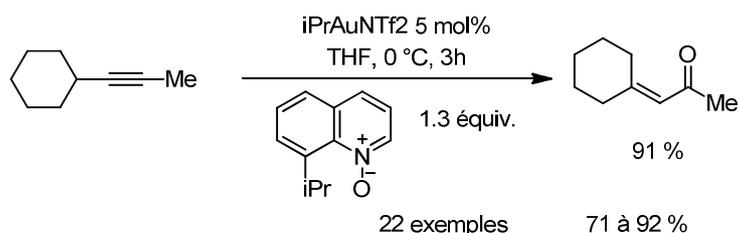


Figure 3-28 : Oxydation d'alcynes et synthèse de cétones α - β insaturées

La plupart des réactions d'oxydation que nous avons présentées permettent d'accéder à des cétones fonctionnalisées en position *alpha*. Ces motifs ne sont pas faciles d'accès par des réactions de chimie plus classiques car leur synthèse nécessite le passage par des intermédiaires de type *alpha*-diazocétones hautement sensibles, notamment explosifs.²²³

3.2.3.5 Intermédiaires de l'addition oxydante de N-oxydes de pyridine :

Revenons sur le mode d'action des *N*-oxydes de pyridine. L'addition de cet oxydant sur le carbone le plus électrophile de l'alkyne activé par l'or est indéniable et permet la formation d'un intermédiaire de type **3.21**. L'évolution de cet intermédiaire est sujet à discussion. En effet, les premiers travaux de cyclisation oxydante ont postulé qu'un intermédiaire de type carbène d'or **3.22** était formé par rétro-donation de l'or et perte d'une molécule de pyridine. Cette proposition s'appuyait sur les réactivités semblables d'autres oxydants comme les sulfoxydes par exemple. Or, les études récentes contredisent de plus en plus l'exclusivité de ce chemin réactionnel.²²⁴ L'addition du nucléophile sur l'intermédiaire **3.21** paraît plus probable au vu des résultats obtenus récemment. La grande influence des natures du complexe et du *N*-oxyde de pyridine utilisés sur la réaction donnent notamment des indices sur ce mécanisme.

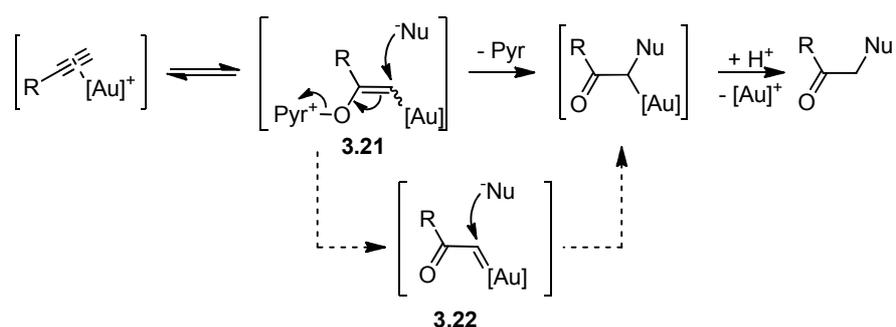


Figure 3-29 : Propositions de mécanismes pour l'addition oxydante de *N*-oxydes de pyridine

²²³ Pour des exemples d'intermédiaires diazos dans la synthèse d'oxétanones, voir: a) Marshall, J. R.; Walker, J. *J. Chem. Soc.* **1952**, 467 ; b) Thijs, L.; Cillissen, P. J. M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9985 ; c) Padwa, A.; Sa, M. M. *Quim. NoVa* **1999**, *22*, 815.

²²⁴ a) Henrion, G.; Chavas, T. E. J.; Le Goff, X. F.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6277; b) Shi, S.; Wang, T.; Yang, W.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6573; c) Ghorpade, S.; Su, M.-D.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4229.

Comme les études à ce sujet sont très récentes et encore discutées, nous avons choisi de privilégier les mécanismes proposés dans les publications d'origine, même quand ceux-ci risquent d'être controversés d'ici peu.

3.3 Présentation des réactions de catalyse électrophile sur des alcynes qui portent un groupement partant en position propargylique

L'addition d'un nucléophile sur un oxirane propargylique peut avoir lieu sur deux positions distinctes du substrat (Figure 3-30). Le nucléophile peut bien sûr faire une réaction de type S_N2 sur l'époxyde afin de l'ouvrir. Il peut également s'additionner sur l'alcyne dans un mécanisme de type S_N2' . En effet, l'époxyde propargylique est formellement un alcyne qui porte un groupement partant en position propargylique. Dans ce cas, l'époxyde est ouvert et la réaction forme l'allénoïl **3.23**.

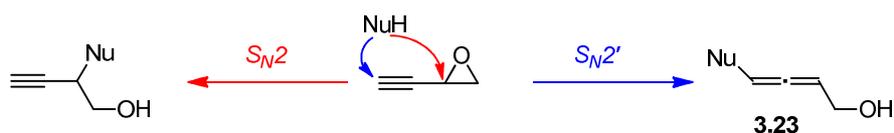


Figure 3-30 : Addition nucléophile sur un alcynyl oxirane

Cette réactivité vis-à-vis d'une addition de type S_N2' peut être catalysée par de nombreux complexes métalliques. C'est notamment le cas de complexes du fer²²⁵, du platine²²⁶, du palladium²²⁷, de l'indium²²⁸, du rhodium²²⁹, du ruthénium²³⁰. Parmi ces métaux, un intérêt particulier a été porté aux métaux de la 11^e colonne de la classification périodique grâce à leurs propriétés particulières d'acides de Lewis que nous avons exposées dans le chapitre 1. Nous présenterons donc les études de la réactivité particulière du cuivre, de l'argent et de l'or vis-à-vis des oxiranes propargyliques.

²²⁵ Fürstner, A. ; Mendez, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5355.

²²⁶ Yoshida, M.; Al-Amin, M.; Matsuda, K. ; Shishido K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5021.

²²⁷ a) Yoshida, M.; Ueda, H.; Ihara M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6705; b) Johan Kjellgren, J. ; Sunde, H. ; Szabo, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1787 ; c) Knight, J. G.; Ainge, S. W.; Baxter, C. A.; Eastman, T. P.; Harwood, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3188–3190.

²²⁸ Kang, J. Y. ; Connell, B. T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2379–238.

²²⁹ a) Miura, T. ; Shimada, M. ; de Mendoza, P.; Deutsch, C.; Krause, N.; Murakami, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6050; b) Aksin-Artok, O.; Krause, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 385.

²³⁰ Lo, C.-Y. ; Guo, H. ; Lian, J.-J.; Shen, F.-M.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3930.

3.3.1 Réactivité du cuivre sur les alcynyl oxiranes

Si l'on place un alcyne qui porte un groupement partant en position propargylique en présence d'un cuprate, ce dernier va s'additionner selon un mécanisme de type S_N2' pour former l'allène correspondant. Cependant, dans le cas des époxydes propargyliques, les sels de cuivre peuvent jouer un autre rôle. Ils peuvent activer l'alcyne ou l'atome d'oxygène de l'oxirane en vue d'une addition nucléophile. Peu de publications mettent en évidence cet aspect catalytique des sels de cuivre dans la synthèse des allénols.

L'équipe de Jean Normant a notamment montré qu'il était possible de synthétiser des bromoallénols à partir d'époxydes propargyliques de manière stéréospécifique en utilisant des sels de cuivre en quantité catalytique (Figure 3-31).²³¹ Ils s'appuient pour cela sur le fait que les sels de cuivre(I) présentent à la fois un caractère carbophile et oxophile marqués. L'activation de l'alcyne du substrat par le complexe de cuivre favorise l'addition nucléophile en position terminale de l'alcyne. Comme le complexe peut également se lier avec l'atome d'oxygène de l'époxyde, l'addition aura lieu selon un mécanisme de type S_N2' *syn*.

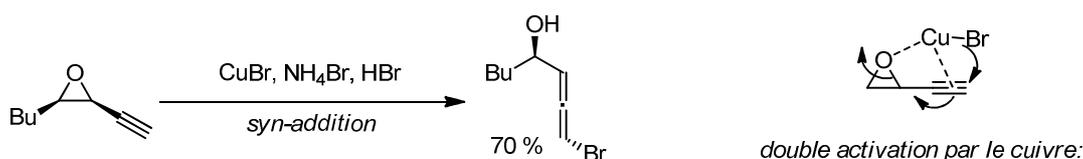


Figure 3-31 : Synthèse stéréospécifique de bromoallénols

L'addition de type S_N2' -anti d'un hydrure peut également être réalisée de manière stéréospécifique comme l'ont montré Krause et son équipe.²³² Ils accèdent ainsi à des allénols diversement substitués. Toutefois, le mécanisme d'addition en *anti* ne peut pas être rationalisé de la même manière que précédemment.

