

## Mise au point

# Les polyénones à conjugaison croisée en chimie moléculaire

Nathalie Marchand, René Grée\*

École nationale supérieure de chimie de Rennes, CNRS URA 1467,  
avenue du Général-Leclerc, 35700 Rennes, France

(Reçu le 19 juillet 1996 ; accepté le 12 octobre 1996)

**Summary — Cross-conjugated polyenones in molecular chemistry.** Cross-conjugated polyenones are a class of compounds with the skeleton  $-(CH=CH)_m-CO-(CH=CH)_n-$ . These compounds are present in several fields of molecular chemistry and various examples of natural products with biological activity or of non-natural molecules with useful applications as materials are given. The different ways of synthesizing these molecules are described with their advantages and limitations. The possibilities of using these cross-conjugated polyenones as intermediates in organic synthesis are discussed, for example, in the Nazarov cyclization or in tandem reactions as well as their use in the field of organometallic chemistry.

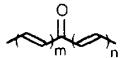
natural product / materials / Nazarov cyclization / tandem reaction

**Résumé —** Les polyénones à conjugaison croisée sont une classe de molécules qui présentent dans leur squelette un enchaînement du type  $-(CH=CH)_m-CO-(CH=CH)_n-$ . Cette famille de composés est représentée dans de nombreux domaines de la chimie moléculaire : plusieurs exemples sont donnés de molécules naturelles biologiquement actives ou de produits non naturels utilisés dans le domaine des matériaux. Les différentes méthodes de synthèse permettant d'accéder à ce type de composés sont décrites avec leurs avantages et leurs limitations. L'emploi de ces polyénones à conjugaison croisée comme intermédiaires en synthèse organique, via la cyclisation de Nazarov ou les réactions en tandem, sera étudié ainsi que leur utilisation via la chimie organométallique.

produit naturel / matériaux / cyclisation de Nazarov / réaction tandem

## Introduction

On désigne sous le nom générique de polyénones à conjugaison croisée, les cétones polyinsaturées, cycliques ou acycliques, qui présentent dans leur squelette l'enchaînement du type suivant :



(Les composés de type quinone,  $\gamma$ -pyrone ou tropone, qui possèdent aussi cet enchaînement, ne seront pas inclus dans cette revue, en raison de leurs spécificités). Il s'agit d'une famille de composés qui se rencontre dans des domaines très variés de la chimie moléculaire puisqu'on en trouve aussi bien dans les produits naturels à activité biologique que dans la chimie des annulènes ou celle des matériaux.

Nous nous intéresserons tout d'abord aux différents produits naturels qui possèdent ce motif dans leur squelette. Leur structure conjuguée conférant à ces

polyénones des propriétés spectroscopiques et physico-chimiques particulières, nous décrirons ensuite les applications qui en découlent, notamment dans le domaine des matériaux (colorants, polymères...).

Différentes méthodes de synthèse ont été développées pour accéder à ce type de molécules; nous les présenterons avec leurs avantages et leurs limitations. Enfin, nous nous intéresserons au potentiel remarquable que présentent ces molécules en synthèse organique; ces polyénones à conjugaison croisée sont en effet des intermédiaires très intéressants dans de nombreuses transformations, notamment la cyclisation de Nazarov et les réactions en tandem.

## Produits naturels

### Terpènes

La  $\beta$ -damascone **1** et la damascénone **2** [1] (schéma 1), dérivés terpéniques présentant le motif diénone à conjugaison croisée, ont des propriétés organoleptiques puissantes. Ces deux substances découvertes en 1977 dans

\* Correspondance et tirés à part. E-mail : Rene.Gree@univ-rennes1.fr

l'essence de rose bulgare existent à l'état de traces, mais composent pourtant l'essentiel de l'odeur de rose : la damascénone représente seulement 0,14 % en poids, mais 70 % de l'odeur, et c'est ainsi que leur odeur exceptionnellement puissante reste perceptible pour des concentrations d'une centaine de ppm.

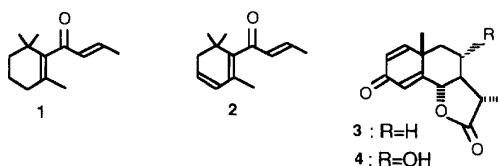


Schéma 1

Des structures sesquiterpéniques, comme la santonine **3** [2] ou l'artémisine **4** [3] (schéma 1), présentent aussi cet enchaînement. Ces molécules sont extraites de l'armoise (famille des Composées) ; la santonine est l'un des constituants du semen-contra (préparation pharmaceutique aux propriétés vermifuges), tandis que l'artémisine serait un antipaludéen. On peut par ailleurs noter que les cyclohexadiénones de ce type sont des précurseurs du motif azulénone, grâce à un réarrangement photochimique particulièrement efficace (schéma 2) [4].

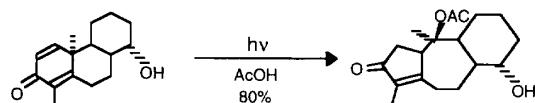


Schéma 2

Enfin, la littérature rapporte l'existence d'autres terpènes naturels présentant le motif polyénone à conjugaison croisée : l'ociménone **5** [5], la pipériténone **6** [6] et l'atlantone **7** [7] (schéma 3) sont des exemples représentatifs.

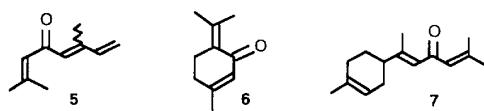


Schéma 3

#### Métabolites d'acides gras polyinsaturés d'origine marine

L'acide arachidonique est un acide gras essentiel conduisant à de nombreux métabolites importants, selon trois voies principales qui constituent la cascade arachidonique. La famille des prostanoïdes par exemple, incluant les prostaglandines et les thromboxanes, découle de la voie de la cyclooxygénase tandis que les leucotriènes sont formés par la voie de la lipoxygénase.

En 1982, deux équipes japonaises ont découvert et isolé une nouvelle famille de prostanoïdes dans le corail *Clavularia viridis* [8, 9]. Ces nouvelles molécules, nommées clavulones ou clavuridénones (schéma 4), ont la particularité de posséder des fonctions acétates en position 4 et 12 et une double liaison en C<sub>7</sub> ; ce sont les premiers exemples de prostanoïdes marins possédant l'enchaînement polyénone à conjugaison croisée. La structure de tous ces composés, de formule brute identique, a été établie par les études spectroscopiques classiques (RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, UV et IR) et aussi chimiques (corrélation par des réactions simples d'oxydation et de réduction) ; leur stéréochimie a elle aussi été établie sur la base d'arguments chimiques et spectroscopiques [10]. Des tests *in vitro*, réalisés sur les clavuridénones B, C et D, ont permis de mettre en évidence une activité antiinflammatoire prometteuse.

Certains hydroxy-oxo-eicosanoïdes (acides gras oxygénés à 20 atomes de carbone) dérivent aussi de l'acide arachidonique. On peut, par exemple, citer le (5Z, 9E, 11E, 14E)-8-hydroxy-13-oxoicosa-5,9,11,14-tétraenoate d'éthyle **8**, isolé dans l'extraction éthanolique de l'algue rouge *Lithothamnion calcareum* [11] (schéma 5).

Un autre exemple intéressant est l'acide (5Z,8Z,12E, 14E,17E)-11-hydroxy-16-oxo-icosapentaénoïque **9**, ou ptilodène, extrait de l'algue marine rouge *Ptilota filicina* [12] (schéma 5). Ce nouvel acide gras, ainsi que

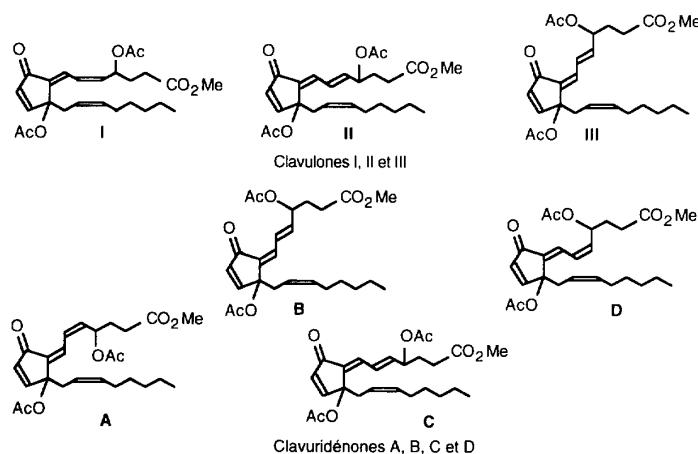


Schéma 4

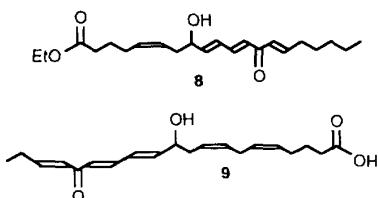


Schéma 5

l'ester correspondant plus stable, ont révélé des propriétés pharmacologiques intéressantes : outre une activité inhibitrice de l'ATPase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  du rein du chien, ils possèdent une activité antimicrobienne contre de nombreux agents pathogènes Gram+ et Gram-. De plus, ils inhibent la 5-lipoxygénase humaine en bloquant l'utilisation de l'acide arachidonique par les leucocytes polymorphonucléaires.

