

Schéma 23

Les couplages présentés jusqu'à maintenant avaient tous en commun d'être catalysés par du palladium. L'excellente réactivité de ce métal en fait en effet un catalyseur de choix pour les réactions de couplage. Cependant l'utilisation du palladium est limitée par son coût, sa rareté et sa toxicité. Les chimistes organiciens ont donc essayé de remplacer le palladium par d'autres métaux pour réaliser des réactions de couplage, et obtenir en particulier des diènes conjugués.

## Couplages catalysés par d'autres métaux de transition

### III.1. Catalyse par du cuivre

#### III.1.1. Couplage de Liebeskind

##### III.1.1.1. Présentation du couplage

Le couplage de Liebeskind est une méthode de couplage permettant de former des polyènes conjugués **B55** par réaction d'un iodure vinylique **B53** avec un vinylstannane **B54** en présence de thiophénecarboxylate de cuivre (CuTC). Ce couplage s'effectue généralement dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) (Schéma 24).<sup>42</sup>

<sup>42</sup> Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748–2749.



Schéma 24

### III.1.1.2. Mécanisme

Pour expliquer la formation du produit de couplage, deux mécanismes possibles ont été proposés, l'ordre des deux premières étapes n'ayant pas été établi. Dans le premier mécanisme envisagé, la réaction commence par l'addition oxydante du thiophénecarboxylate de cuivre dans la liaison C-I de **B53** pour former l'espèce de Cu(III) **I-1**. Une étape de transmétallation a lieu entre le stannane **B54** et **I-1** pour conduire à l'iodure de bis-vinyl-Cu(III) **I-2** et à la précipitation du thiophénecarboxylate de tributylstannane et une étape d'élimination réductrice conduit au diène conjugué **B55**.

Dans l'autre mécanisme proposé, l'ordre des deux premières étapes est inversé : la première étape est la transmétallation du vinylstannane **B54** par le cuivre pour conduire au vinylcuivre(I) **I-3**. L'addition oxydante de **I-3** dans la liaison C-I de l'iodure vinylique **B53** conduit alors à l'intermédiaire commun **I-2** qui subit une élimination réductrice.

Il est important de noter que quel que soit le mécanisme retenu, la réaction n'est pas catalytique puisque le CuTC n'est pas régénéré au cours du processus. Par conséquent, lorsqu'un couplage de Liebeskind est réalisé, le cuivre est toujours utilisé en quantité sur-stœchiométrique (Schéma 25).<sup>42</sup>