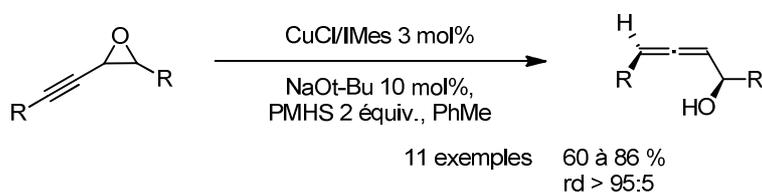


Figure 3-32 : Synthèse stéréospécifique d'allénols

²³¹ Bernard, N. ; Chemla, F. ; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8837.

²³² Deutsch, C. ; Lipschutz, B. H. ; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1650.

3.3.2 Présentation de la réactivité des complexes d'argent et d'or sur les alcynyl oxiranes

La réactivité de complexes d'argent et d'or vis-à-vis des époxydes propargyliques est différente de celle des sels de cuivre. Or et argent activent tout d'abord la triple liaison de l'époxyde propargylique **3.24** en vue d'une addition nucléophile de type S_N2' . Après cette addition, les complexes métalliques d'argent ou d'or peuvent activer la nouvelle insaturation carbonée présente dans l'intermédiaire formé **3.25** grâce à leur fort caractère électrophile carbophile. Lorsqu'elle est activée, l'insaturation devient plus électrophile et peut donc subir une deuxième addition nucléophile intra- ou intermoléculaire.

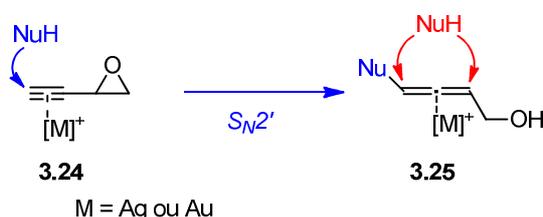


Figure 3-33 : Double addition nucléophile catalysée par des complexes d'argent ou d'or

3.3.2.1 Additions sur des allénols catalysées à l'or et argent

L'activation des allènes par des complexes électrophiles d'or(I) et (III) et d'argent(I) permet l'addition de nombreux types de nucléophiles. Nous avons vu qu'il était possible de former des α -allénols par addition nucléophile de type S_N2' catalysée par le cuivre sur des époxydes propargyliques. Les intermédiaires alléniques formés possèdent un nucléophile intramoléculaire idéal pour une réaction ultérieure : le groupement alcool. La cyclisation permet la formation de motifs de types furane. Pinney et son équipe ont décrit une synthèse en deux étapes de tels motifs suivant cette voie.²³³ L'ouverture de l'oxirane propargylique par un cuprate permet de former l'allénol intermédiaire. Cet intermédiaire est activé par du nitrate d'argent et cyclise pour former un dihydrofurane (Figure 3-34).

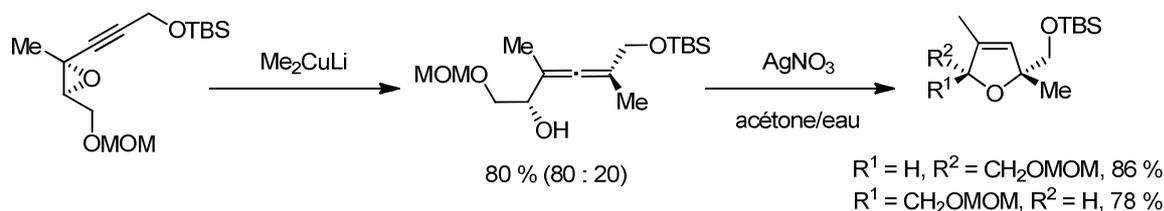


Figure 3-34 : addition de cuprate sur un alcynyl époxyde et cyclisation catalysée à l'argent(I)

La même transformation peut être réalisée en présence de complexes d'or. Krause a notamment utilisé des catalyseurs d'or(I) et (III) pour former des cycles furaniques à partir

²³³ Marshall, J. A. ; Pinney, K. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7180.

d'allénols.²³⁴ Lors de la synthèse de l'oxyde de (+)-linalool, de la (-)-isocyclo capitelline, et de la (-)-isochrysotricine, il forme tout d'abord les allénols à partir d'époxydes propargyliques par addition d'un cuprate avant d'effectuer la cyclisation par catalyse avec AuCl₃.

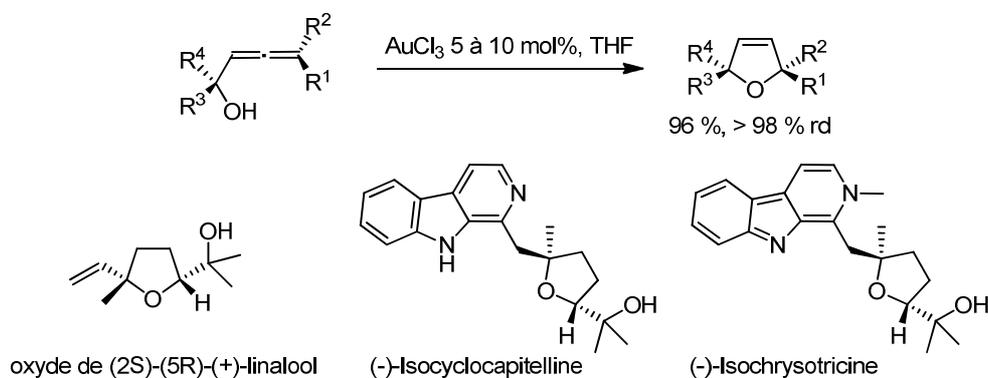


Figure 3-35 : Cyclisation d'allénols catalysée par l'or(III)

Une autre méthode développée par la même équipe utilise deux catalyses métalliques successives.²³⁵ La formation des allénols s'effectue par une réaction de couplage entre l'époxyde propargylique et un acide boronique catalysée par un complexe de rhodium(I) (Figure 3-36). L'étape de cyclisation est, elle, catalysée par AuBr₃. Les deux réactions sont réalisées successivement sans isoler l'allénol intermédiaire.

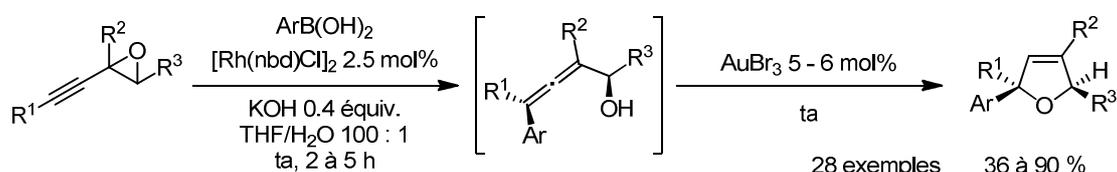


Figure 3-36 : Catalyses au rhodium et à l'or « one-pot »

Les transformations d'époxydes propargyliques en noyaux furaniques qui utilisent la catalyse électrophile à l'or ou l'argent que nous avons présentées procèdent toutes en deux étapes. La première est la formation d'un allénol. Elle est suivie par la cyclisation de l'alcool sur l'allène. C'est cette deuxième étape qui est catalysée par les complexes électrophiles.

Le développement de réaction « one-pot » dans lesquelles les deux étapes sont catalysées par le même métal électrophile apporte un véritable potentiel synthétique.

²³⁴ Volz, F.; Wadman, S. H.; Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1902.

²³⁵ Aksin-Artoka, O.; Krause, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 385.

3.3.2.2 « One-pot cyclisation » d'oxiranes propargyliques catalysées par l'or ou l'argent

Cette stratégie a notamment été adoptée par Hashmi *et coll.* Ils ont montré que l'or(III) permettait la synthèse de noyaux furaniques à partir d'époxydes propargyliques.²³⁶ Selon le mécanisme proposé par les auteurs, les deux étapes de synthèse que nous avons présentées dans le paragraphe précédent ne sont plus distinctes. L'ouverture de l'époxyde est concertée avec l'addition nucléophile de l'atome d'oxygène sur l'allénol formé (Figure 3-37). Cette méthode tolère de nombreux groupements différents, une substitution en position terminale et l'alcyne mais nécessite un époxyde terminal dans les conditions de réaction. La présence d'un groupement alcool dans le substrat de départ est essentielle pour la réaction. Lorsque l'époxyde propargylique n'en possède pas, la réaction n'est pas possible.

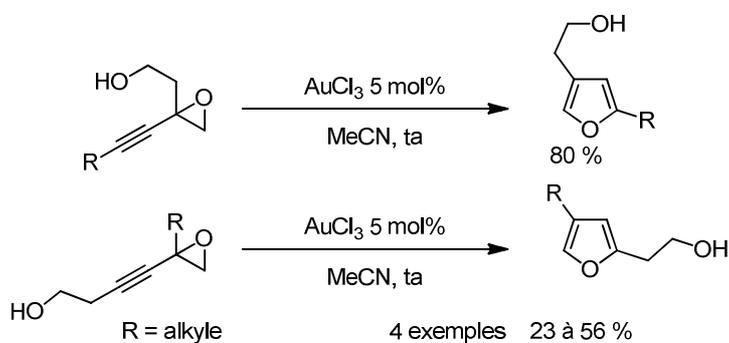


Figure 3-37 : Formation de furanes par cyclisation d'époxydes propargyliques catalysée par l'or(III)

Cette limitation a pu être contournée par Pale *et coll.*²³⁷ Dans leur étude, ils font réagir des époxydes propargyliques simples mais ajoutent du méthanol comme co-solvant dans le milieu réactionnel (Figure 3-38). Ils mettent en doute le mécanisme proposé par Hashmi qui procède via un intermédiaire de type allénol. Pale préconise une addition nucléophile du méthanol sur le substrat. Cette addition permet d'ouvrir l'époxyde. La cyclisation a alors lieu directement sur l'alcyne. Ce chemin réactionnel rationalise le fait que les substrats de l'étude d'Hashmi comportent nécessairement un motif alcool (Figure 3-37).