Récemment, de nouveaux métabolites ont aussi été isolés chez les mollusques *Philinopsis speciosa* [13]. Il s'agit des niuhinones A (10) et B (11) (schéma 6), qui possèdent l'enchaînement polyénone à conjugaison croisée.

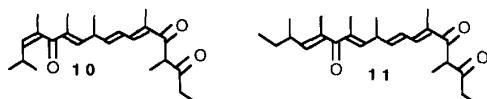
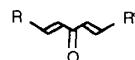


Schéma 6

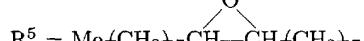
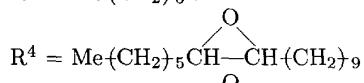
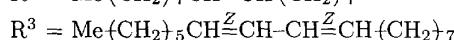
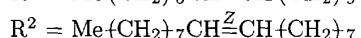
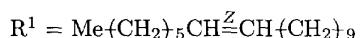
#### Autres produits naturels biologiquement actifs

On a découvert dans la sécrétion émise par la glande de Dufour de la fourmi *Crematogaster scutellaris*, une série de composés aliphatiques à longue chaîne linéaire, possédant un système diénone à conjugaison croisée [14]. Chez les fourmis, la glande de Dufour est le réservoir de diverses phéromones : marquage du territoire, signaux sexuels... Chez les *Crematogaster*, elle joue le rôle supplémentaire de réservoir des sécrétions défensives [15]. Les composés isolés semblent appartenir à cette dernière catégorie et sont des poisons de contact de l'espèce *C. scutellaris*. En se basant sur des données spectroscopiques, la structure des principaux composés isolés a été déterminée : la diénone à conjugaison croisée est liée, d'une part, à une fonction oxygénée (aldéhyde, acide ou acétate), et d'autre part, à une longue chaîne carbonée linéaire en C<sub>17</sub>, porteuse d'une insaturation ou d'une fonction époxyde en position variable (schéma 7). Une étude plus poussée [16] a montré que les dérivés acétates constituent la forme de stockage dans la glande de Dufour. Au moment de l'émission du venin, ils sont transformés enzymatiquement en aldéhydes, par des enzymes présentes elles aussi dans la sécrétion ; ce sont ces aldéhydes, fortement électrophiles, qui sont les véritables responsables de la toxicité du venin émis. Il est intéressant de noter que la transformation enzymatique n'est pas instantanée : c'est ce qui explique que l'on n'aït pu caractériser les précurseurs acétates ; ce phénomène assure une plus grande efficacité à ces poisons de contact, puisque le venin est toxique pendant

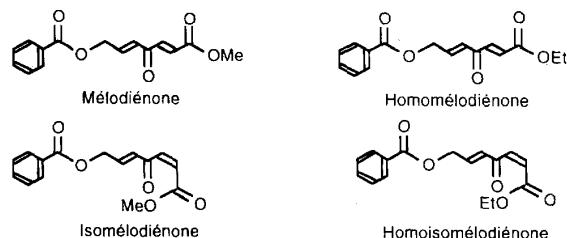
plus longtemps. Enfin, la présence d'acides carboxyliques s'explique par la grande réactivité de ces aldéhydes qui s'oxydent rapidement à l'air.



	$\text{R}^\circ$	$\text{R}$		$\text{R}^\circ$	$\text{R}$		$\text{R}^\circ$	$\text{R}$
1a	CHO	$\text{R}^1$	2a	$\text{CH}_2\text{OAc}$	$\text{R}^1$	3a	$\text{CH}_2\text{OAc}$	$\text{R}^4$
1b	CHO	$\text{R}^2$	2b	$\text{CH}_2\text{OAc}$	$\text{R}^2$	3b	$\text{CH}_2\text{OAc}$	$\text{R}^5$
1c	CHO	$\text{R}^3$	2c	$\text{CH}_2\text{OAc}$	$\text{R}^3$	4a	$\text{CO}_2\text{H}$	$\text{R}^1$
						4b	$\text{CO}_2\text{H}$	$\text{R}^2$
						4c	$\text{CO}_2\text{H}$	$\text{R}^3$

Schéma 7. Poisons de contact de *Crematogaster scutellaris*.

D'autres diénones à conjugaison croisée, se caractérisant par un squelette original à sept carbones, ont été isolées dans l'extraction éthanolique de l'écorce de *Melodorum fructicosum* [17, 18] (schéma 8). Ces nouvelles molécules, appelées heptènes, ont révélé au cours d'un screening d'activité antitumorale *in vitro*, des propriétés cytotoxiques vis-à-vis de lignées de cellules humaines, comme les cellules du cancer du poumon, du colon ou encore du sein. Le squelette à sept carbones est une caractéristique constante des composés aromatiques isolés chez les différentes espèces d'*Annonaceae* (dont fait partie *M. fructicosum*) ; il n'est pas sans rappeler l'unité C<sub>7</sub>N, commune à tous les antibiotiques synthétisés par les Streptomyces, ce qui permet de suggérer une origine biosynthétique commune de ces unités C<sub>7</sub> chez les *Annonaceae*.

Schéma 8. Heptènes de *Melodorum fructicosum*.

Une autre famille de composés proches de polyénones à conjugaison croisée se caractérise par un squelette à sept carbones : il s'agit des curcuminoïdes, dont le chef de file, la curcumine 12 [19] (schéma 9), a été isolée du rhizome de *Curcuma longa* en 1815. Cette molécule

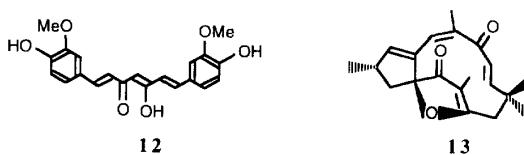


Schéma 9

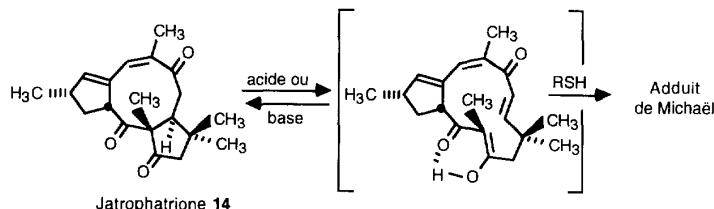


Schéma 10

est utilisée depuis comme pigment et arôme en cuisine, sous le nom de curcuma. Les curcuminoïdes connaissent actuellement un regain d'intérêt devant l'étendue de leurs potentialités pharmacologiques; on leur a en effet découvert des activités antiinflammatoire, antioxydante, mais aussi antitumorale.

La jatrophe 13 [20] et la jatrophatrione 14 [21] ont des activités cytotoxiques importantes aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Cette dernière molécule n'est pas une polyénone à conjugaison croisée, mais le mécanisme d'action présumé de son action biologique fait intervenir une diénone de ce type, qui pourrait former des adduits de Michael avec des thiols présents dans les milieux biologiques (schéma 10).

## Produits non naturels

### Matériaux

La structure particulière des polyénones à conjugaison croisée a attiré très tôt l'attention des physico-chimistes, et des calculs théoriques d'analyse conformationnelle ont été rapportés dans la littérature [22] sur la plus simple des polyénones à conjugaison croisée, la divinylcétones. Beaucoup de recherches ont été en outre entreprises sur leurs propriétés physico-chimiques, et certaines ont débouché sur différentes applications.

De nombreuses études ont ainsi été réalisées sur les cétocyanines : la phototropomérisation [23], le phototropisme des liaisons hydrogène [24] ou bien encore le thermochromisme [25] ont été étudiés. Les cétocyanines constituent, en raison de ces propriétés particulières, une famille de colorants très intéressante (schéma 11).

D'autres polyénones à conjugaison croisée telles que 15 et 16 sont les précurseurs de colorants de type « triarylméthane » [26] : ils conduisent respectivement aux colorants 17 et 18 par hydroxyalkylation de la *N*-éthylaniline, ou de la *N,N*-diphénylamine, en présence d'oxychlorure de phosphore (schéma 12). Les composés 17 et 18 obtenus, dans lesquels deux des groupements aryles sont séparés du carbone central par des

ponts éthyléniques, colorent le coton respectivement en rouge brun et violet.

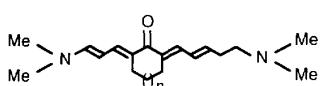
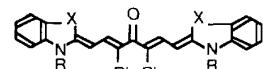


Schéma 11. Exemple de cétocyanines. R = Me, Et; R' = H ou R'R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, X = CMe<sub>2</sub>, S. n = 0, 1.