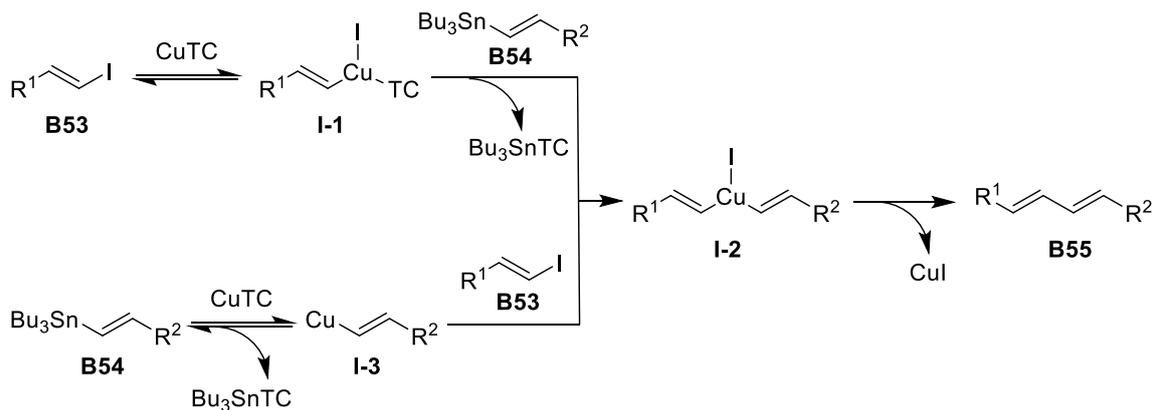


Schéma 25

**III.1.1.3. Couplage intermoléculaire**

• Synthèse de l'hirsutellone B

Nicolaou *et al.*<sup>43</sup> ont utilisé un couplage de Liebeskind dans leur synthèse totale de l'hirsutellone B, un antibactérien actif contre *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>44</sup> Lorsque l'iodure vinylique **B56** est mis en réaction avec le diénylstannane **B57** (2 équiv), en présence de trois équivalents de CuTC, le triène **B58** a été isolé avec un rendement de 70%. Il faut noter que la sélectivité de la réaction n'est pas totale et un mélange 5/1 des isomères (*Z,E,E*) et (*E,E,E*) a été obtenu. Le triène **B58** est un précurseur de l'hirsutellone B, car une séquence ouverture d'époxyde/réaction de Diels-Alder intramoléculaire permet d'obtenir le motif tricyclique de cette molécule (Schéma 26).<sup>43</sup>

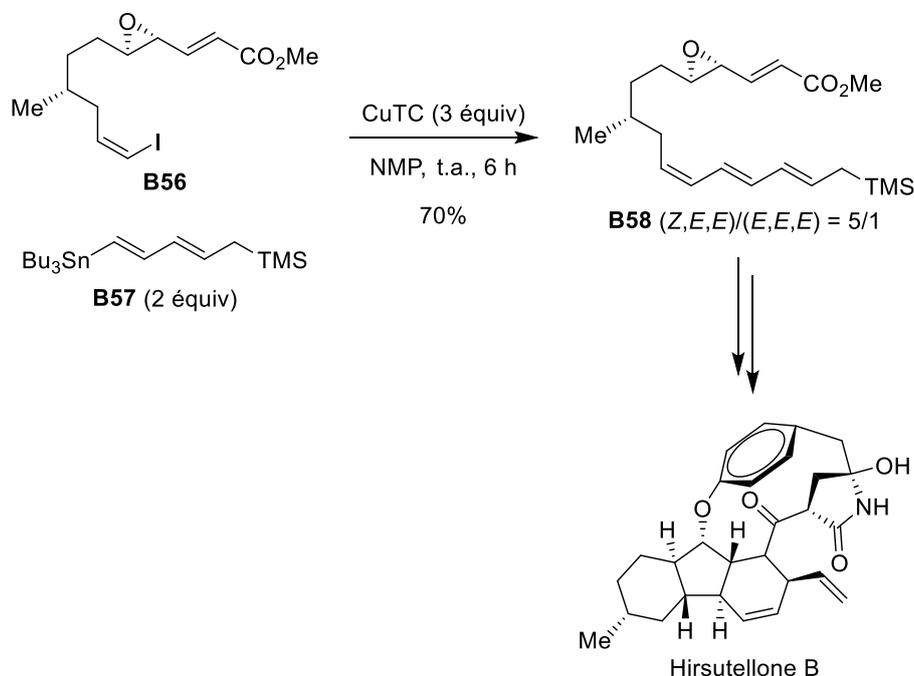


Schéma 26

• Synthèse du composé PM050489

Un autre couplage de Liebeskind a été utilisé en fin de synthèse lors de la préparation du PM050489 par l'équipe de C. Cuevas.<sup>45</sup> La réaction de l'iodure diénique **B59** (1,2 équiv) avec le vinylstannane **B60** en présence de CuTC (1,5 équiv) dans la NMP à 0 °C, pendant

<sup>43</sup> Nicolaou, K. C.; Sarlah, D.; Wu, T. R.; Zhan, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6870–6874.

<sup>44</sup> Isaka, M.; Rugseree, N.; Maithip, P.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Thebtaranonth, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5577–5583.