²³⁶ Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 432.

²³⁷ Blanc, A. ; Tendrik, K. ; Weibel, J.-M. ; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5342

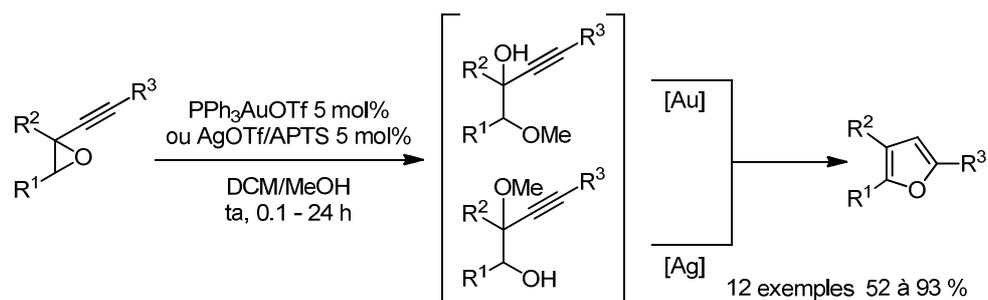


Figure 3-38 : Formation de furanes par cyclisation d'époxydes propargyliques catalysée par l'or(I) et l'argent(I)

Lorsque l'alcyne porte à la fois un motif époxyde et un groupement acétate en positions propargyliques, l'ouverture de l'époxyde n'est pas non plus la première réaction catalysée par un complexe d'or.²³⁸ En effet, la migration 1,2 du groupement acétate est favorisée. Dans ce cas, il est tout de même possible d'utiliser l'atome d'oxygène de l'époxyde comme nucléophile pour piéger l'intermédiaire de type carbène formé par le shift d'acétate (Figure 3-39). Cette méthode présente donc une voie de synthèse attractive de divinylcétones.

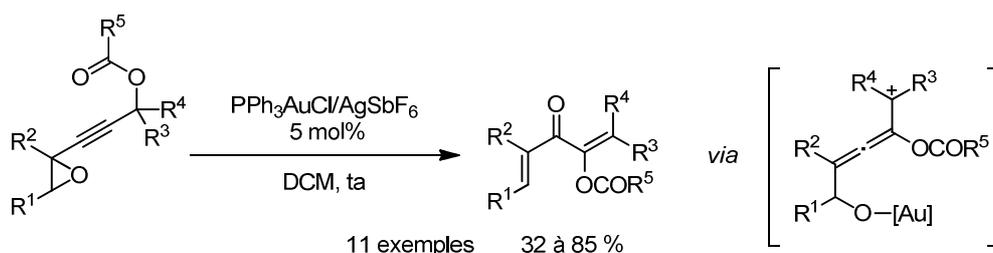


Figure 3-39 : Formation de divinylcétones catalysée par l'or(I)

Ces mêmes substrats permettent tout de même de la synthèse de noyaux furanes. Pour cela, il suffit d'ajouter un alcool dans le milieu réactionnel (Figure 3-40).²³⁹ Ce dernier s'additionne au pied de l'acétate et permet la formation de l'allène et l'ouverture de l'époxyde. La cyclisation et la perte du motif ester fournit le furane. Cette méthode avait déjà été appliquée par Liang dans le cas des substrats **3.26**.²⁴⁰

²³⁸ Cordonnier, M.-C. ; Blanc, A. ; Pale, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1569.

²³⁹ Blanc, A. ; Alix, A. ; Weibel, J.-M. ; Pale, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1644

²⁴⁰ a) X.-Y. Shu, X.-M. Liu, H.-Q. Xiao, K.-G. Ji, L.-N. Guo, C.-Z. Qi, Y.-M. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2493; b) K.-E. Ji, Y.-W. Shen, X.-Z. Shu, H.-Q. Xiao, Y.-J. Bian, Y.-M. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1275; c) K.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1644; d) Ji, X.-Y. Shu, J. Chen, S.-C. Zhao, Z.-J. Zheng, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2501.

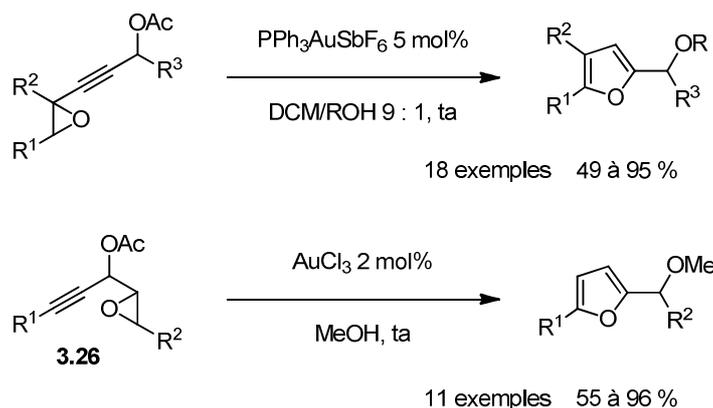


Figure 3-40 : Cyclisation d'acétates propargyliques et d'époxydes

A ce jour, seulement deux études qui portent sur la catalyse de telles réactions par des sels d'argent ont été publiées.^{237,241} De la même manière que précédemment, la synthèse de noyaux furaniques catalysée par les sels d'argent nécessite la présence de méthanol (Figure 3-38).

Au final, peu d'études du comportement des époxydes propargyliques en présence d'un catalyseur électrophile d'or ou d'argent ont été faites. De plus, à l'exception de la synthèse de divinylcétones²³⁸, elles portent toutes sur la synthèse de furanes.

3.4 Catalyse oxydante d'époxydes propargyliques

L'action d'un nucléophile intramoléculaire ambident sur un alcyne qui porte un groupement partant en position propargylique n'avait pas encore été étudiée lorsque notre équipe s'est intéressée à la réactivité d'époxydes propargyliques dans des conditions de catalyse oxydante à l'or(I).

Ces travaux ont été réalisés dans le laboratoire par les docteurs Yann Odabachian et Søren Kramer et introduisent l'étude de la réactivité des oxétanes propargyliques que j'ai réalisée.

3.4.1 Premiers exemples de catalyse oxydante d'oxiranes propargyliques

Nous avons donc vu que les *N*-oxydes de pyridines pouvaient oxyder des alcynes terminaux activés par des complexes d'or(I). Nous savons que les époxydes propargyliques sont enclins à subir une addition nucléophile de type S_N2' lorsque l'alcyne est activé par un complexe d'or(I).

²⁴¹ Blanc, A. ; Tenbrik, K. ; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4360.

Nous avons donc cherché à savoir comment réagirait un alcyne terminal qui porte un époxyde en position propargylique lorsqu'il est activé par un complexe d'or(I) en présence de *N*-oxyde de pyridine.

Pour cela, Yann Odabachian et Søren Kramer ont traité l'oxirane propargylique **3.27** par 4 mol% de XPhosAuNTf₂ en présence de 2 équivalents de *N*-oxyde de pyridine dans le chloroforme, au reflux. La réaction a lentement mené la formation de différents produits. Parmi ces produits, nous avons noté la présence de deux produits d'oxydation **3.28** et **3.29**.

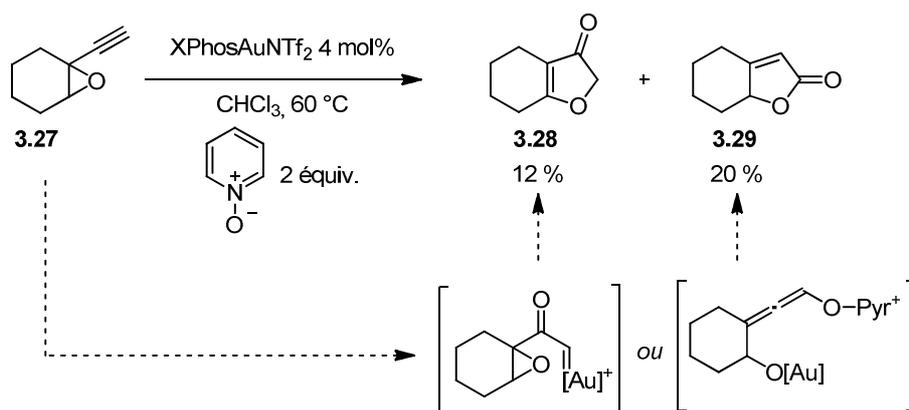


Figure 3-41 : Premier essais de cyclisation oxydante en catalyse à l'or(I)

La différence entre ces deux produits réside dans la position du groupement carbonyle.