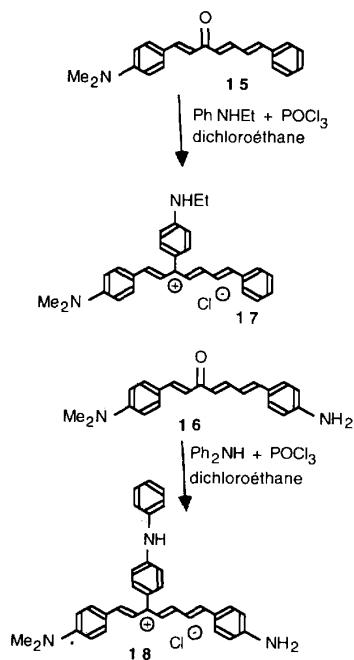


Schéma 12

Les polyénones à conjugaison croisée ont également été beaucoup employées dans la chimie des polymères. La copolymérisation thermique des molécules **19** avec le (méthylènedi-4,1-phénylène)-*N,N*-bis-maléimide par exemple, conduit à des polymères d' excellente résistance au feu [27] (schéma 13). Les aminophénylcétones **20** quant à elles entrent dans la composition d'initiateurs de photopolymérisation [28], de haute sensibilité (schéma 13).

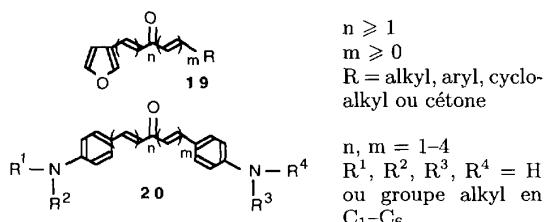
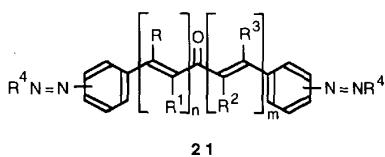


Schéma 13

D'autres composés ont des propriétés photoconductrices, exploitées en électrographie : les dérivés **21** par exemple, entrent dans la composition de mélanges qui, déposés sur un film transparent conducteur, forment des matériaux électrographiques très performants [29] (schéma 14). Enfin, la littérature rapporte l'existence de polyénones à conjugaison croisée possédant des propriétés intéressantes en optique non linéaire [30].



n, m = 0-2  
R, R<sup>3</sup> = H, alkyl, alkylaryl, amino  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>... = H, halogéno, alkyl ou combinaison pour former un cycle  
R<sup>4</sup> = cycles complexes

Schéma 14

### Annulénones

Les annulénones [31] sont des molécules de synthèse qui peuvent être considérées comme des polyénones à conjugaison croisée, macrocycliques, contenant deux fonctions acétyléniques contiguës (schéma 15). Des composés du même type, possédant dans leur squelette deux fonctions carbonyles ont aussi été décrits [32], on parle alors d'annulénediones.

La méthode d'accès à ces molécules est générale et flexible [33], et permet la synthèse de toute une série d'annulénones à nombre variable d'électrons  $\pi$  dans le cycle, par utilisation de précurseurs possédant le nombre requis de doubles liaisons. Elle fait intervenir deux étapes clés (schéma 15) : 1) une condensation aldolique (méthode générale, discutée plus loin) d'un aldéhyde et d'une méthylcétone appropriés, conduisant au précurseur polyénone à conjugaison croisée linéaire, qui possède deux fonctions acétyléniques terminales; 2) un couplage oxydant intramoléculaire des deux acétylénènes, pour former le macrocycle.

La délocalisation des électrons  $\pi$  dans l'état fondamental peut être démontrée à l'aide de la spectroscopie de RMN, en étudiant les effets de courant de cycle. En effet, les annulénones à  $(4n+2)$  électrons sont diatropes et présentent un caractère aromatique : par rapport au système acyclique précurseur, les protons à l'extérieur du cycle subissent un déblindage, tandis que les protons à l'intérieur du cycle sont plus blindés. Par contre, les annulénones à  $4n$  électrons sont paratropes et présentent un caractère antiaromatique : les protons à l'intérieur du cycle sont plus déblindés et les protons à l'extérieur plus blindés, par rapport au composé acyclique correspondant.

Les spectres électroniques d'absorption des annulénones à  $4n$  ou  $(4n+2)$  électrons  $\pi$  sont d'allures similaires, et ne diffèrent que par l'effet bathochrome observé pour chaque bande : comme il a déjà été constaté dans les systèmes d'annulènes [34], les systèmes d'annulénones à  $4n$  électrons absorbent à des longueurs d'onde plus élevées que les systèmes à  $(4n+2)$  électrons [35]. De plus, un effet bathochrome remarquable est observé pour les deux types d'annulénones quand on passe des solvants apolaires aux solvants protiques, ce qui reflète l'augmentation du degré de conjugaison du système  $\pi$  correspondant, dans les solvants protiques [35].

### Méthodes de synthèse

#### Condensation aldolique

Pour accéder aux diénones à conjugaison croisée, la réaction met généralement en jeu un aldéhyde et une méthylcétone  $\alpha,\beta$ -insaturée. Les conditions opératoires font généralement appel à une catalyse basique, tandis que la déshydratation du cétol intermédiaire est réalisée en milieu acide (schéma 16).

La réaction présente l'avantage d'être très générale ; beaucoup de fonctions sont tolérées, en particulier les substituants R et R' peuvent contenir une ou plusieurs insaturations, ce qui permet d'accéder à des systèmes polyénoniques de longueur variable ; cette méthode de

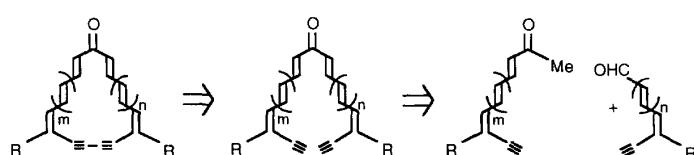


Schéma 15

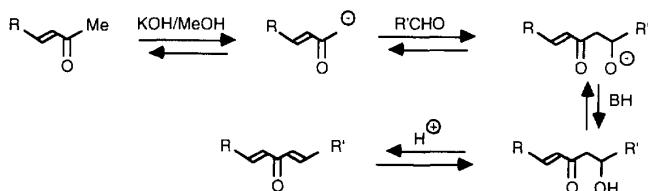


Schéma 16

synthèse est d'ailleurs beaucoup utilisée pour accéder aux précurseurs des annulénones [36].

Cependant, les rendements sont moyens (de l'ordre de 50 %). Ceci s'explique en partie par les possibilités de réactions parasites mettant en jeu les autres hydrogènes acides de la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, et en particulier les hydrogènes en  $\gamma$  du carbonyle (schéma 17).

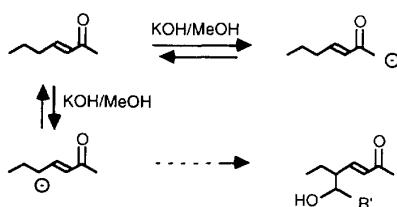


Schéma 17. Exemple de réaction parasite.

### Acylation

L'acylation de Friedel-Crafts, généralement utilisée pour fonctionnaliser des arènes, peut être transposée dans certaines conditions aux alcènes; en particulier les oléfines peuvent réagir avec des halogénures d'acide  $\alpha,\beta$ -insaturés en présence d'acides de Lewis, pour conduire aux diénones à conjugaison croisée correspondantes. Cependant, la présence d'ions chlorures dans le milieu réactionnel, susceptibles de s'additionner sur l'intermédiaire **22** (schéma 18), rend la réaction peu sélective. Santelli [37] a étudié l'influence de la température sur la compétition entre ces deux réactions, l'absorption du proton étant favorisée par une température

plus basse. Il faut, de plus, noter que la diénone une fois formée peut subir une cyclisation intramoléculaire spontanée dans les conditions de la réaction avec formation de cyclopenténone (schéma 18); cette cyclisation de Nazarov constitue d'ailleurs l'une des grandes utilisations des diénones en synthèse organique.

Pour limiter ces réactions parasites, des groupements silyleés ont été introduits sur ces alcènes [38]; l'acylation a alors lieu en utilisant  $TiCl_4$  comme acide de Lewis (schéma 19).

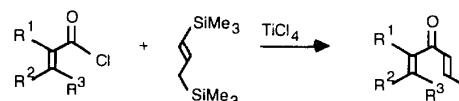


Schéma 19

Un autre type d'acylation que l'on peut utiliser est le couplage des chlorures d'acide avec des dérivés organométalliques  $\alpha,\beta$ -insaturés, tels que les vinyltétains [39], les vinylmercures [40], ou les vinylcuprates [41]. Les réactions deviennent alors régio- et stéréospécifiques.