<sup>45</sup> Martín, M. J.; Coello, L.; Fernández, R.; Reyes, F.; Rodríguez, A.; Murcia, C.; Garranzo, M.; Mateo, C.; Sánchez-Sancho, F.; Bueno, S.; de Eguilior, C.; Francesch, A.; Munt, S.; Cuevas, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10164–10171.

45 min, a permis l'obtention du triène **B61** de configuration (*Z,Z,E*) avec un rendement de 66%. On peut noter que ce couplage est chimiosélectif des iodures vinyliques puisque seul l'iode vinylique semble réagir lorsqu'un chlorure vinylique est présent comme dans le cas **B60**. Les auteurs ne rapportent pas la formation du produit d'homocouplage de **B60** (Schéma 27).<sup>45</sup>

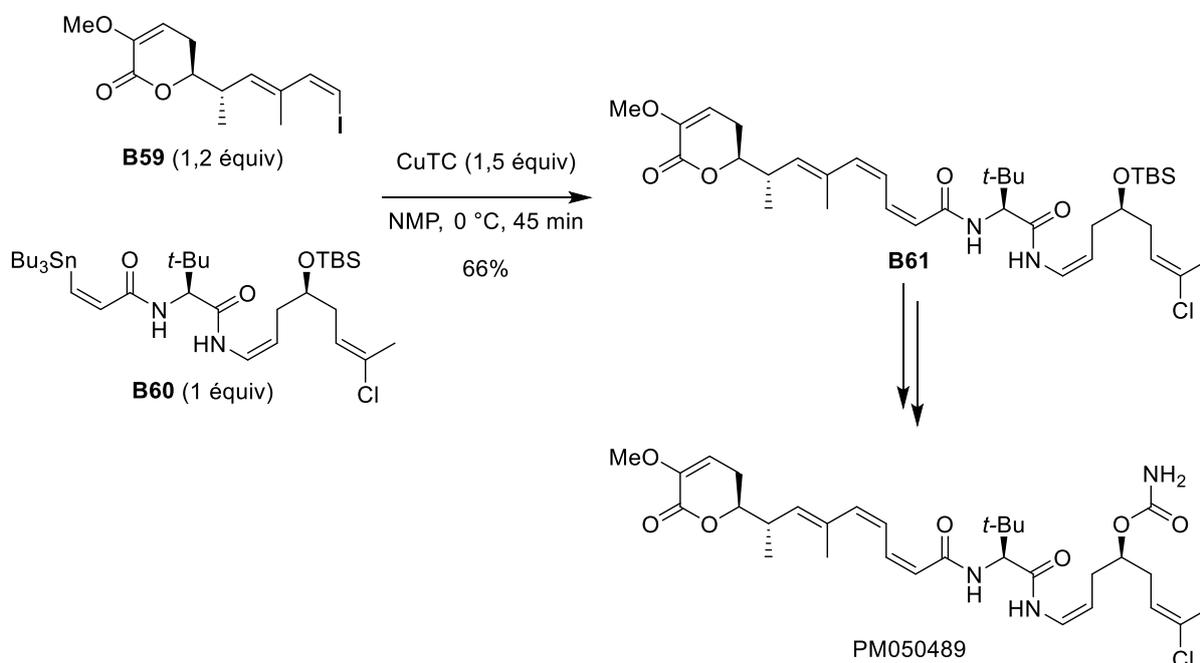


Schéma 27

### III.1.2. Couplage réducteur d'ényne intramoléculaire

- Synthèse de l'oxymidine II

Une formation intéressante de triènes par un couplage catalysé au cuivre a été présentée par Georg *et al.* au cours de la synthèse de l'oxymidine II.<sup>46</sup> Lorsque le composé **B62** a été traité dans les conditions de Castro-Stephens<sup>47</sup> [CuI (33 mol %), PPh<sub>3</sub> (1 équivalent), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,45 équivalent), HCO<sub>2</sub>Na (3,2 équivalent), DMF, 120 °C, 2 h], le triène **B63**, précurseur de l'oxymidine II,<sup>26</sup> a été obtenu avec 67% de rendement. La formation de ce triène peut s'expliquer par la formation du 1,5-diène-3-yne **I-4** (produit de couplage de Castro-Stephens)<sup>47</sup> dont la triple liaison a été activée par le cuivre. Cet atome de cuivre est ligandé par un ion formiate et après décarbonylation, l'hydure de cuivre **I-5** est obtenu. Une hydroméallation conduit au vinylcuivre **I-6** qui après hydrolyse fournit le composé **B63** avec un rendement de 67%.

<sup>46</sup> Schneider, C. M.; Khownium, K.; Li, W.; Spletstoser, J. T.; Haack, T.; Georg, G. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7855–7857.

<sup>47</sup> (a) Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2163. (b) Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315.

Le bilan de cette réaction est donc un couplage ène-yne intramoléculaire suivi de la réduction partielle de la triple liaison par un hydruure de cuivre formé *in situ* (Schéma 28).