Le produit **3.28** résulte de l'oxydation en position non terminale de l'alcyne suivie de l'addition nucléophile de l'époxyde sur l' α -oxo carbène d'or intermédiaire. Cela correspond à la réactivité des alcynes terminaux simples en conditions de catalyse oxydante qui est déjà connue (Figure 3-14).²⁴²

Dans le produit **3.29**, l'oxydation et l'addition nucléophile ont eu lieu sur le même carbone, à savoir le carbone terminal de l'alcyne. La formation de ce produit, bien que très inefficace dans les conditions de réaction montre qu'il est possible d'oxyder la position terminale de l'alcyne lorsque le substrat porte un groupement partant en position propargylique.

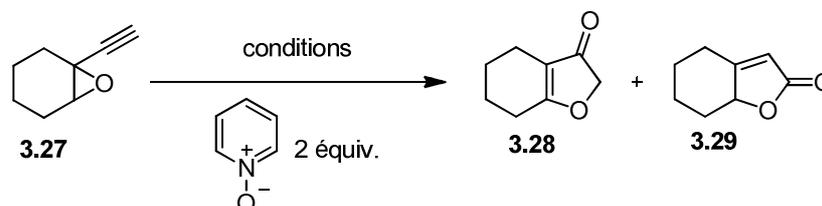
Nous avons donc exploré différentes conditions de réaction afin d'optimiser la formation de **3.29**.

3.4.2 Optimisation des conditions de la réaction

L'utilisation d'autres catalyseurs d'or n'a pas permis d'améliorer sensiblement la conversion ni la sélectivité de la réaction. L'utilisation d'un carbène d'or(I), IPrAuNTf₂, permet d'atteindre un maximum de 38 % de rendement en produit **3.29** désiré (Figure 3-42, entrée

²⁴² Ye, L. ; Cui, L. ; Zhang, G. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258.

2). Lorsque l'on utilise l'or(III), la réaction ne forme que le produit **3.28** non désiré avec un faible rendement (Figure 3-42, entrée 3).



entrée	catalyseur	conditions de réaction	conversion	rendement	
				3.28	3.29
or	1 XPhosAuNTf ₂ 4 mol%	CHCl ₃ 60 °C 20 h	75 %	12 %	20 %
	2 IPrAuNTf ₂ 4 mol%	CHCl ₃ 60 °C 20 h	100 %	5 %	38 %
	3 AuCl ₃ 4 mol%	CHCl ₃ 60 °C 20 h	100 %	18 %	-
argent	4 AgNTf ₂ 10 mol%	CHCl ₃ 60 °C 20 h	78 %	-	51 %
	5 AgOTf 10 mol%	CHCl ₃ 60 °C 20 h	90 %	-	49 %
	6 AgOTf 10 mol%	CH ₃ CN 80 °C 20 h	100 %	-	65 %
cuivre	7 Cu(NCMe) ₄ OTf 10 mol%	CH ₃ CN 80 °C 20 h	100 %	-	92 %
	8 Cu(NCMe) ₄ PF ₆ 10 mol%	CH ₃ CN 80 °C 0.5 h	100 %	-	63 %
	9 Cu(NCMe) ₄ NTf ₂ 10 mol%	CH ₃ CN 80 °C 2.5 h	100 %	-	96 %
	10 Cu(NCMe) ₄ NTf ₂ 4 mol%	CH ₃ CN 80 °C 8 h	100 %	-	98 %

Figure 3-42 : Optimisation des conditions de catalyse oxydante des époxydes propargyliques

Si l'on change le catalyseur d'or(I) pour un sel d'argent, on observe deux améliorations. Tout d'abord, le rendement de formation de **3.29** augmente. Il atteint 49 % avec AgOTf et 51 % avec AgNTf₂ (Figure 3-42, entrées 4 et 5). Avec ces catalyseurs, la réaction est également entièrement sélective. En effet, seul le produit **3.29** que l'on désire est formé. Cela met en évidence une différence de réactivité notable entre les catalyseurs d'or et d'argent que nous approfondirons dans la discussion sur le mécanisme de cette réaction. Lorsque l'on change le solvant pour l'acétonitrile, on peut chauffer le milieu réactionnel jusque 80 °C. Dans ces conditions, le rendement peut atteindre 85 % en 20 heures de réaction (Figure 3-42, entrée 6).

Si l'on fait varier une nouvelle fois de catalyseur pour utiliser un acide de Lewis plus mou comme un sel de cuivre, on améliore encore le rendement de la réaction. Nous avons choisi de tester la réaction avec 10 mol% de Cu(MeCN)₄OTf. Dans ces conditions, le rendement que nous obtenons est de 92 % en 20 heures de réaction. La réaction est toujours sélective (Figure 3-42, entrée 7).

Nous avons passé en revue différents contre-ions pour ce type de catalyseur (Figure 3-42, entrées 8 à 10). 10 mol% de Cu(MeCN)₄NTf₂ ont permis d'obtenir 96 % de **3.29** en 2.5

heures. Lorsque l'on diminue la charge de catalyseur à 4 mol%, le rendement est aussi bon (98 %) et le temps de réaction est de 8 heures. Ce temps est raisonnable pour la réaction que nous souhaitons réaliser. Nous avons donc choisi de garder ces conditions pour notre étude.

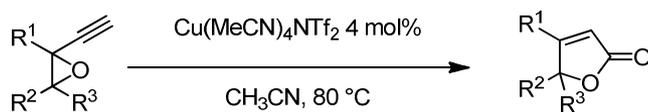
Après avoir optimisé les conditions réactionnelles, nous avons étudié l'étendue de la réaction.

3.4.3 Etude de l'étendue de la réaction

De nombreuses substitutions différentes de l'époxyde sont tolérées par la réaction. L'époxyde peut être terminal ($R^2, R^3 = H$). Dans ce cas, il porte une double substitution sur l'autre atome de carbone. Outre l'alcyne, ce carbone peut porter un groupement aromatique (Figure 3-43, entrées 4 à 8) diversement substitué.

L'époxyde peut également être substitué par deux ou trois groupements autres que l'alcyne sans que la réaction ne perde de son efficacité. La réaction tolère des groupements aromatiques ou aliphatiques, cycliques ou acycliques. En présence de groupements fonctionnels communs, le substrat réagit de la même manière. C'est notamment le cas en présence d'un motif amide (entrée 2), ester (entrée 10), éther silylé (entrée 11) ou d'un alcool (entrée 9).

Il est intéressant de noter que les isomères *cis* et *trans* de l'époxyde réagissent à la même vitesse dans la plupart des cas. Seule la conversion de l'isomère *cis* de *tBuNTsPh* est notablement plus rapide que celle de l'isomère *trans*. La première prend 4 heures alors qu'une conversion complète de l'isomère *trans* nécessite 8 heures de réaction.



entrée	substrat	temps	rendement	produit	entrée	substrat	R	temps	rendement	produit
1		8 h	72 %		6		H	1 h	91 %	
2		1 h	61 %		7		Ph	0.5 h	72 %	
3		3 h	53 %		8		Br	1 h	92 %	
4		8 h	71 %		9		H	5 h	65 %	
5		4 h	80 %		10		Piv	3.5 h	63 %	
					11		TIPS	5 h	80 %	
					12			8 h	86 %	

Figure 3-43 : Etendue de la réaction de cyclisation oxydante des époxydes propargyliques

Si l'on considère un substrat qui porte un motif époxyde propargylique et un autre alcyne, la réaction sera complètement sélective de la transformation de l'époxyde propargylique en lactone α - β insaturée (Figure 3-44, entrée 1). C'est également le cas si le substrat de départ comporte un époxyde autre que celui du motif propargylique (Figure 3-44, entrée 2).

Un substrat qui porte deux motifs époxydes propargyliques réagira deux fois pour former la double lactone avec un bon rendement de 62 % en 2.5 heures (Figure 3-44, entrée 3).