Le 1-tributylstannylyl-3,3-diethoxy-prop-1-ène **23** par exemple, a été utilisé récemment comme précurseur du synthon  $\beta$ -formylyvinyl [39]; ce composé **23**, préparé sous forme d'un seul isomère par stannocupration de l'alcyne adéquat, peut en effet réagir avec de nombreux chlorures d'acide, et en particulier des chlorures d'acide eux-mêmes  $\alpha,\beta$ -insaturés, afin de conduire aux diénones à conjugaison croisée correspondantes (schéma 20). L'acylation est catalysée par des complexes du palladium et s'effectue à température ambiante dans le DMF, afin d'éviter toute réaction parasite sur l'acétal.

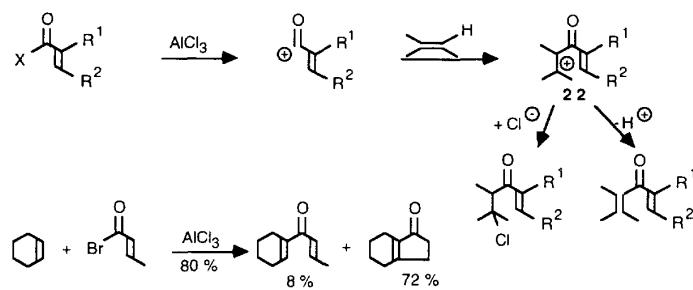


Schéma 18. Acylation de Friedel-Crafts.

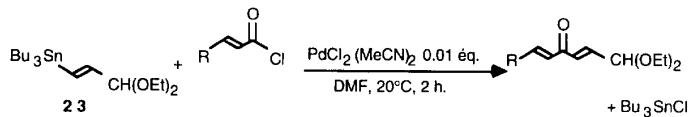


Schéma 20

Dans le cadre de ses recherches sur l'utilisation des dérivés du mercure en synthèse, Larock [40] s'est intéressé à l'acylation des vinylmercures. La réaction est très générale. Elle s'effectue dans des conditions douces et tolère aussi bien des vinylmercures que des chlorures d'acide fonctionnalisés, même si on assiste dans certains cas à des rearrangements de squelette. Les rendements sont très bons avec les chlorures d'acide  $\alpha,\beta$ -insaturés et la pureté stéréochimique de la diénone formée dépasse 95 % (schéma 21).

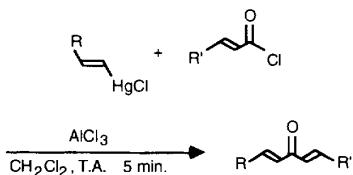


Schéma 21

La possibilité d'utiliser des vinylcuprates pour synthétiser des diénones à conjugaison croisée a été explorée par plusieurs équipes [41]. En 1981 par exemple, les potentialités des alkoxy carbonyl vinyl cuprates ont été exploitées par l'équipe de Marino : la réaction de couplage avec divers chlorures d'acide  $\alpha,\beta$ -insaturés donne les diénones attendues avec de bons rendements et un bon contrôle stéréochimique. Normant a, quant à lui, proposé une synthèse catalytique et stéréospécifique de divinylcétones dissymétriques (schéma 22). Les dérivés organomanganéens  $\alpha,\beta$ -insaturés permettent de la même façon l'accès à ce type de diénones à conjugaison croisée [42].

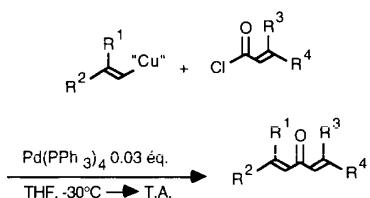
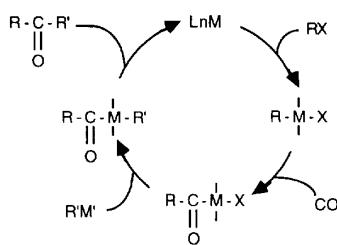


Schéma 22

L'acylation de dérivés organométalliques  $\alpha,\beta$ -insaturés par des chlorures d'acide  $\alpha,\beta$ -insaturés est donc une très bonne méthode pour la préparation de diénones à conjugaison croisée. Par rapport à l'acylation de Friedel-Crafts proprement dite, elle présente le grand avantage d'utiliser des conditions de réaction douces, d'éviter la formation de produits secondaires et de se faire avec un excellent contrôle stéréochimique.

### Carbonylation

Lors du couplage carbonylant d'un organométallique et d'un dérivé halogéné, réaction classiquement catalysée par des complexes de métaux de transition, le monoxyde de carbone s'insère systématiquement entre les deux groupes R et R' [43] :



Larock a étudié le couplage de vinylmercures en présence de monoxyde de carbone [44] : la réaction catalysée par des complexes du rhodium, produit des divinylcétones symétriques avec de bons rendements (schéma 23). D'autre part, Stille a proposé d'étendre sa réaction de couplage à la synthèse de cétones divinylques dissymétriques [45], en menant les réactions sous atmosphère de monoxyde de carbone ; comme précédemment, celui-ci s'insère entre les deux partenaires organométalliques présents (schéma 23).

Il faut souligner l'intérêt de ces réactions de carbonylation, pour la synthèse de diénones à conjugaison croisée : l'apport du motif cétonique par le monoxyde de carbone plutôt que par un chlorure d'acide, permet des conditions de réaction douces et en milieu neutre, qui tolèrent la présence de groupements fonctionnels sensibles, sans protection préalable.

### Réaction d'Horner Wadsworth Emmons

La réaction d'Horner Wadsworth Emmons (HWE) s'est révélée être une méthode de choix pour la formation de dérivés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés [46], et de nombreux  $\beta$ -cétophosphonates ont été développés et utilisés dans la synthèse de produits naturels [47]. Bien que quelques  $\beta$ -cétophosphonates  $\gamma,\delta$ -insaturés aient été préparés [48], peu ont été utilisés jusqu'à présent. Une équipe japonaise a tout de même rapporté [49] leur synthèse et leur utilisation dans la préparation de diénones à conjugaison croisée (schéma 24). Les rendements observés sont moyens, tant au niveau de la formation du phosphonate, que de la réaction HWE elle-même (20 à 50 %). De plus, la stéréochimie de la réaction est mal contrôlée, ce qui limite grandement l'intérêt de cette réaction ; en effet, si l'on obtient uniquement l'isomère

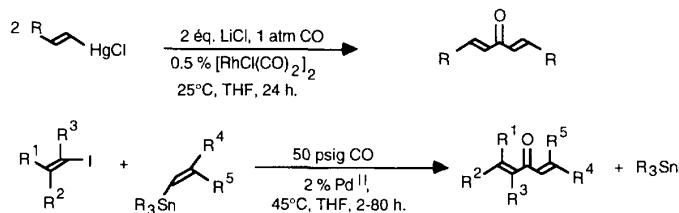


Schéma 23

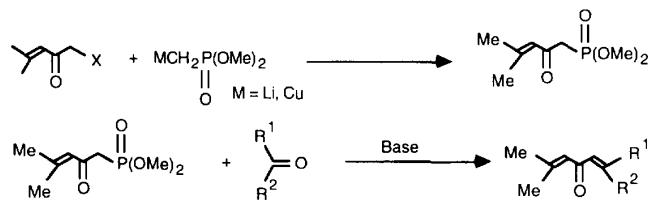


Schéma 24

*E* quand on part d'un aldéhyde, la stéréosélectivité diminue quand le substrat est une cétone, et on récupère un mélange des diénones *E* et *Z*, où l'isomère *E* est cependant majoritaire.

du palladium et passe par la formation d'une éynone intermédiaire.

#### Isomérisation de triples liaisons

Il est connu que différents complexes de métaux de transition catalysent l'isomérisation d'alcynes en diènes. Cette réaction a conduit à une nouvelle méthode d'accès à des polyénones à conjugaison croisée (schéma 25). Le substrat de départ est une diynone à conjugaison croisée [50], ou un diynol du même type [51]. Dans le premier cas, la réaction est catalysée par des complexes du palladium ou de l'iridium et conduit à une tétraénone dont toutes les doubles liaisons sont de configuration *E*; elle procède en deux étapes, par isomérisation successive des deux triples liaisons; la seconde isomérisation est plus difficile car la conjugaison du carbyne avec le premier système diénique formé diminue la polarisation de la triple liaison restante.

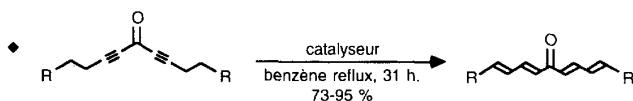
Quand le substrat est un diynol, la formation du motif cétonique a lieu pendant la réaction et on obtient une triénone dont les trois doubles liaisons sont de configuration *E*; la réaction est catalysée par des complexes

#### Utilisations en synthèse organique

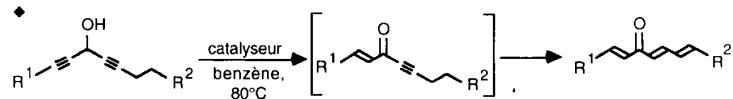
##### Cyclisation de Nazarov

La cyclisation de Nazarov constitue l'une des principales applications des diénones à conjugaison croisée en synthèse organique. Elle a été découverte comme réaction secondaire dans la synthèse d'allylvinylcétones par addition, en catalyse acide, d'eau sur des diynes. Cette cyclisation conduit à la formation de cyclopent-2-énones, à partir de diénones à conjugaison croisée et sous l'influence de catalyseurs acides; une revue a été consacrée récemment à ce sujet [52], aussi nous n'en reprendrons que les éléments essentiels.