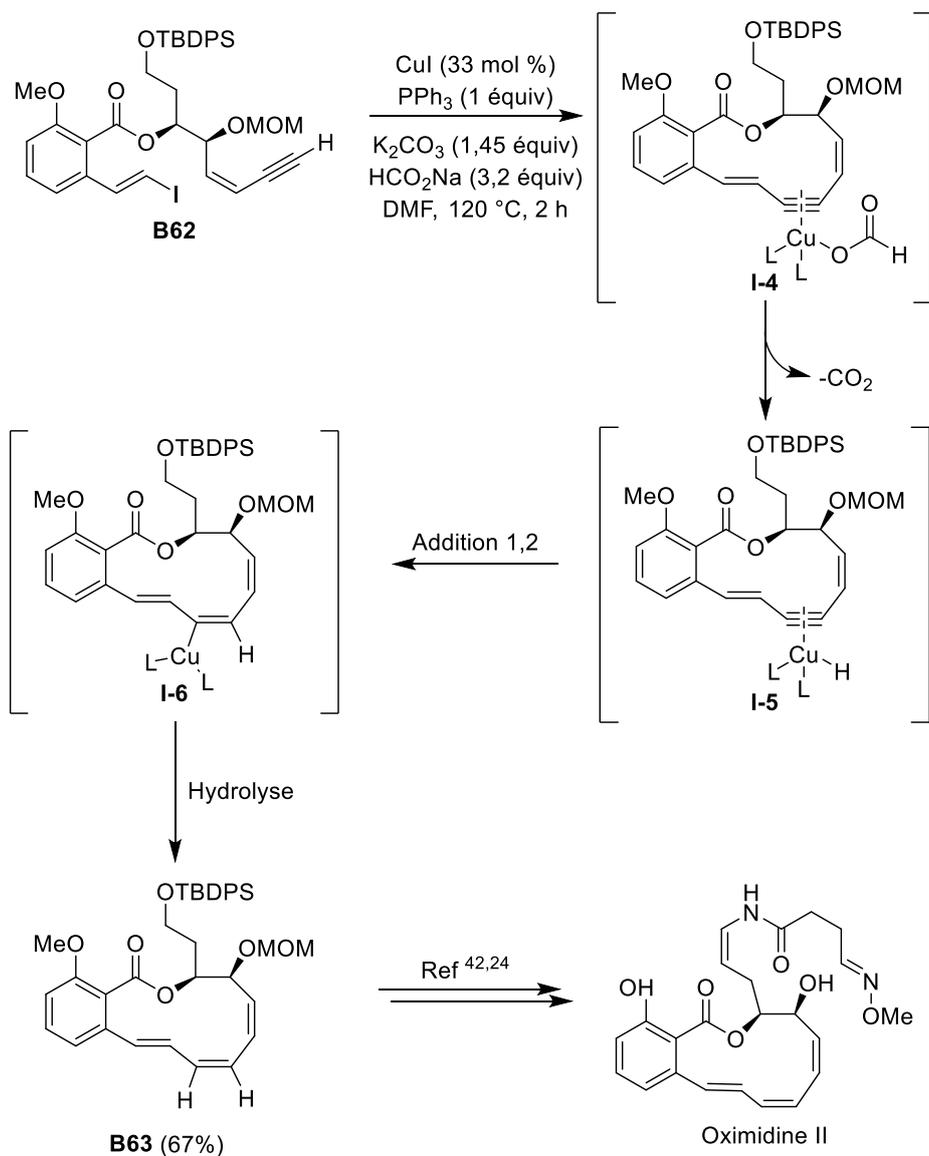


Schéma 28

## III.2. Catalyse par le ruthénium

### III.2.1. Présentation de la réaction de métathèse d'oléfines

La métathèse d'oléfines catalysée par les métaux de transition est, à ce jour, l'une des méthodes les plus puissantes pour créer des doubles liaisons carbone-carbone en synthèse

organique.<sup>48</sup> La métathèse d'oléfines est une réaction de réarrangement d'oléfines **B64** et **B65**, autour de leurs doubles liaisons, catalysée par des carbènes métalliques **B66** (Schéma 29).

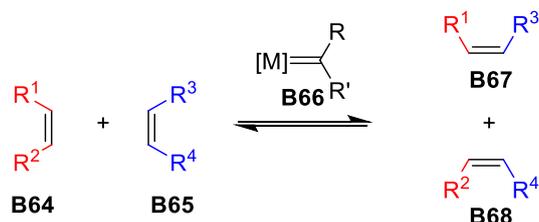


Schéma 29

Il faut noter que le réarrangement des doubles liaisons est statistique et peut donc conduire à un mélange de produits. Pour améliorer le contrôle de la réaction, les chimistes organiciens cherchent généralement à obtenir un composé **B68** volatil (éthylène, propène...) de manière à déplacer l'équilibre vers la formation du produit désiré