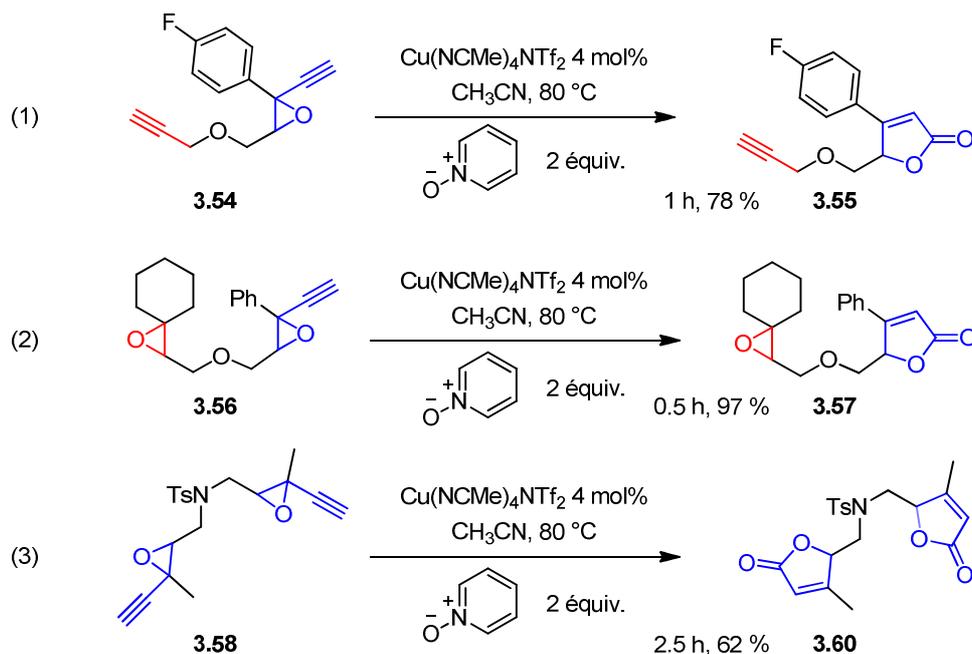


Figure 3-44 : Etude de la compétition entre groupements similaires

3.4.4 Proposition de mécanisme

La formation des lactones α - β insaturées de type **3.29** à partir des époxydes propargyliques correspondants permet de mettre en évidence une nouvelle réactivité des oxydants de types *N*-oxydes de pyridine en catalyse électrophile.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, dans les réactions de catalyse oxydante d'alcynes catalysées par l'or, l'oxydation avait lieu sur le carbone substitué de l'alcyne alors que l'addition nucléophile portait sur le carbone terminal de l'alcyne. Les deux carbones de la triple liaison étaient donc fonctionnalisés. Au contraire, dans notre étude, c'est le même carbone qui est oxydé et qui subit l'addition nucléophile. Seul le carbone terminal de l'alcyne est fonctionnalisé. Un mécanisme peut être proposé pour rationaliser ces observations.

Le complexe électrophile de cuivre est à la fois oxophile et carbophile. Il peut donc complexer l'époxyde mais également activer l'alcyne. Quand ces deux fonctionnalités sont activées en même temps, l'addition de l'oxyde de pyridine est favorisée. La présence d'un groupement partant en position propargylique permet l'oxydation en position terminale de l'alcyne activé. Cette réaction forme un intermédiaire allénoxyridinium **3.62**. Cet espèce est activée par le catalyseur de cuivre(I) qui peut se complexer à la fois à l'atome d'oxygène de l'alcoolate et à l'allène.²⁴³ Il peut être considéré sous deux formes limites selon le groupement qu'active le cuivre. Le complexe oxophile peut être lié uniquement à l'atome d'oxygène (**3.61**) ou activer l'allène (**3.63**). Dans cette dernière forme limite, l'atome

²⁴³ La double activation d'un allène et d'un hétéroatome a déjà été proposée dans des mécanismes réactionnels, voir notamment : Sai, M. ; Yorimitsu, H. ; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3294

d'oxygène est chargé négativement et donc très nucléophile. Il peut cycliser sur la position la plus électrophile de l'allène activé. L'élimination d'un atome d'hydrogène et la perte d'une molécule de pyridine permettent de former le groupement carbonyle. Une étape de protodémétallation fournit la lactone α - β insaturée **3.64**.

Dans ce mécanisme, la nature du complexe de cuivre qui catalyse effectivement les différentes étapes de la réaction n'est pas connue avec certitude. En effet, l'oxyde de pyridine et la pyridine formée au cours de la réaction sont des ligands potentiels pour les complexes de cuivre(I). De plus, la vitesse de réaction n'est pas linéaire. La réaction est accélérée au fur et à mesure de la consommation du substrat. Cela suggère un changement de l'espèce catalytique au cours de la réaction.

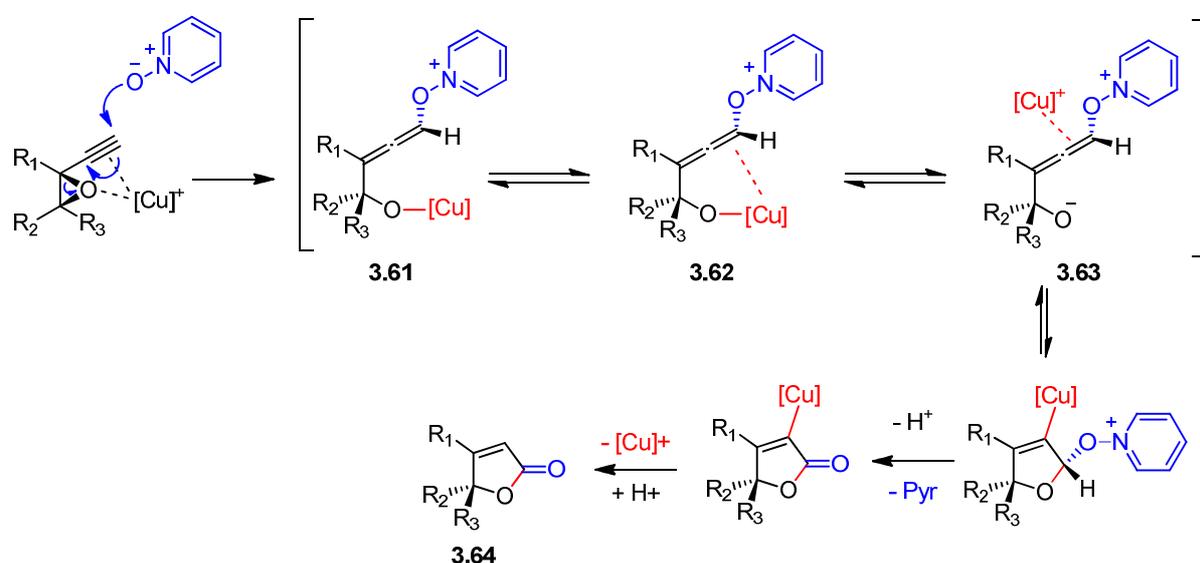


Figure 3-45 : Proposition de mécanisme pour la formation de lactones α - β insaturées

L'or(I) est nettement plus carbophile que le cuivre(I). Il activera donc majoritairement l'alcyne et ne favorisera donc pas l'addition de type S_N2' . Cela explique le manque de sélectivité de la réaction. Dans le cas des complexes d'argent(I), la sélectivité est la même qu'avec des complexes de cuivre. Un mécanisme similaire peut donc être appliqué à la catalyse par les sels d'argent(I).

3.5 Etude de la cyclisation oxydante des oxétanes propargyliques

Les docteurs Yann Odabachian et Søren Kramer ont donc montré qu'il était possible de réaliser la cyclisation oxydante d'époxydes propargyliques en utilisant un catalyseur de cuivre(I). En parallèle, nous avons étudié la réactivité des oxétanes propargyliques, substrats dont le cycle oxygéné a été agrandi d'un atome de carbone, dans les mêmes conditions.

3.5.1 Synthèse des oxétanes propargyliques

L'oxydation d'énynes 1,3 permettait une synthèse directe des époxydes propargyliques. La synthèse des oxétanes propargyliques s'est révélée beaucoup plus difficile. Nous avons choisi d'utiliser une voie de synthèse en quatre étapes pour les oxétanes aromatiques. Si les trois premières étapes étaient assez efficaces, nous n'avons pas réussi à obtenir de bons rendements pour la fermeture de l'oxétane.

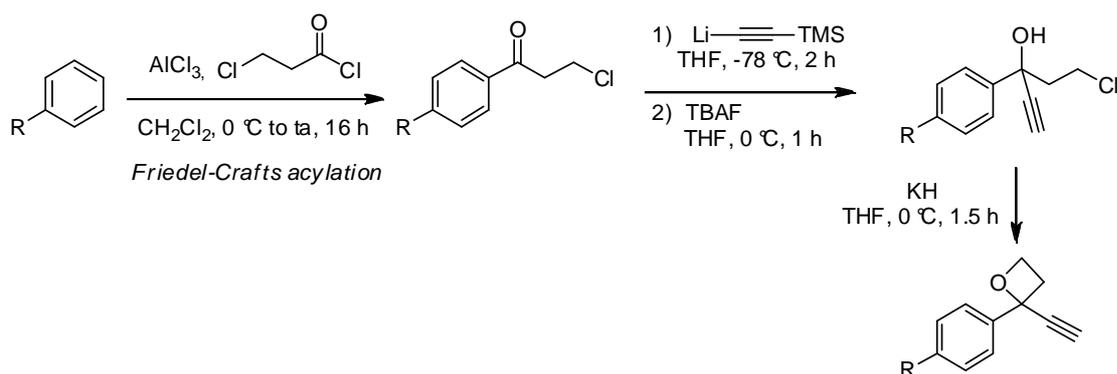


Figure 3-46 : Préparation des oxétanes propargyliques aromatiques

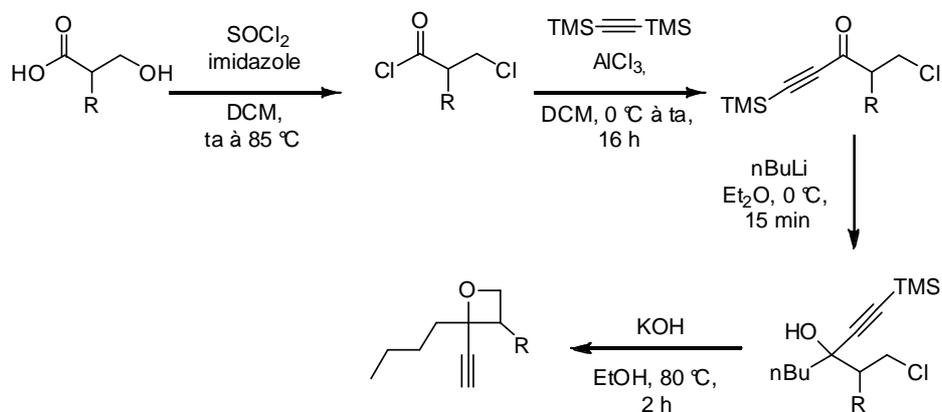


Figure 3-47 : Préparation des oxétanes propargyliques aliphatiques

La synthèse des oxétanes aliphatiques s'est révélée encore plus sensible. Une nouvelle fois, la fermeture de l'oxétane était capricieuse et a fourni les substrats avec de mauvais rendements.