Un mécanisme a été proposé pour la première fois par Braude et Coles [53], mais Shoppee et coll [54] ont été les premiers à démontrer que la réaction était de type péricyclique : il s'agit d'une électrocyclisation intramoléculaire à 4 e  $\pi$  de cations 3-hydroxy-pentadiényles (schéma 26); l'existence d'un mécanisme péricyclique a notamment été mis en évidence par les études complémentaires concernant la cyclisation ther-



Catalyseur : IrH<sub>5</sub>(ipr<sub>3</sub>P) 1 % mol, nBu<sub>3</sub>P 4 % mol; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> 2,5 % mol, Ph<sub>3</sub>P 2,5 % mol; Pd(OAc)<sub>2</sub> 2,5 % mol.



Catalyseur : Pd(OAc)<sub>2</sub> 2,5 mol, Ph<sub>3</sub>P 35 % mol; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> 2,5 % mol, Ph<sub>3</sub>P 35 % mol, AcOH 55 % mol.

Schéma 25

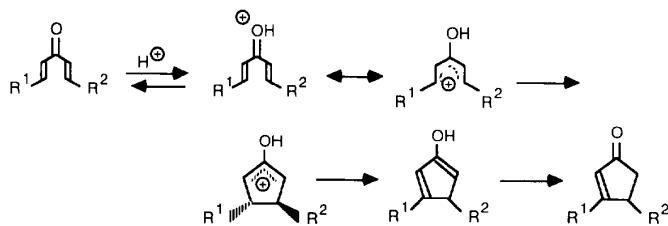


Schéma 26

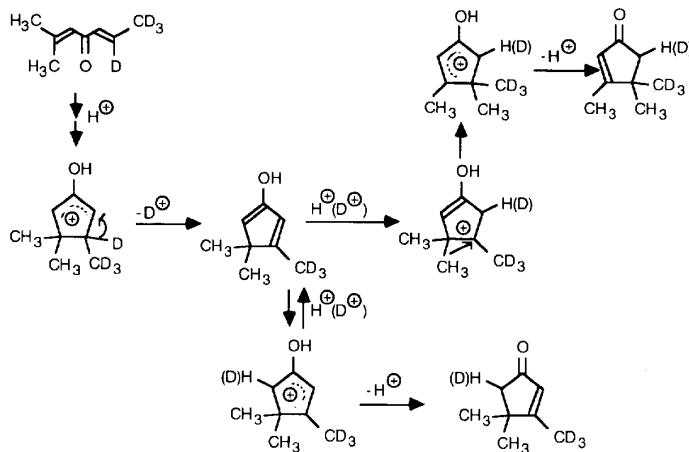


Schéma 27

mique (conrotatoire) ou photochimique (disrotatoire) de di(cyclohex-1-enyl)cétone [55].

De nombreuses cyclopenténones ont ainsi été préparées [56], à partir de diénones tri- ou tétrasubstituées; le recours à des conditions opératoires relativement dures conduit généralement à la cyclopenténone thermodynamiquement la plus stable, c'est-à-dire celle qui a la double liaison dans la position la plus substituée. Cette cyclisation a aussi largement été utilisée comme méthode d'annélation, à partir de précurseurs mono- ou polycycliques; on peut par exemple citer des synthèses de triquinanes marins [57].

Cependant, des anomalies dans les réactions ont été reportées. En effet, l'intervention d'un intermédiaire carbocationique dans cette réaction conduit dans un certain nombre de cas à des réarrangements, avec obtention de produits différents. Trois catégories d'anomalies ont été mises en évidence :

– Le réarrangement de Wagner-Meerwein [58] est caractéristique des précurseurs  $\beta,\beta,\beta'$ -trisubstitués (schéma 27).

– Les « Nazarov anomalies » [59] conduisent à des cyclopent-2-énones transposées, par capture nucléophile du cation cyclopentadiényle intermédiaire par le solvant (eau ou acide carboxylique) (schéma 28).

– Le dernier type d'anomalies concerne la cyclisation de polyénones à conjugaison croisée possédant une double liaison supplémentaire. Il fait intervenir une fermeture électrocyclique suivie d'une transposition de Wagner-Meerwein du groupement vinylique (schéma 29) [60].

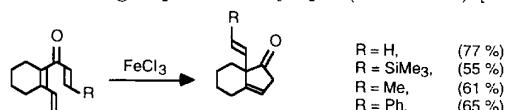


Schéma 29

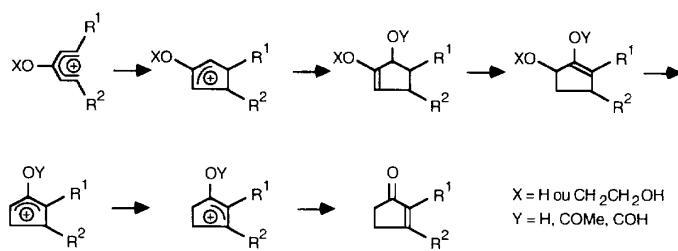


Schéma 28

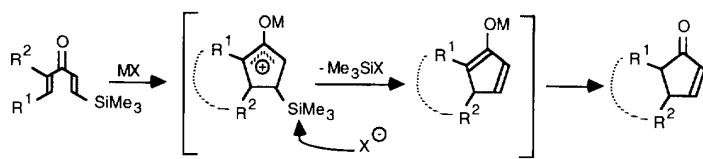


Schéma 30. Cyclisations de Nazarov dirigées par le silicium.

Il apparaît donc que la limitation majeure de la cyclisation de Nazarov réside dans la difficulté de contrôler la position de la double liaison dans la cyclopenténone formée : elle se situe généralement dans la position la plus substituée, ce qui n'est pas toujours souhaité, mais les réarrangements sont toujours possibles. C'est pourquoi Denmark et coll ont proposé, dès 1982, d'utiliser l'effet stabilisant du silicium vis-à-vis des cations en  $\beta$ , pour augmenter la régiosélectivité de la cyclisation de Nazarov [61] : l'introduction du groupement  $\text{SiR}_3$  (en position  $\alpha$  ou  $\beta$  de la cétone) permet de contrôler l'évolution du cation pentadiényle intermédiaire, en évitant les réarrangements et en contrôlant la position de la double liaison. De cette façon, on peut obtenir des cyclopenténones dont la double liaison est en position la moins substituée [62]. Les conditions acides sont d'ailleurs beaucoup moins drastiques et il est possible d'utiliser des acides de Lewis comme  $\text{FeCl}_3$  (schéma 30).

Peel et Johnson [63] ont par la suite développé et utilisé des divinylcétones stannylées ; ces composés, traités avec le complexe  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  à température ambiante, conduisent bien aux cyclopenténones désirées (schéma 31).

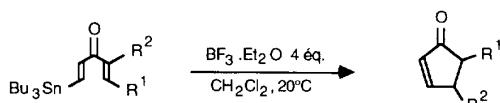


Schéma 31. Cyclisations de Nazarov dirigées par l'étain.

Plus récemment, les difluorovinyl-vinylcétones ont été décrites comme étant de bons précurseurs de cyclopenténones [64]. Il faut en effet noter que le fluor possède les propriétés inverses du silicium : il déstabilise les cations en  $\beta$  et fonctionne aussi comme un nucléofuge. Cela suggère qu'il peut, comme le silicium, contrôler le déroulement de la cyclisation de Nazarov ; et en effet, les difluorovinyl-vinylcétones, traitées par le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle, conduisent exclusivement aux cyclopenténones, possédant une double liaison exocyclique (schéma 32).

L'intérêt de la cyclisation de Nazarov en synthèse organique est donc très grand, et de nombreuses synthèses de cyclopentanoïdes naturels tels que la jasmone, la

méthylénomycine  $\beta$  ou la xanthocine intègrent une cyclisation de Nazarov comme étape clé [65]. Plus récemment, la cyclisation de Nazarov a été utilisée dans la synthèse de polyquinaines naturels comme l'hirsutène, la  $\Delta$ -capnellène ou le cédrène [66]. Une cyclisation de type Nazarov a aussi été postulée dans la biosynthèse de l'acide jasmonique et de prostanoïdes marins tels que la préclavulone A [67].