et jouent sur les différences de réactivité des oléfines. La réactivité des oléfines est notamment déterminée par leur degré de substitution (plus une double liaison sera substituée moins elle sera réactive) et leur richesse électronique.<sup>49</sup>

On distingue trois principales classes de réaction de métathèse utilisées en synthèse organique : les métathèses croisées (CM) (Schéma 30, éq 1), les métathèses cyclisantes (RCM) (Schéma 30, éq 2) et les ouvertures de cycles par métathèse (ROM) (Schéma 30, éq 3).

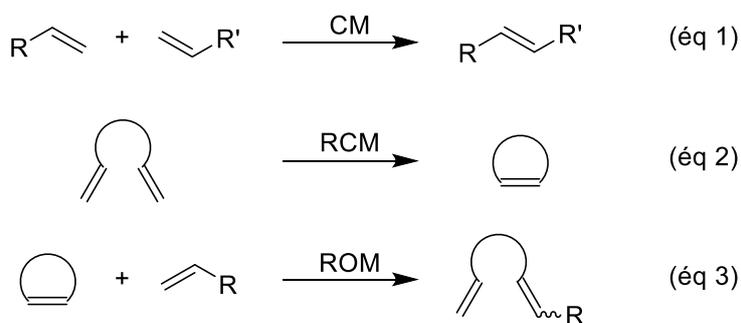


Schéma 30

<sup>48</sup> Pour des revues sur l'utilisation de réactions de métathèse en synthèse totale, voir : (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527. (b) *Metathesis in natural product synthesis*; Cossy, J.; Arseniyadis, S.; Meyer, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010.

<sup>49</sup> Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.