Malgré les difficultés à obtenir les substrats, nous avons pu étudier leur réactivité dans les mêmes conditions de réaction que pour la catalyse oxydante des époxydes propargyliques.

3.5.2 Un substrat, deux produits

Lorsque nous avons mis l'oxétane propargylique **3.65** en présence de deux équivalents de *N*-oxyde de pyridine et de triflimide de tétraacétonitrilecuivre(I) dans l'acétonitrile au reflux, il a été rapidement oxydé. Cependant, nous n'avons pas obtenu sélectivement la lactone α - β insaturée, que nous désirions, de manière sélective (Figure 3-48). Deux produits ont été formés lors de cette réaction : la lactone cyclique α - β insaturée **3.66** et un furanaldéhyde inattendu **3.67** dans un rapport 1 pour 1,9.

Ces deux produits peuvent provenir du même intermédiaire allénoxy pyridinium **3.68**. La lactone **3.66** résulte du même mécanisme d'addition nucléophile sur cet intermédiaire que celui que nous avons décrit dans le cas des époxydes propargyliques. Le furanaldéhyde **3.67** pourrait, lui, provenir d'une addition nucléophile sur le carbone central de l'allénoxy pyridinium intermédiaire. Cette addition permettrait bien la formation d'un cycle à 5 chaînons.

Dans les deux cas, l'oxydation a bien lieu sur le carbone terminal de l'alcyne, selon le mécanisme que nous avons explicité auparavant (Figure 3-45).

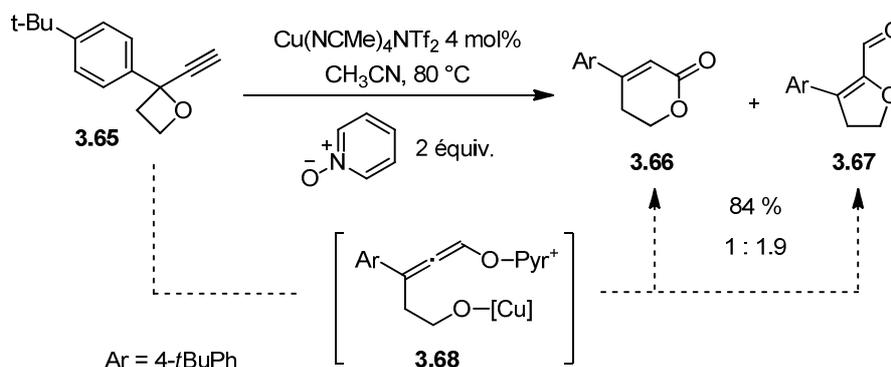


Figure 3-48 : Mise en évidence de la réactivité particulière des oxétanes propargyliques

3.5.3 Recherche de conditions de formation sélective de chaque produit

Nous avons essayé de trouver des conditions particulières de réaction qui nous permettraient d'obtenir sélectivement l'un ou l'autre de ces produits. Tout d'abord, nous

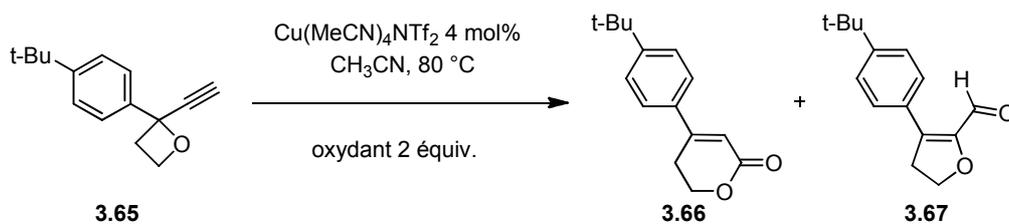
avons changé le catalyseur de cuivre(I). Nous avons remarqué que, dans le cas des époxydes propargyliques, l'utilisation d'un sel d'argent(I) permettait l'oxydation sélective de la position terminale de l'alcyne. Nous avons donc placé le substrat **3.65** et le *N*-oxyde de pyridine en présence de 10 mol% de AgNTf₂ dans l'acétonitrile. La réaction est tout aussi rapide et efficace mais forme une nouvelle fois un mélange des deux produits observés précédemment (Figure 3-49, entrée 4). Le rapport entre les deux produits est toutefois modifié puisque la lactone α - β insaturée est légèrement majoritaire (1,1 : 1).

Nous avons donc décidé de jouer sur le dernier paramètre que nous n'avons pas fait varier lors de l'optimisation des conditions de réaction dans le cas des oxiranes propargyliques : la nature de l'oxydant (Figure 3-42).

Dans le cas de réactions d'oxydation d'alcyne catalysées à l'or, Zhang *et coll.* ont montré que l'utilisation de *N*-oxydes de pyridines diversement fonctionnalisés pouvait avoir une influence sur l'efficacité de la réaction.²⁴⁴ En s'inspirant de leurs résultats, nous avons testé l'utilisation de deux *N*-oxydes de pyridine de nature électronique différente.

Le *N*-oxyde de 4-méthoxypyridine est riche en électrons et donc plus nucléophile et le *N*-oxyde de 3-bromopyridine qui est moins nucléophile à cause de l'atome de brome en position *mé*ta de l'atome d'azote. Chacune des deux réactions de catalyse que nous avons réalisée en utilisant ces *N*-oxydes de pyridine a formé sélectivement un produit. Quand l'oxydant est le *N*-oxyde de 4-méthoxypyridine, la lactone α - β insaturée **3.66** est obtenue avec un rendement de 74 % en 3 heures (Figure 3-49, entrée 3). Aucune trace du furanaldéhyde n'est observée par RMN 1H du milieu réactionnel. Si l'on utilise l'oxyde de 3-bromopyridine, la sélectivité est également totale mais le produit formé n'est pas la lactone. La réaction fournit le furanaldéhyde **3.67** uniquement avec un rendement de 85 % en 1 heure de réaction (Figure 3-49, entrée 2). Les mêmes réactions catalysées par AgNTf₂ sont moins sélectives (Figure 3-49, entrées 5 et 6).

²⁴⁴ a) Wu, J. ; Cui, X. ; Chen, L. ; Jiang, G. ; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13888; b) Ye, L. ; Cui, L. ; Zhang, G. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258; c) Ye, L. ; He, W. ; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550.



entrée	catalyseur	oxydant	temps	3.66 : 3.67	rendement global
1	$\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{NTf}_2$	O1	1.5 h	1 : 1.9	84%
2		O2	1 h	0 : 1	85%
3		O3	3 h	1 : 0	74%
4	AgNTf_2	O1	2.5 h	1.1 : 1	81%
5		O2	2 h	1 : 6	87%
6		O3	4 h	19 : 1	80%

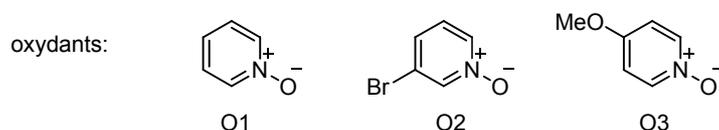


Figure 3-49 : Choix de l'oxydant pour la catalyse oxydante des oxétanes propargyliques

La différence de réactivité des deux oxydants peut être expliquée par la différence de nature électronique de ces deux *N*-oxydes de pyridines (Figure 3-50).

Le groupement méthoxy en position para de l'atome d'azote permet de délocaliser la charge cationique portée par l'atome d'azote sur tout le noyau aromatique. L'atome d'azote est donc moins électrodéficient. Ce changement électronique permet d'augmenter l'électrophilie du carbone de l'allène qui a été oxydé. L'addition nucléophile de l'alcoolate sur ce carbone est donc favorisée. La pyridine est un moins bon groupe partant dans ce cas. La lactone α - β insaturée est donc formée en deux étapes distinctes à partir de l'allénoxy-pyridinium intermédiaire. La cyclisation et l'élimination de la molécule de pyridine ne sont pas concertées.