### Réactions en tandem

- Réactions Diels–Alder en tandem

L'utilisation de réactions en tandem, pour construire rapidement des molécules de structure et de stéréochimie complexes, est un concept en plein développement, et on trouve de nombreux exemples de telles stratégies de synthèse dans la littérature récente [68]. C'est ainsi par exemple, que l'utilisation de réactions de Diels–Alder en tandem permet la création de systèmes polycycliques à partir de précurseurs acycliques simples. Ce processus se fait avec un haut degré de stéréosélectivité lorsqu'on utilise des diénones à conjugaison croisée comme bis-diénophiles [69] (schéma 33). La réaction met en jeu un bis-diène dont l'un des deux systèmes diéniques est protégé sous forme de sulfolène. La première réaction de Diels–Alder est intermoléculaire et permet la formation du premier cycle. Par simple chauffage, le second système diénique est déprotégé, entraînant dans ces conditions une deuxième réaction de Diels–Alder, intramoléculaire, avec formation de deux tricycles diastéréoisomères.

Cette méthode a été appliquée à la synthèse du noyau taxane tricyclique, les deux cycles A et C étant formés par réactions de Diels–Alder [70] (schéma 34).

- Additions de Michael en tandem

Les diénones à conjugaison croisée ont la structure typique des accepteurs de Michael, avec leurs doubles liaisons électrophiles pouvant subir des additions 1,4, et de nombreux exemples utilisant cette propriété existent. On peut notamment citer la préparation de cyclohexanones à partir de divinylcétones polysubstituées [71] (schéma 35) : l'addition en milieu basique d'un composé à méthylène activé est régiospécifique et s'effectue sur la double liaison la moins encombrée ; une deuxième addition de Michael, intramoléculaire cette fois, permet la fermeture du cycle par simple chauffage du milieu réactionnel.

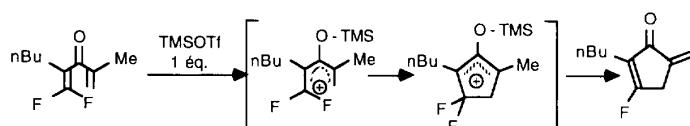


Schéma 32. Cyclisations de Nazarov dirigées par le fluor.

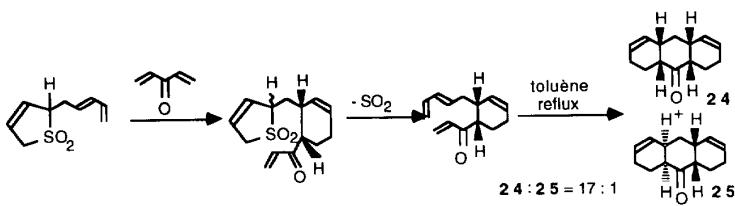


Schéma 33

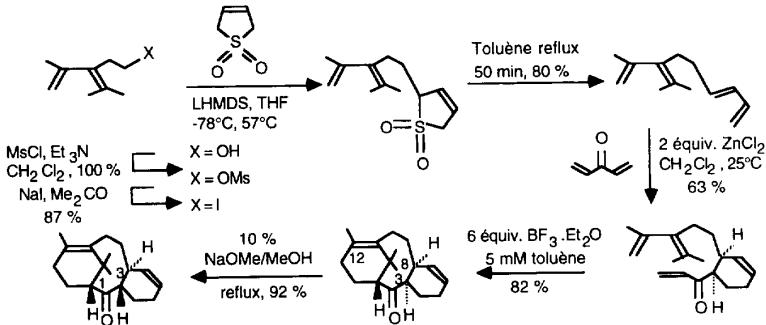


Schéma 34

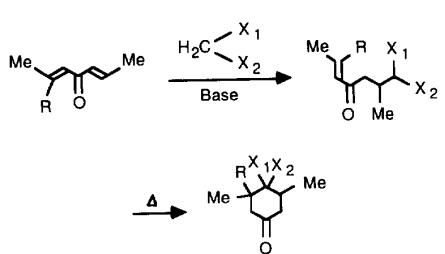


Schéma 35

De la même façon, des terpènes tricycliques tels que le seychellène ont été préparés [72], la stratégie de synthèse dans ce cas met en jeu trois réactions de Michael consécutives : la première est intermoléculaire avec un éther d'énon silylé, tandis que les deux suivantes sont intramoléculaires. Cette réaction est très efficace car elle permet d'accéder en une seule étape à des modèles terpénoïdes tricycliques très intéressants (schéma 36).

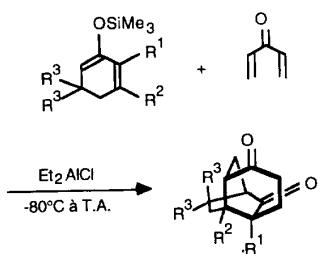


Schéma 36

En marge de ces réactions de Michael en tandem, on peut noter que les diénones à conjugaison croisée peuvent aussi donner des doubles additions de Michael, où les deux doubles liaisons réagissent simultanément avec un bis-nucléophile. C'est ainsi que la première étape d'une synthèse de modèles bicycliques d'hépatoxines marines utilise cette propriété, le bis-nucléophile étant dans ce cas l'ammoniac [73] (schéma 37). D'autres pipéridin-4-ones ont également été synthétisées selon la même méthode [74].

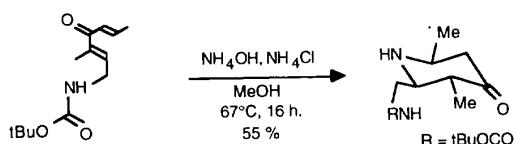


Schéma 37

Des modifications de réactivité sensibles peuvent aussi être observées lorsqu'on passe d'une diénone conjuguée au système à conjugaison croisée correspondant : une approche du squelette de la forskoline partant du dérivé de l'ionone 26 utilise des réactions en tandem, de Michael intramoléculaire et d'aldolisation conduisant à 27 (schéma 38) [75].

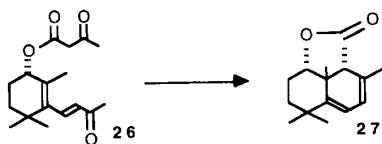
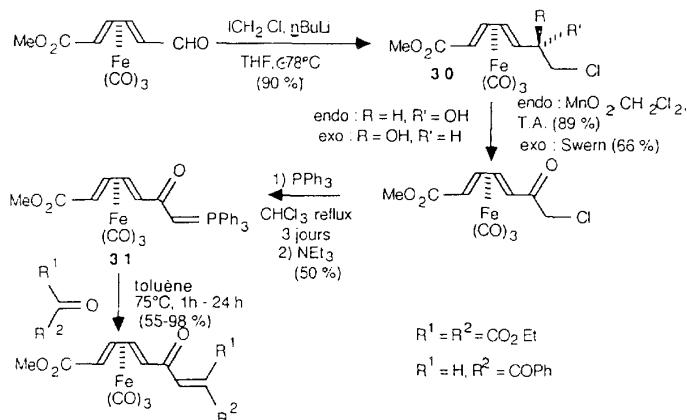
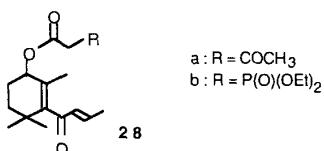


Schéma 38



Dans les mêmes conditions les dérivés correspondants **28**, obtenus à partir de la  $\beta$ -damascone, ne donnent pas le produit de cyclisation attendu [76] mais le dérivé **29** résultant d'une fragmentation (schéma 39).



#### Chimie organométallique

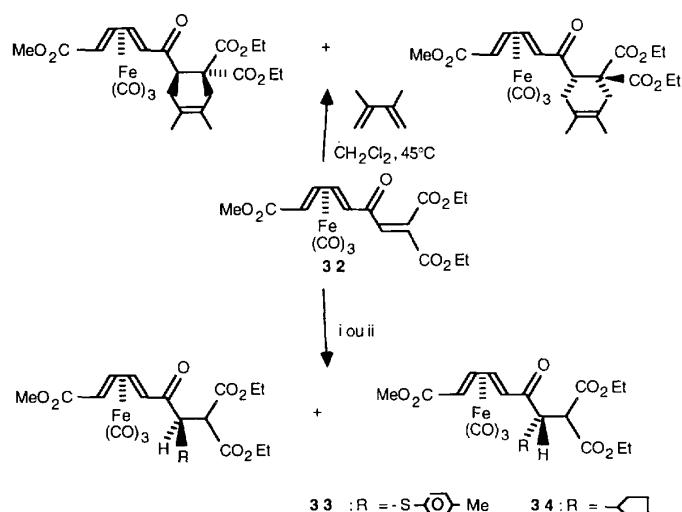
La 1,5-diphénylpenta-1,4-dién-3-one (dibenzylidène-acétone ou dba) est connue depuis longtemps comme ligand en chimie organométallique [77]. Récemment, il a été décrit un complexe où les deux doubles liaisons

de la dibenzylidèneacétone sont complexées, chacune, à un atome de fer, pour donner une entité  $\mu$  ( $\eta^2$ ,  $\eta^2$ ) [78].