Le métal le plus utilisé pour la catalyse est le ruthénium dont des carbènes stables ont été synthétisés (catalyseurs de Grubbs, Hoveyda-Grubbs...), mais il existe aussi des catalyseurs à base de molybdène, de tungstène, de tantale, de rhénium ou encore de nickel.<sup>50</sup>

#### III.2.2. Mécanisme

Le mécanisme de la réaction de métathèse (présenté ici pour des oléfines terminales par souci de simplicité) commence par une électrocyclisation [2+2] entre le carbène métallique et une oléfine. Le métallacycle formé subit une rétro-addition [2+2] pour former un nouveau carbène et libérer une molécule d'éthylène. Une deuxième séquence addition/rétro-addition a lieu avec le deuxième alcène pour former le produit de métathèse croisée et régénérer le carbène métallique (Schéma 31).<sup>51</sup>

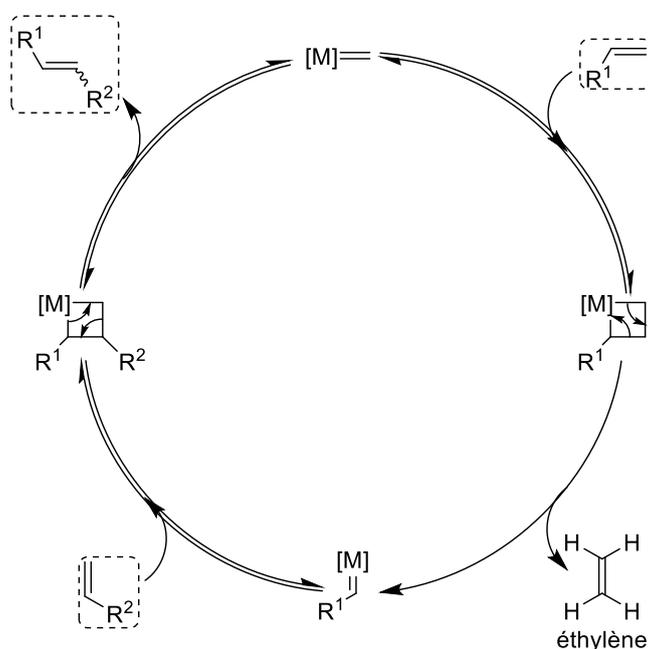


Schéma 31

Les seuls exemples de formation de triènes conjugués par réaction de métathèse décrits, à notre connaissance dans la bibliographie, sont des réactions de métathèses cyclisantes (RCM).

<sup>50</sup> (a) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012–3043. (b) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7117–7140.

<sup>51</sup> Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, 141, 161–176.

### III.2.3. Formation de triène par métathèse cyclisante

L'équipe de Panek a montré l'efficacité d'une métathèse cyclisante entre deux motifs diéniques conjugués terminaux pour accéder au motif triénique du macrocycle commun aux cytotriénines A-D. Les cytotriénines sont des macrolactames naturels ayant montré une activité antitumorale en provoquant l'apoptose de cellules HL-60 de la leucémie.<sup>52</sup> En traitant le composé pentaénique **B69** avec le catalyseur de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération (**G-I**) ( $2 \times 10$  mol%) dans le dichlorométhane, le composé triénique conjugué **B70** est formé avec un rendement de 73%. Il est intéressant de noter que Panek *et al.* jouent ici sur la meilleure réactivité des oléfines terminales par rapport à celle des oléfines internes et sur le choix du catalyseur pour que la réaction soit chimiosélective ; les trois doubles liaisons disubstituées ne sont pas touchées (Schéma 32).<sup>53</sup> Cette stratégie de macrocyclisation a été appliquée avec succès par Hayashi *et al.*<sup>54a</sup> et par Krische *et al.*<sup>54b</sup> à la synthèse totale de la cytotriénine A.