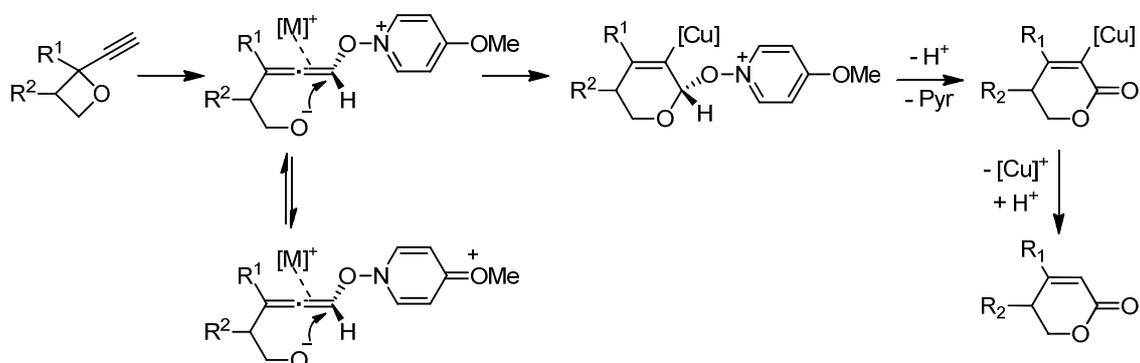
Un atome de brome en position *mé*ta de l'atome d'azote a une influence électronique très différente. Le noyau pyridine devient un meilleur groupe partant sous l'effet électro-attracteur de l'atome de brome. La cyclisation de type 5-*exo-dig* est donc favorisée par la perte concertée de la molécule de pyridine. L'électrophilie du carbone central de l'allène est donc augmentée par le caractère électro-attracteur de l'atome de brome porté par l'oxyde de pyridine.

L'atome central d'un allène n'est pas la position la plus électrophile de ce motif. Les additions de nucléophiles oxygénés sur les atomes centraux des allènes sont rares dans la littérature.²⁴⁵ La formation du furanaldéhyde **3.67** est donc particulièrement intéressante.

²⁴⁵ Pour des exemples choisis, voir: a) Van der Puy, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6466; b) Heaney, F.; Kelly, B. M.; Bourke, S.; Rooney, O.; Cunningham, D.; McArdle, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 143; c) Roedig, A.;

Elle montre qu'il est possible de modifier la nature électronique des atomes de carbone d'un allène en modifiant celle des groupements partant qu'il porte.

Stabilisation de la charge positive sur le cycle aromatique



Augmentation de la fugacité de la pyridine

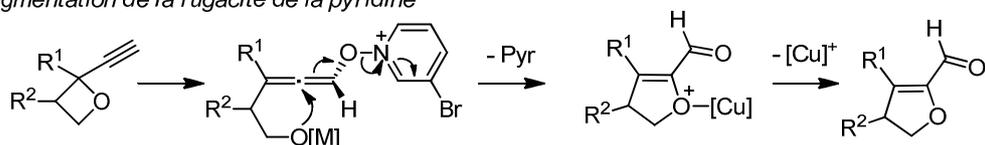


Figure 3-50 : Mécanismes de la cyclisation

Nous avons bien évidemment essayé de faire réagir un époxyde propargylique en présence du catalyseur de cuivre(I) et de *N*-oxyde de 3-bromopyridine afin de voir s'il était possible d'obtenir l'oxétanaldéhyde correspondant. Cette réaction ne s'est soldée que par la formation de la lactone α - β insaturée que nous avons déjà obtenue avec le *N*-oxyde de pyridine.

Une fois que nous possédions ces conditions sélectives de formation des deux produits de cyclisation oxydante des oxétanes propargyliques, nous avons pu tester ces conditions sur différents oxétanes propargyliques. Nous avons utilisé les voies de synthèse décrites auparavant pour former les substrats

3.5.4 Synthèse de quelques lactones et furanaldéhydes par catalyse oxydante d'oxétanes propargyliques

Des oxétanes propargyliques aromatiques ont d'abord été synthétisés. Le cycle à 4 chaînons porte un noyau aromatique et un alcyne sur le même carbone. Les deux autres carbones ne portent que des protons. Dans ce cas, il est possible de substituer le noyau aromatique par

Ritschel, W. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3324; d) Marx, V. M.; Stoddard, R. L.; Heverly-Coulson, G. S.; Burnell, D. J. *Chem.Eur. J.* **2011**, *29*, 8098.

un groupement tertibutyle (Figure 3-49), un autre noyau aromatique ou des atomes d'halogène. Si l'on utilise l'oxyde de 4-méthoxypyridine comme oxydant, on forme donc la lactone avec de bons rendements compris entre 73 et 89 %. Avec l'oxyde de 3-bromopyridine, on obtient les furanaldéhydes **3.77** à **3.79** avec des rendements comparables de 79 à 88 %.

Si un autre carbone de l'oxétane porte un groupement méthyle, de la même manière, on obtient la lactone **3.76** avec un rendement de 71 % et le furanaldéhyde **3.80** avec un rendement de 72 %.

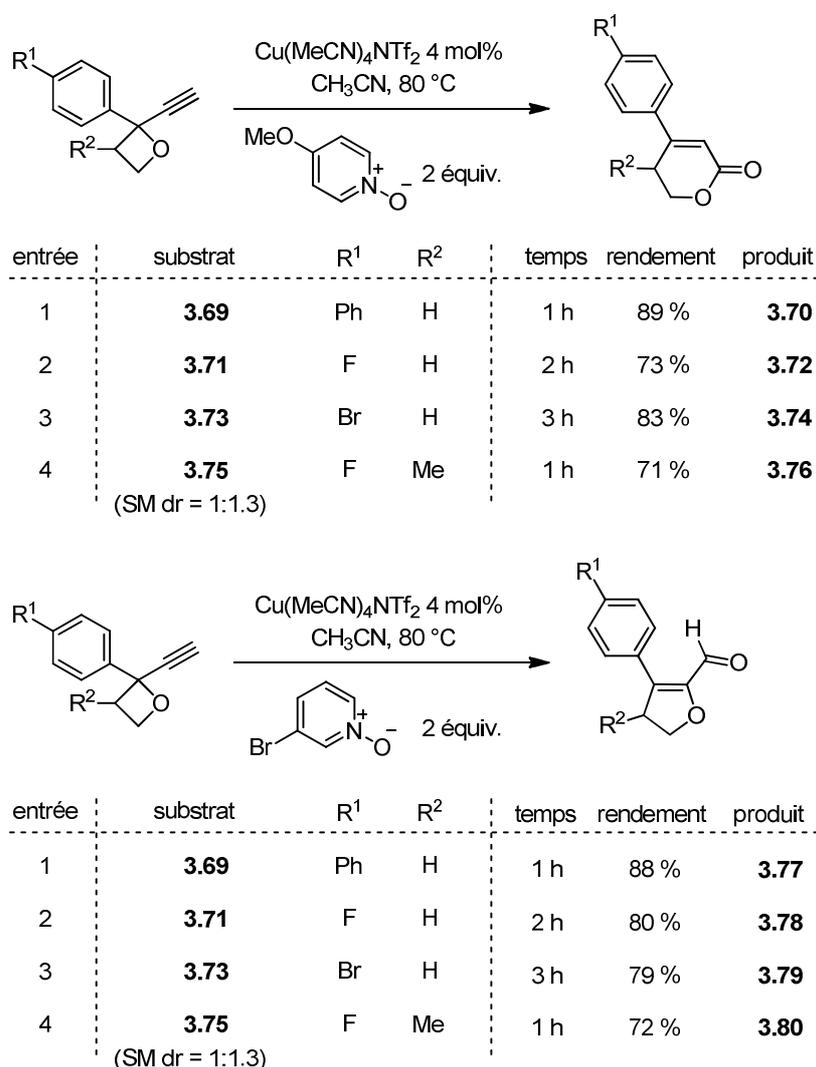


Figure 3-51 : Cyclisation oxydante d'oxétanes propargyliques aromatiques

Dans le cas où les oxétanes ne sont pas substitués par un noyau aromatique mais par un groupement alkyle sur l'atome de carbone qui porte l'alcyne, les résultats sont différents. Les lactones **3.82** et **3.84** sont formées avec de bons rendements lorsque l'on utilise l'oxyde de 4-méthoxypyridine. Par contre, de manière surprenante, il n'est pas possible d'obtenir les

furanaldéhydes correspondants si l'on change l'oxydant. Il est possible que l'atome central de l'allénoxyridinium intermédiaire ne soit pas suffisamment électrophile dans ce cas.

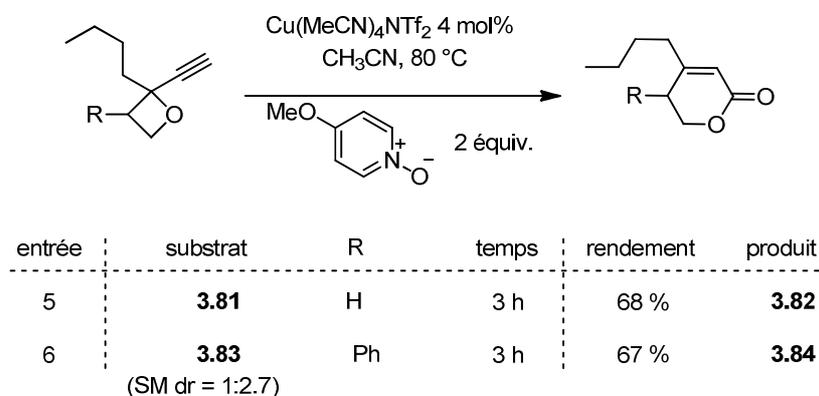


Figure 3-52 : Formation de lactones par cyclisation d'oxétanes propargyliques non aromatiques

3.5.5 Bilan de l'étude menée

En étudiant la réactivité des oxétanes propargyliques, nous avons simplement ajouté un atome de carbone au cycle oxygéné présent dans les oxiranes propargyliques. Cela nous a permis de mettre en évidence une nouvelle réactivité des substrats.

En effet, la cyclisation oxidative des oxiranes propargyliques ne fournit qu'un seul produit issu d'une cyclisation de type 5-*endo-dig* sur le carbone terminal de l'allénoxyridinium intermédiaire. Lorsque l'on place les oxétanes propargyliques dans les mêmes conditions réactionnelles, on peut former deux produits. La lactone à 6 chaînons est issue du même mécanisme de cyclisation de type *endo* que nous avons décrit avec les époxydes mais dans la version 6-*endo-dig*. Le furanaldéhyde est issu d'une cyclisation de type 5-*exo-dig* sur le carbone central de l'allénoxyridinium intermédiaire.

Si l'on n'observe pas la formation d'aldéhydes par cyclisation de type *endo* à partir des époxydes propargyliques, c'est certainement parce que cette cyclisation est plus difficile car elle engendrerait la formation d'un cycle à 4 chaînons.

Nous avons donc étendu notre étude aux cycles oxygénés propargyliques qui comportent un atome de carbone supplémentaire : les tétrahydrofuranes.

3.5.6 Extension de la méthode aux tétrahydrofuranes propargyliques

Nous avons synthétisé le substrat **3.85** en suivant la même voie de synthèse que celle des oxétanes aromatiques et propargyliques (Figure 3-46, page 189).

Quand on place ce substrat dans les conditions de réactions optimales que nous avons choisies, celui-ci ne réagit pas, quel que soit l'oxydant utilisé. Il n'est pas étonnant que le tétrahydrofurane propargylique soit moins réactif que l'oxétane dans les mêmes conditions. Le cycle à 5 chaînons du tétrahydrofurane est beaucoup plus stable. Le groupement présent en position propargylique n'est donc plus vraiment un groupe partant comme nous le souhaitons. Pour être efficace, la réaction doit donc être catalysée par un métal plus électrophile qui activera d'autant plus l'alcyne. Comme l'addition de l'oxyde de pyridine est réversible, la réaction sera facilitée si le produit de cyclisation est plus stable que le tétrahydrofurane de départ.

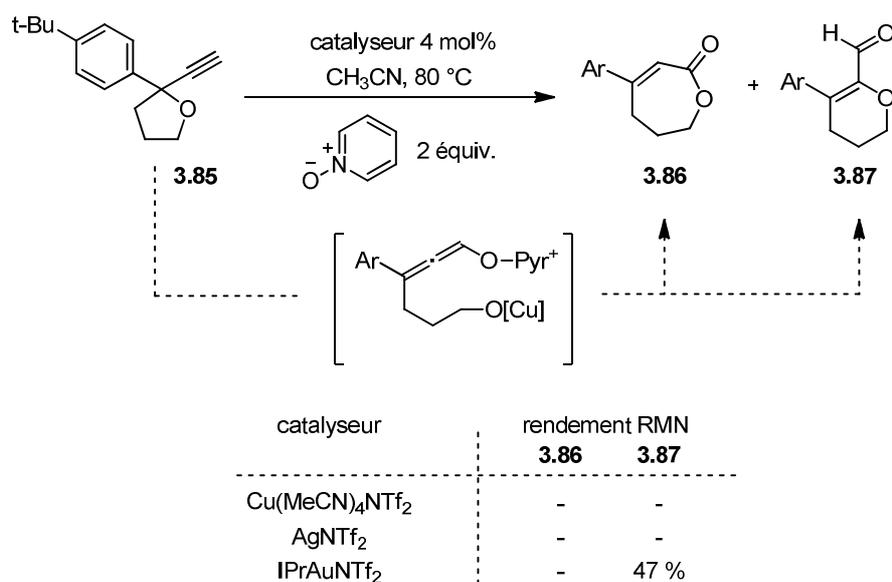


Figure 3-53 : Cyclisation oxydante de tétrahydrofuranes propargyliques

Nous avons vu que lorsque l'on changeait le catalyseur pour un sel d'argent, l'efficacité de la réaction était semblable dans le cas de substrats avec un cycle plus petit. Nous avons donc essayé de faire réagir le tétrahydrofurane propargylique **3.85** en présence d'AgNTf₂. Cette fois encore, le substrat n'est pas réactif. Lorsqu'on active l'alcyne de **3.85** par un catalyseur carbénique d'or(I), on observe la transformation du substrat en aldéhyde **3.87**. La conversion est rapide mais le rendement RMN de la réaction n'est que de 47 %. En effet, une grande partie du substrat se dégrade dans les conditions de réaction. Quel que soit l'oxydant utilisé, un seul produit est observé. La triple liaison du substrat est oxydée en position terminale. L'addition nucléophile sur l'allénoxyypyridinium intermédiaire a lieu sur le carbone central de l'allène. La cyclisation de type *7-endo-dig* est défavorisée par rapport à la cyclisation de type *6-exo-dig*. Aucune trace de lactone α - β insaturée **3.86** n'est donc observée.

3.6 Conclusion

Une méthode efficace de cyclisation oxydante des époxydes propargyliques a été développée dans notre équipe. A la suite de cette étude, nous nous sommes intéressés à la réactivité des oxétanes propargyliques. Nous avons montré que ces substrats peuvent être oxydés en présence d'un catalyseur de cuivre(I) et de *N*-oxyde de pyridine en position terminale de l'alcyne. Une divergence intéressante de l'évolution de l'intermédiaire formé en fonction de la richesse de l'oxydant utilisé nous a permis de synthétiser sélectivement des lactones α - β -insaturées et des furanaldéhydes avec de bons rendements. Cette méthode ne peut malheureusement pas être étendue aux tétrahydrofuranes propargyliques qui sont trop peu réactifs.

Notre étude ne s'est intéressée qu'aux substrats qui comportent un cycle oxygéné en position propargylique. Une étude de la cyclisation oxydative en présence de *N*-oxyde de pyridine d'aziridines propargyliques et d'azétidines propargyliques pourrait permettre la synthèse de cycles azotés sur le même principe que celui que nous avons développé (Figure 3-54). En effet, ces substrats sont enclins à subir une addition nucléophile de type S_N2' comme l'ont montré Pale et son équipe.^{239, 246}

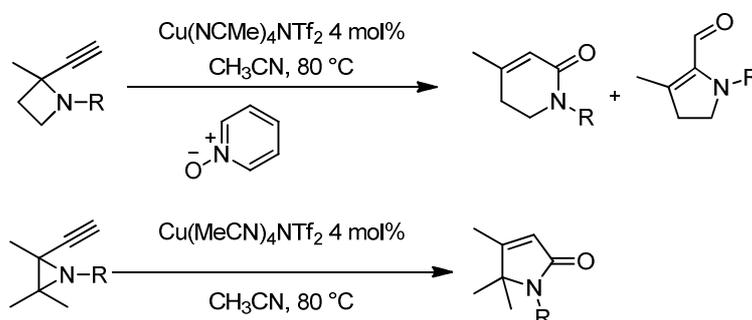


Figure 3-54 : Cyclisation oxydante d'aziridines propargyliques

L'utilisation d'oxydants intramoléculaires, comme des *N*-oxydes d'amines ou des sulfoxydes peut également être envisagée. La compétition entre les deux nucléophiles présents dans l'intermédiaire formé par l'addition oxydante permettrait de former différents produits.

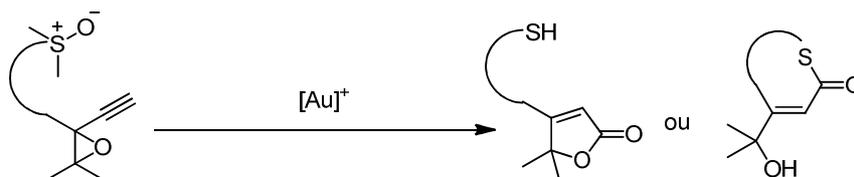


Figure 3-55 : Cyclisation oxydante de sulfoxydes sur des époxydes propargyliques

²⁴⁶ Kern, N. ; Hoffmann, M. ; Blanc, A. ; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*,836.