Par ailleurs, quelques complexes diène-fer-tricarbonyl de polyénones à conjugaison croisée ont été décrits dans la littérature [79]. Nous avons également préparé des polyénones complexées de ce type, dont la partie diénique est masquée par le motif  $\text{Fe}(\text{CO})_3$ , et qui présentent donc une chiralité planaire [80] (schéma 40).

L'utilisation de ce type de molécules en synthèse est très large, car de nombreuses transformations organiques sont compatibles avec le motif  $\text{Fe}(\text{CO})_3$ , qui constitue de ce fait, une bonne protection temporaire du système diénique; des réactions de cycloadditions (Diels-Alder, dipolaire 1,3), d'additions nucléophiles, et même des additions radicalaires sur l'énone libre, sont de ce fait, réalisables (schéma 41).

D'autre part, la chiralité planaire induite par le motif  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  entraîne une différenciation faciale de la molécule complexée, et toutes ces réactions se font avec



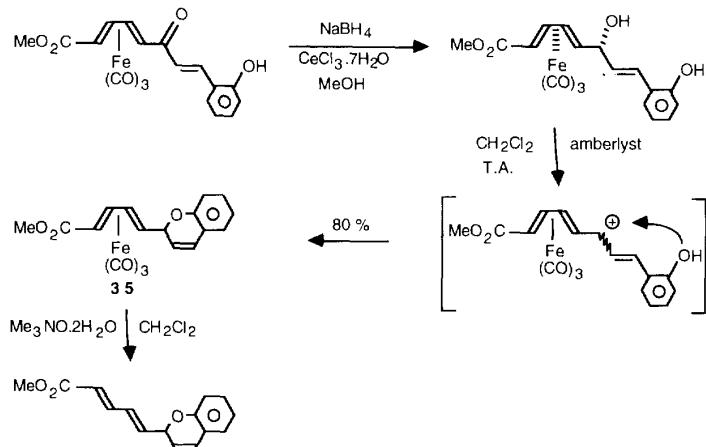


Schéma 42

un degré de diastéréosélectivité plus ou moins grand selon le réactif et le substrat. La capacité d'obtenir ce type de complexes optiquement purs par dédoublement, offre alors la possibilité de synthèses en série optiquement active. Enfin, le diène libre obtenu après décomplexation de ces différents adduits, peut être utilisé dans de nombreuses autres réactions inter- ou intramoléculaires.

Pour terminer, on mentionnera que des polyénones à conjugaison croisée complexées à  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  et convenablement substituées par un noyau phénolique, sont des précurseurs appropriés de structures benzopyraniques : en effet, les propriétés stabilisantes du motif organométallique vis-à-vis des cations en  $\alpha$  du complexe permettent un piégeage intramoléculaire par l'oxygène de la fonction phénolique. Ceci permet d'accéder, par exemple, à des benzopyranes tels que **35** (schéma 42), ce qui ouvre des perspectives intéressantes pour des synthèses d'analogues de produits biologiquement actifs (précocènes, chromakaline, tocophérols, tocotriénols...).

#### Autres synthèses d'hétérocycles

Des diénones à conjugaison croisée ont été utilisées dans des transformations moins générales et systématiques de la chimie organique. On peut par exemple noter la synthèse de spirofuranones, composés très intéressants sur le plan pharmacologique, faisant intervenir la bromation/cyclisation de l'acide penta-1,4-diène-3-carboxylique [81]. Un brevet japonais a par ailleurs été déposé concernant la synthèse de 4*H*-pyran-4-one par cyclisation des diénones appropriées [82].

#### Conclusion

Nous avons montré l'importance et l'intérêt des polyénones à conjugaison croisée. Déjà beaucoup étudiées, que ce soit en relation avec leur activité biologique potentielle, leurs propriétés physico-chimiques ou leurs applications dans le domaine des matériaux,

ces molécules offrent de larges possibilités d'applications synthétiques. La cyclisation de Nazarov par exemple, permet leur valorisation par obtention de cyclopentanoïdes, molécules possédant fréquemment des activités biologiques. Des réactions en tandem peuvent aussi être envisagées, grâce au double potentiel de ces diénones, illustré par les deux doubles liaisons électrophiles : Diels-Alder, Michael en tandem, conduisant à des molécules complexes, de stéréochimie généralement contrôlée. Enfin, l'utilisation de la chimie des complexes de métaux de transition devrait ouvrir de nouvelles perspectives dans ce domaine à travers les aspects de protection temporaire, de chiralité planaire et de modulation de réactivité.

#### Remerciements

Nous remercions les Laboratoires Servier et J. Schneider pour l'octroi d'une bourse de thèse. Nous remercions également Y. Rolland pour de nombreuses et fructueuses discussions.

#### Références

- Demole E, Enggist P, Saüberli U, Stoll M, *Helv Chim Acta* (1970) 53, 541-551
- Marshall J, Wuts P, *J Org Chem* (1978) 43, 1086-1089
- Nakasaki M, Naemura K, *Tetrahedron Lett* (1966) 2615-2619
- Gasa S, Hamanaka N, Matsunaga S, *Tetrahedron Lett* (1976) 7, 553-556
- a) Abarbri M, Parrain JL, Duchêne A, *Tetrahedron Lett* (1995) 36, 2469-2472  
b) Guittet E, Julia S, *Synth Commun* (1981) 11, 709
- Kobayashi T, Kumazawa S, Kato T, Kitahara Y, *Chem Lett* (1975) 301-304
- Isager P, Thomsen I, Torssell K, *Acta Chem Scand* (1990) 44, 806-813
- Kobayashi M, Yasuzawa T, Yoshihara M, Akutsu H, Kyogoku Y, Kitawaga I, *Tetrahedron Lett* (1982) 23, 5331-5334
- Kikuchi H, Tsukitani Y, *Tetrahedron Lett* (1982) 23, 5171-5174

- 10 Kikuchi H, Tsukitani Y, *Tetrahedron Lett* (1983) 24, 1549-1552
- 11 Guerriero A, D'Ambrosio M, Pietra F, *Helv Chim Acta* (1990) 73, 2183-2189
- 12 Lopez A, Gerwick W, *Tetrahedron Lett* (1988) 29, 1505-1506
- 13 Szabo C, Nakao Y, Yoshida W, Scheuer P, *Tetrahedron* (1996) 52, 9681-9686
- 14 Daloze D, Braekman J, Vanhecke P, Boevé J, Pasteels J, *Can J Chem* (1987) 65, 432-436
- 15 Maschwitz U, Kloft W, In : *Venomous Animals and Their Venoms*, Vol 3, (Bücherl and Buckley, Eds), Academic Press, New York, 1971
- 16 Pasteels J, Daloze D, Boevé J, *J Chem Ecol* (1989) 15, 1501-1511
- 17 Jung J, Chang C, Smith D, McLaughlin J, *J Nat Prod* (1991) 54, 500-505
- 18 Jung J, Pummangura S, Chaichantipyuth C, Patarapanich C, Fanwick P, Chang CJ, McLaughlin J, *Tetrahedron* (1990) 46, 5043-5054
- 19 a) Ammon H, Wahl M, *Planta Med* (1991) 57, 1-7  
b) Kiuchi F, Goto Y, Sugimoto N, Akao N, Kondo K, Tsuda Y, *Chem Pharm Bull* (1993) 41, 1640-1643
- 20 Haitwanger RC, Bryan RF, *J Chem Soc* (1971) 1598
- 21 Torrance S, Wiedhopf R, Cole J, Arara S, Bates R, Beavers W, Cutler R, *J Org Chem* (1976) 41, 1855
- 22 a) Carballera L, Masquera R, Rios M, *Theochem* (1986) 136, 351-359  
b) Shishkov I, Vilkov L, Skancke P, *J Mol Struct* (1995) 346, 95-100
- 23 Dyadyusha G, Rykov A, Slominskii Y, *Teor Eksp Khim* (1977) 13, 539-541
- 24 Danilov V, Dyadyusha G, Rykov A, *Dokl Akad Nauk SSSR* (1979) 245, 639-643
- 25 Shvedova L, Tatikolov A, Kuz'min V, Krasnaya Zh, Bekker A, *Dokl Akad Nauk SSSR* (1984) 276, 654-659
- 26 Venkataraman K (Ed) In : *The Chemistry of Synthetic Dyes*, Vol 2, Academic Press, New York, 1969 et Vol 4, Academic Press, New York, 1971
- 27 Gruffaz M, Rollet B (Rhône-Poulenc Industries), Brevet Brit 1,531,906, 15 nov 1978, Fr Appl 75/20, 455, 30 juin 1978
- 28 Goto Y, Nakayama M (Nippon Oils and Fats Co Ltd) Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 62,174,203 [87,174,203], 31 juillet 1987, Appl 86/14,740, 28 jan 1986
- 29 Fuji Photo Film Co, Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 60, 131, 539 [85,131, 539], 13 juillet 1985, Appl 83/241, 345, 20 déc 1983
- 30 a) Ikeda H, Kawabe Y (Idemitsu Kosan C, Ltd) Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 01,209,430[89,209,430], 23 août 1989, Appl 88/33,953, 18 fév 1988  
b) Goto Y, Hayashi A, Nakayama M (Nippon Oils and Fats Co, Ltd) Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 01,229,233 [89,229,233], 12 sep 1989, Appl 88/53,709, 9 mars 1988
- 31 Pour une revue sur les annulénones, voir Cresp T, Sargent M, *Top Curr Chem* (1975) 57, 111
- 32 Par exemple : Higuchi H, Asano K, Nakafuku K, Takai Y, Ojima J, *J Chem Soc Perkin Trans I* (1993) 89-99
- 33 Par exemple : Ojima J, Itagawa K, Nakada T, *Bull Chem Soc Jpn* (1986) 59, 1723-1731
- 34 a) Sondheimer F, *Acc Chem Res* (1972) 5, 81  
b) Nakagawa M, *Pure Appl Chem* (1975) 44, 885
- 35 Ojima J, Hiraiwa N, Kondo S, Asano K, Sakon C, Higuchi H, Inoue K, Yamamoto G, *J Chem Soc Perkin Trans I* (1995) 3027-3036
- 36 Higuchi H, Asano K, Hiraiwa N, Kondo S, Ojima J, Yamamoto G, *J Chem Soc Perkin Trans I* (1994) 1579-1587
- 37 a) Morel-Fourrier C, Dulcère JP, Santelli M, *J Am Chem Soc* (1991) 113, 8062-8069  
b) Hacini S, Pardo R, Santelli M, *Tetrahedron Lett* (1979) 17, 4553-4556
- 38 Tubul A, Santelli M, *Tetrahedron* (1988) 44, 3975-3982
- 39 Parrain JL, Beaudet I, Duchêne A, Watrelot S, Quintard JP, *Tetrahedron Lett* (1993) 34, 5445-5448
- 40 a) Larock R, Bernhardt J, *Tetrahedron Lett* (1976) 17, 3097-3100  
b) Larock R, Bernhardt J, *J Org Chem* (1978) 43, 710-719
- 41 a) Marino JP, Linderman R, *J Org Chem* (1981) 46, 3696-3702  
b) Jabri N, Alexakis A, Normant JF, *Tetrahedron* (1986) 42, 1369-1380
- 42 Cahiez G, communication personnelle
- 43 Sheffy F, Godschal J, Stille J, *J Am Chem Soc* (1984) 106, 4833-4840
- 44 Larock R, Hershberger S, *J Org Chem* (1980) 45, 3840-3846
- 45 Goure W, Wright M, Davis P, Labadie S, Stille J, *J Am Chem Soc* (1984) 106, 6417-6422
- 46 a) Kelley S, In : *Comprehensive Organic Synthesis*, (Trost B, Ed), Pergamon Press, Oxford, 1990, Vol 1, 729  
b) Maryanoff B, Reitz A, *Chem Rev* (1989) 89, 863
- 47 a) Mathey F, Savignac P, *Tetrahedron* (1978) 34, 649-654  
b) Dauben W, Beasley G, Broadhurst M, Muller B, Peppard D, Pesnella P, Suter C, *J Am Chem Soc* (1974) 96, 4724
- 48 Peiffer G, Coubis P, *Can J Chem* (1974) 52, 2894-2900
- 49 Motoyoshiya J, Miyajima M, Hirakawa K, Kakurai T, *J Org Chem* (1985) 50, 1326-1327
- 50 Guo C, Lu X, *Tetrahedron Lett* (1991) 32, 7549-7552
- 51 Guo C, Lu X, *Synlett* (1992) 405-406
- 52 a) Habermas K, Denmark S, *Org React* (1994) 45, 1-158  
b) Santelli-Rouvier C, Santelli M, *Synthesis* (1983) 429-442
- 53 Braude E, Coles J, *J Chem Soc* (1952) 1430-1433
- 54 a) Shoppee C, Lack R, *J Chem Soc* (1969) 1346  
b) Shoppee C, Cooke B, *J Chem Soc Perkin Trans I* (1972) 2271-2276  
c) Shoppee C, Cooke B, *J Chem Soc Perkin Trans I* (1973) 1026
- 55 Woodward R, *Chem Soc Special Publication n° 21* (1967) 237-239
- 56 Par exemple : Nazarov I, Zaretskaya I, *Zh Obshch Khim* (1948) 18, 665
- 57 a) Paquette L, Stevens K, *Can J Chem* (1984) 62, 2415-2420  
b) Schostarez H, Paquette L, *Tetrahedron* (1981) 37, 4431-4435
- 58 Motoyoshiya J, Yazaki T, Hayashi S, *J Org Chem* (1991) 56, 735-740
- 59 a) Hirano S, Takagi S, Hiyama T, Nozaki H, *Bull Soc Chim Jpn* (1980) 53, 169-173  
b) Hirano S, Hiyama T, Nozaki H, *Tetrahedron Lett* (1974) 15, 1429-1430
- 60 Denmark S, Hite G, *Helv Chim Acta* (1988) 71, 195-208
- 61 Denmark S, Jones T, *J Am Chem Soc* (1982) 104, 2642-2645
- 62 a) Jones T, Denmark S, *Helv Chim Acta* (1983) 66, 2377-2396  
b) Denmark S, Wallace M, Walker C, *J Org Chem* (1990) 55, 5543-5545

- 63 Peel M, Johnson C, *Tetrahedron Lett* (1986) 27, 5947-5950
- 64 Ichikawa J, Miyazaki S, Fujiwara M, Minami T, *J Org Chem* (1995) 60, 2320-2321
- 65 a) Hiyama T, Tsukanaka M, Nozaki H, *J Am Chem Soc* (1974) 96, 3713-3714  
 b) Tius M, Astrab D, Fauq A, Ousset J, Trehan S, *J Am Chem Soc* (1986) 108, 3438-3442  
 c) Tius M, Astrab D, *Tetrahedron Lett* (1989) 30, 2333-2336
- 66 a) Magnus P, Quagliato D, *J Org Chem* (1985) 50, 1621-1626  
 b) Crisp G, Scott W, Stille J, *J Am Chem Soc* (1984) 106, 7500-7506  
 c) Horton M, Pattenden G, *J Chem Soc Perkin Trans I* (1984) 811-817
- 67 a) Hamberg M, *Biochim Biophys Acta* (1987) 76, 920  
 b) Corey E, D'Alarcao H, Matsuda S, Landsbury P, Yamada Y, *J Am Chem Soc* (1987) 109, 289-290
- 68 Pour une revue sur les réactions tandem voir : Ho T, *Tandem Reactions in Organic Synthesis*, Wiley Interscience, New York, 1992
- 69 Winkler J, Kim H, Condroski K, Asensio A, Houk N, *J Org Chem* (1994) 59, 6879-6881
- 70 Winkler J, Kim H, Kim S, *Tetrahedron Lett* (1995) 36, 687-690
- 71 Britten-Kelly M, Willis B, *Synthesis* (1980) 27
- 72 a) Jung M, Mc Combs C, Takeda Y, Pan Y, *J Am Chem Soc* (1981) 103, 6677-6685  
 b) Spitzner D, *Angew Chem Int Ed Engl* (1978) 17, 197
- c) Hagiwara H, Okano A, Uda H, *J Chem Soc Chem Commun* (1985) 1047
- 73 Snider B, Harvey T, *Tetrahedron Lett* (1995) 36, 4587-4590
- 74 Hermann K, Dreiding A, *Helv Chem Acta* (1976) 59, 626-642
- 75 a) Leclaire M, Levet R, Lallemand JY, *Synth Commun* (1993) 23, 1923-1927  
 b) Lallemand JY, Leclaire M, Levet R, Aranda G, *Tetrahedron Asymmetry* (1993) 4, 1775-1778
- 76 Lallemand JY, communication personnelle
- 77 Par exemple : Fawcett J, Kemmitt R, Russel D, Serindag O, *J Organomet Chem* (1995) 486, 171-176
- 78 Cano A, Zuniga-Villarreal N, Alvarez C, Toscano R, Cervantes M, Daz A, *J Organomet Chem* (1994) 464, C23-C24
- 79 a) Grée R, *Synthesis* (1989) 341 et références citées  
 b) Grée R, Lellouche JP, *Advances in Metal-Organic Chemistry*, (Lanny S, Ed), Liebeskind, JAI Press, 1995, 4, 129-273  
 c) Nakanishi S, Kumeta K, Terada K, *Synthesis* (1995) 33-35
- 80 Marchand N, Grée D, Martelli J, Toupet L, Grée R, *J Org Chem* (1996) 61, 5063-5072
- 81 Jakubcová M, Végh D, Kozisek J, Dvorsky A, *Synth Commun* (1994) 24, 1333-1338
- 82 Takada S, Adachi M (Shinoi Seiyaku) Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 07,145,162 [95,145,162] 6 juin 1995, Appl 93/296, 416, 26 nov 1993