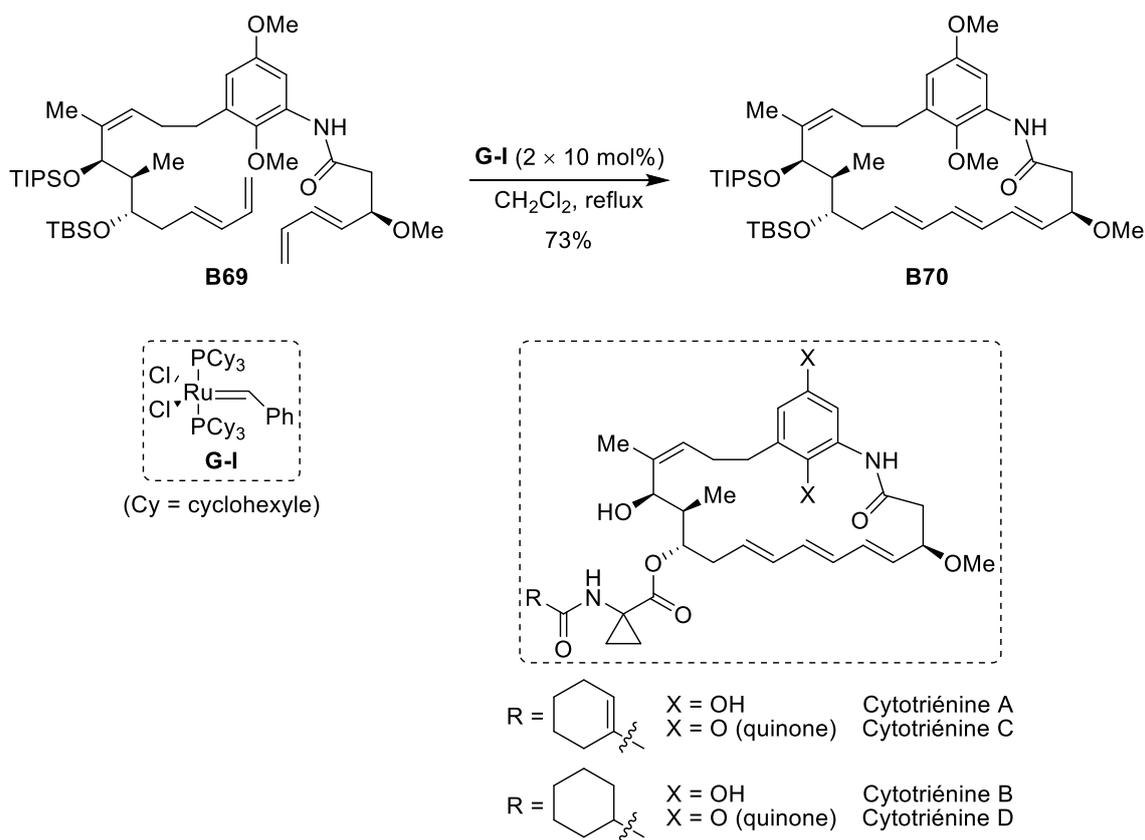


Schéma 32

<sup>52</sup> Zhang, H.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1789–1792.

<sup>53</sup> Evano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 525–528.

<sup>54</sup> (a) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Ishikawa, H.; Yamaguchi, J.; Tamura, T.; Imai, H.; Nishigaya, Y.; Takabe, K.; Kakeya, H.; Osada, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6657–6660. (b) Rössle, M.; Del Valle, D. J.; Krische, M. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 1482–1485.

## **IV. Conclusion**

Les réactions de couplage vinyle-vinyle, en particulier catalysées par le palladium, apparaissent donc comme une stratégie particulièrement intéressante en synthèse totale pour former des motifs triéniques, que ce soit de manière intermoléculaire pour obtenir des polyènes conjugués linéaires, ou intramoléculaire pour former des macrocycles polyéniques. Ces réactions de couplage sont en effet particulièrement intéressantes car elles sont efficaces, stéréosélectives et les conditions utilisées sont généralement douces et tolérantes vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels.